

ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №2

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело

Владикавказ

Методические материалы предназначены для обучения студентов 5 курса (9 семестр) лечебного факультета ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по дисциплине «Эндокринология».

Составители:

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. З.Т. Цаболова

Доцент кафедры внутренних болезней № 2, к.м.н. А.Б. Кусова

Рецензенты:

Ремизов О.В. -д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО СОГМА, зав. кафедрой ЮНЕСКО

Фидарова М. Ю. -гл. врач ГБУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер» Минздрава РСО-Алания

1. Анатомия и физиология коры надпочечников

Надпочечник (*glandulasuprarenalis, hypernephra*) — парная эндокринная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки, на уровне Th12 и L1 позвонков. У взрослого человека надпочечник имеет треугольную форму размером 4x2x0,3 см. Масса одного надпочечника 4-5 г.

Надпочечники состоят из двух морфо-функционально самостоятельных эндокринных желез - коркового вещества - коры (на долю которой приходится около 80% массы железы) и мозгового вещества, имеющих различное эмбриональное происхождение.

Корковое вещество формируется на 5-й неделе внутриутробного периода и дифференцируется из интерреналовой ткани, которая представляет собой часть мезодермы, расположенной между двумя первичными почками. Мозговое вещество имеет общее происхождение с нервной системой, развиваясь из симпатобластов. Симпатобласты, высекаясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело.

На 8-й неделе мезодермальные клетки начинают интенсивно размножаться и формируется 2 зоны коры: наружная - дефинитивная и эмбриональная (фетальная), расположенная на границе с мозговым веществом. На 10-20-й неделе фетальная кора быстро растёт, к 30-й неделе объём этой зоны увеличивается вдвое. В плодном периоде на долю фетальной зоны приходится большая часть коры надпочечника. Незадолго до рождения начинается дегенерация этой зоны и к концу первого года жизни фетальная кора полностью исчезает. Фетальная кора синтезирует преимущественно кортизол и дегидроэпиандростерон (ДГА). Последний в печени плода преобразуется в 18"-производные, из которых в плаценте образуется большая часть эстрогенов материнского организма (эстриол, эстрадиол и эстрон).

Объём дефинитивной коры к 30-й неделе значительно увеличивается. В течение первого года жизни в дефинитивной коре определяются клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. Дифференцировка корковой части надпочечника завершается к третьему году жизни. В дальнейшем кора продолжает увеличиваться в объёме (особенно в период полового созревания), достигая окончательных размеров к 20 годам.

Полагают, что клетки коры и мозговой части железы способны поддерживать своё количество как путём их пролиферации, так и за счёт камбиального резерва.

Кровоснабжение коры надпочечника осуществляется из трёх источников: верхней надпочечниковой артерии (ветвь нижней диафрагмальной артерии), средней надпочечниковой артерии, отходящей непосредственно от аорты, нижней надпочечниковой артерии (ветвь почечной артерии). Отток венозной крови осуществляется через центральную надпочечниковую вену. Центральная вена правого надпочечника (длиной около 1 см) впадает в нижнюю полую вену, а вена левого надпочечника, которая несколько длиннее правой (2-4 см), впадает в почечную вену.

В коре надпочечников синтезируются стероидные гормоны (минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены), в хромаффинной ткани мозгового слоя - катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин).

СТРОЕНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечник окружен капсулой из плотной волокнистой соединительной ткани, от которой в толщу железы отходят соединительнотканые перегородки. Строма надпочечника состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, поддерживающей эпителиальные клетки и содержащей огромное количество кровеносных капилляров с фенестрированным эндотелием, паренхима - из совокупности эпителиальных клеток, имеющих различное строение на разном расстоянии от капсулы надпочечника. Последняя особенность, а также характер гормонального синтеза, позволяет выделять в коре клубочковую, пучковую и сетчатую зоны.

Клубочковая зона (15% толщины коры). Представлена мелкими эпителиоидными клетками, содержащими небольшое количество слабоокрашиваемой цитоплазмы. Здесь же встречаются крупные, богатые липидами, а также вакуолизированные клетки и синцитий, образующие скопления типа клубочков. В этой зоне синтезируются минералокортикоиды, главным образом альдостерон, стимулятором синтеза которого являются ангиотензин II и в незначительной степени адренокортикотропный гормон (АКТГ). *Минералокортикоиды синтезируются только в клубочковой зоне.*

Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, практически автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза. АКТГ оказывает влияние только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При дефиците АКТГ (вторичный гипокортицизм) клубочковая зона, функционирующая автономно, в отличие от пучковой и сетчатой, атрофии не подвергается. Именно с этим связано, как правило, более мягкое течение вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника

Пучковая зона (75% толщины коры). Тяжи эндокринных клеток и находящиеся между ними кровеносные капилляры расположены параллельно друг другу (в виде пучков). Это крупные кубические и полигональные клетки; некоторые из них имеют по два ядра. Цитоплазма клеток вакуолизирована и содержит большое количество липидов. Холестерин, которым богаты надпочечники, содержится в основном в клетках этой зоны в большем количестве, чем в любой другой ткани организма. Здесь синтезируются глюкокортикоиды (преимущественно кортизол, который метаболизируется, в основном в печени и почках, в менее активный кортизон [дегидрокортикостерон]), а также андрогены. Синтез глюкокортикоидов регулирует тропный гормон аденогипофиза - АКТГ.

Сетчатая зона (10% толщины коры). Наиболее глубокая часть коры надпочечника, прилегающая к мозговому слою. Состоит из переплетающихся между собой неправильной формы тяжей клеток

небольшого размера, содержащих пигмент, небольшое количество капель липидов и хорошо окрашиваемую цитоплазму. В сетчатой зоне синтезируются андрогены (дегидроэпиандростерон и андростендион), следовые количества эстрогенов, а также отчасти прогестерон и глюкокортикоиды. Тропный гормон - АКТГ.

Для пучковой и сетчатой зоны, которые являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является АКТГ, выделение которого, в свою очередь, регулируется КРГ. Эти гормоны связаны между собой классическими петлями отрицательной обратной связи. В соответствии с принципом отрицательной обратной связи, избыток кортизола подавляет продукцию АКТГ, а дефицит — ее стимулирует (рис. 1.).



Рис. 1. Отрицательная обратная связь в регуляции продукции кортизола

Формирование зон коркового вещества продолжается до 11-14 лет. К этому периоду соотношение ширины клубочковой, пучковой и сетчатой зон составляет 1:1:1. В дальнейшем (третье-пятое десятилетие) сетчатая зона и особенно пучковая несколько расширяются, в связи с чем соотношение зон составляет 1:2:2, а к 50 годам -1:3:2. Если масса надпочечника у взрослых существенно не зависит от возраста, то

типичное деление их на зоны характерно для людей молодого возраста. Впоследствии пучковая зона утрачивает свойственную ей колончатую структуру, между ней и сетчатой зоной появляются многочисленные выросты, доходящие, с одной стороны, до капсулы, с другой - до мозгового вещества. Инволюции сетчатой зоны с возрастом не наблюдается, клубочковая же зона определяется в отдельных участках.

Кора надпочечника является жизненно необходимым органом. Смерть экспериментальных животных после двусторонней адреналэктомии наступает через несколько суток. Абсолютная жизненная необходимость кортикостероидов, в первую очередь, определяется двумя основными функциями:

1. Задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Эта функция обеспечивается минералокортикоидами. Основным минералокортикоидом у человека является альдостерон

2. Обеспечение адаптации организма к стрессорным факторам внешней среды. Под стрессорными факторами понимают весь комплекс воздействий на организм от инфекционных и травмирующих агентов, заканчивая эмоциональными стрессорами. Указанные эффекты обеспечиваются глюкокортикоидами, основным представителем которых у человека является кортизол.

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники секретируют кортикостероиды, являющиеся производными циклопентанопергидрофенантрена (в основе их химической структуры лежит стероидное кольцо из 17 атомов углерода).

Исходным продуктом синтеза кортикостероидов является холестерин. Большая часть холестерина (80-90%) связана с жирными кислотами и только 10% приходится на свободный холестерин, который в надпочечниках содержится главным образом в эндоплазматических мембранах и митохондриях, а эфиры холестерина сосредоточены в липидных каплях цитоплазмы. Холестерин поступает в надпочечники из плазмы или синтезируется из ацетил-КоА.

Пополнение запасов холестерина находится под контролем АКТГ, под действием которого ускоряется поступление свободного холестерина из плазмы, усиливается внутриклеточный синтез холестерина *de novo* и стимулируется внутриклеточный гидролиз эфиров холестерина в самих надпочечниках. АКТГ регулирует скорость стероидогенеза в надпочечниках, изменяя метаболизм холестерина и его перераспределение как внутри клетки, так и в митохондриях. Внеклеточные липопротеиды являются важным регулятором синтеза холестерина в надпочечниках, и при достаточном количестве внеклеточного холестерина наблюдается угнетение внутриклеточного его синтеза.

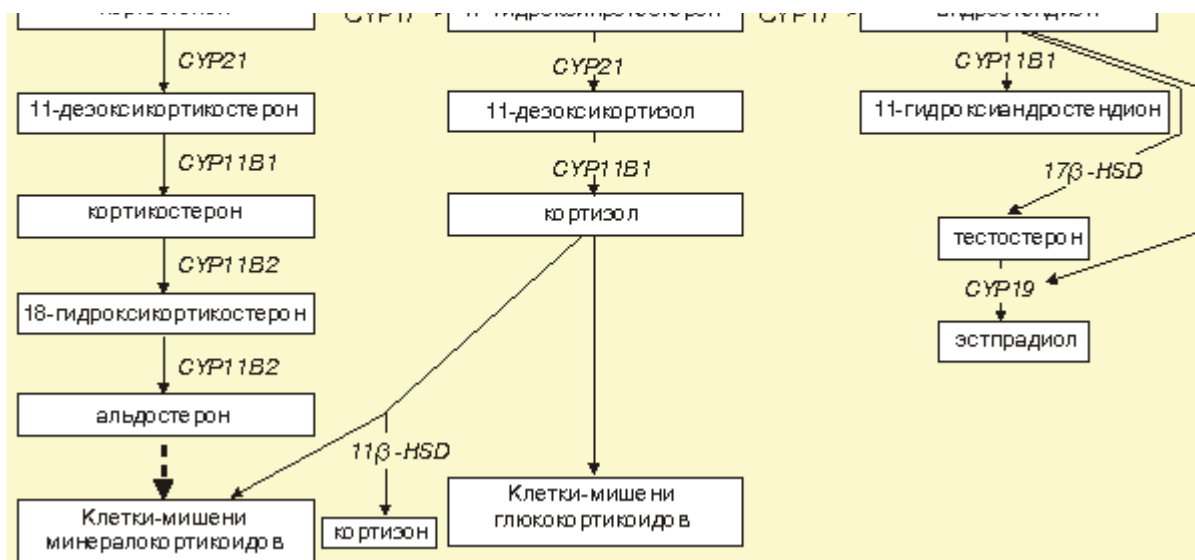


Рис. 2. Стероидогенез в коре надпочечников.

Процессы стероидогенеза обеспечивают ферменты, локализованные в митохондриях и гладкой эндоплазматической сети. Биосинтез кортикостероидов начинается в митохондриях, где от поступающего холестерина под влиянием P450SCC (20,22 десмолазы) происходит отщепление боковой цепи холестерина и образование прегненолона, который является предшественником для большинства кортикостероидов, секретирующихся в надпочечниках человека (рис.2).

Глюкокортикоиды образуются в гладкой эндоплазматической сети из прегненолона при участии фермента P450c17 через промежуточные продукты - 17"-гидроксиpregненолон и 17-гидроксиprogестерон. В результате последующей реакции при участии P450c21 происходит гидро-ксилирование в 21-м положении с образованием 11-дезоксикортизола, который в митохондриях подвергается дополнительному гидроксилированию в 11-м положении при участии P450c11, и в результате двух реакций гидроксилирования образуется кортизол, который, как и дегидроэ-пиандростерон, представлен в пучковой и частично в сетчатой зонах коры надпочечников. В этих зонах отсутствует фермент P450aldo (альдос-теронсинтаза, P450sto), необходимый для синтеза альдостерона.

Минералокортикоиды (альдостерон) образуются в клетках клубочковой зоны, функции которых лишь частично находятся под контролем АКТГ. Все три последних этапа синтеза альдостерона, а именно образование кортикостерона из 11-дезоксикортикостерона, 18-гидроксикорти-костерона и альдостерона, находятся под контролем фермента P450aldo.

Образование андрогенов в коре надпочечников осуществляется в её сетчатом слое и отчасти в пучковой зоне конверсией 17 α-гидроксиpregненолона в С-19 стероиды, к которым относится дегидроэпиандростерон и дегидро-эпиандростерон сульфат. Андростендион образуется из 17"-гидроксиprogестерона при участии

фермента 17,20 десмолазы. Андростендион может конвертироваться в тестостерон. У мужчин тестостерон надпочечникового происхождения является лишь небольшой частью от общего уровня тестостерона, циркулирующего в крови и экскретируемого с мочой.

Характер стероидогенеза определяется ферментными системами, активность которых зависит от АКТГ. Комплексообразование АКТГ с рецептором инициирует серию последовательных реакций и активирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь приводит к фосфорилированию белков рибосом, образованию и повышению активности ферментов (холестеринэстеразы, P450SCC и др.), определяющих скорость стероидогенеза.

В тканях надпочечника под влиянием АКТГ отмечается повышение синтеза ДНК и РНК, увеличиваются размеры клеток, объем ядер, гипертрофируется ядрышко и пластинчатый комплекс, возрастает число липидных клеток в цитоплазме митохондрий, увеличивается гладкая эндоплазматическая сеть.

ГОРМОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Глюкокортикоиды

Самым биологически активным глюкокортикоидом, секретлируемым надпочечниками, является кортизол (на его долю приходится 80%). Остальные 20% в порядке убывания активности составляют кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. В сутки надпочечниками секретлируется 15-30 мг кортизола.

Более 90 % кортизола циркулирует в крови связанным с белками - преимущественно с γ -глобулином (кортикоидсвязывающим глобулином или транскортином) и небольшая часть связана с альбуминами, обладающими к нему низкой аффинностью по сравнению с транскортином. Около 8% кортизола плазмы является свободной фракцией, осуществляющей биологический эффект.

Дефицит инсулина и эстрогены повышают содержание транскортина, что приводит к увеличению кортизола, связанного с белками, в результате чего увеличивается общая концентрация кортизола в плазме. Однако уровень свободного кортизола, по-видимому, остается нормальным, а признаки и симптомы избытка глюкокортикоидов отсутствуют.

Большинство синтетических аналогов глюкокортикоидов связываются с транскортином менее эффективно (примерно 70% связывания). Это может объяснить способность некоторых из них уже в низких дозах вызывать побочные эффекты.

Заболевания печени и почек, а также длительный приём глюкокортикоидов сопровождаются снижением содержания транскортина и уменьшением фракции кортизола, связанного с этим белком, что приводит к клиническим признакам избытка глюкокортикоидов.

Время циркуляции кортизола определяется прочностью связывания с транскортином (период полураспада кортизола составляет 80-120 мин, кортикостерона - менее 60 мин).

Экскреция. Основным местом обмена кортизола является печень, но почки, кишечник и легкие также принимают участие в обмене кортикостероидов. В печени под влиянием ферментов 5 β - и 5 α -редуктаз происходит удаление кетонной группы в кольце А и присоединение 4 атомов водорода с превращением кортизола в тетрагидрокортизол и окисление гидроксильной группы у С11 в кетонную группу с превращением в тетрагидрокортизон. Эти метаболиты образуют парные соединения с глюкуроновой и серной кислотами, а так как эфиры этих соединений (глюкорониды) хорошо растворяются и плохо связываются с белками крови, они экскретируются с мочой.

Свободный кортизол фильтруется в клубочках почек, однако 80-90% его реабсорбируется в канальцах и лишь незначительная часть экскретируется с мочой в течение суток. Из выделенных с мочой продуктов метаболизма кортизола тетра-гидропроизводные составляют 50-60%, кортизол и кортизон - 25-35%, 17 β -кетостероиды - 5-8% и 1-3% составляет неизмененный гормон.

Конъюгированные формы глюкокортикоидов секретируются с желчью в ЖКТ, из них 20% теряется с калом, 80% всасывается в кишечнике.

Функции глюкокортикоидов разнообразны - от регуляции метаболизма до модификации иммунологического и воспалительного ответов.

Углеводный обмен. С одной стороны, активируя печеночный глюконеогенез, а с другой, стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, глюкокортикоиды способствуют развитию гипергликемии, являясь, таким образом, контринсулярными гормонами. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают перmissive действие, позволяющее другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом. За счет превращения неактивной формы гликогенсинтетазы в активную глюкокортикоиды увеличивают запасы гликогена в печени

Белковый обмен. В целом, глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости.

Липидный обмен. Липолиз усиливается в области верхних и нижних конечностей, липогенез - в других частях тела (туловище и лицо). Эти дифференциальные эффекты придают больным (например, при синдроме Иценко-Кушинга) характерный внешний вид. Приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме.

Действие глюкокортикоидов на обмен кальция выражается в негативном балансе из-за уменьшения всасывания кальция и усиления его выделения, так как подавляется активность витамина D.

Иммунная система. В высоких дозах глюкокортикоиды выступают как иммунодепрессанты (применяют для предупреждения отторжения трансплантированных органов) за счет подавления активности нейтрофилов и моноцитов, способности вызывать лимфопению и депрессию клеточных иммунологических реакций.

Воспаление. Глюкокортикоиды имеют выраженный противовоспалительный эффект - играют большую роль в стабилизации клеточных мембран и органелл. В значительной степени противовоспалительные и антитоксические эффекты объясняются стабилизацией лизосомальных мембран, причем предотвращается выделение ферментов, повреждающих клетки. Благодаря снижению проницаемости капиллярного эндотелия улучшается микроциркуляция и уменьшается экссудация лейкоцитов и тучных клеток. Универсальным механизмом противовоспалительной и антидеструктивной активности глюкокортикоидов является подавление транскрипции генов ферментов, участвующих в образовании липидных медиаторов и влияние на метаболизм воспалительных медиаторов.

Синтез коллагена. Глюкокортикоиды при длительном применении ингибируют синтетическую активность фибробластов и остеобластов, в результате развиваются истончение кожи и остеопороз.

Скелетные мышцы. Длительное применение глюкокортикоидов поддерживает катаболизм мышц, что приводит к их атрофии и мышечной слабости.

Рецептор глюкокортикоидов (ген GCCR, 138040, 5q31-q32) - фактор транскрипции, полипептид из семейства онкогенов erb-A. По аутосомно-доминантному типу наследуется несколько мутаций, приводящих к развитию нечувствительности мишеней к глюкокортикоидам.

Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов - АКТГ, который синтезируется и накапливается в клетках передней доли гипофиза. Секреция АКТГ и родственных пептидов контролируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ), секретиремым в срединном возвышении гипоталамуса. КРГ через портальный кровоток поступает в переднюю долю гипофиза, где вызывает в свою очередь секрецию АКТГ.

Также, к факторам, регулирующим секрецию АКТГ, относят концентрацию свободного кортизола в плазме, стресс и цикл сон-бодрствование. Кортизол снижает чувствительность кортикотрофов гипофиза к КРГ и ингибирует его секрецию. Торможение секреции АКТГ, приводящее к атрофии надпочечников при длительной терапии глюкокортикоидами, связано в основном с подавлением секреции КРГ на уровне гипоталамуса, поскольку в этих условиях экзогенное введение КРГ продолжает вызывать подъем уровня АКТГ в плазме.

Для синтеза и секреции кортиколиберина, АКТГ и кортизола характерна выраженная суточная периодичность (т.н. циркадианный ритм). Увеличение секреции кортизола наступает после засыпания и достигает максимума при пробуждении.

Минералокортикоиды

Биологически активными минералокортикоидами в порядке убывания активности являются альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон и 18-оксидезоксикортикостерон. Основная функция минералокортикоидов - поддержание баланса электролитов жидкостей организма, осуществляемая посредством, в первую очередь, увеличения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, что приводит к увеличению содержания воды в организме и повышению АД. Кроме

этого, минералокортикоиды увеличивают реабсорбцию хлора и бикарбонатов, а также увеличивают экскрецию ионов калия (приводящее к гипокалиемии) и ионов водорода.

Секретируемый надпочечниками альдостерон с кровотоком достигает почек, где проникает в эпителиальные клетки дистальных отделов канальцев и связывается со специфическим цитоплазматическим рецептором. Альдостеронрецепторный комплекс затем перемещается в ядро и связывается с рецепторами, вызывая стимуляцию мРНК и синтез соответствующего белка (фермента), который и осуществляет повышенное выделение калия и задержку натрия (обмен ионов натрия на калий в дистальных отделах канальцев).

Метаболизм. Альдостерон практически не связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови (время полужизни) не превышает 15 мин. Альдостерон в печени трансформируется в тетрагидроальдостерон-3-глюкоронид и в этом виде экскретируется почками.

Секреция альдостерона в организме контролируется следующими факторами: 1) активностью ренин-ангиотензинной системы; 2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; 3) уровнем АКГГ; 4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой.

Таблица 1

Факторы, регулирующие секрецию ренина и альдостерона

Стимулирующие	Ингибирующие
<ul style="list-style-type: none"> - переход из горизонтального положения в вертикальное - снижение внутрисосудистого давления и объема вследствие дегидратации, кровотечения, приема диуретиков, гипоальбуминемии - стрессовые ситуации, повышение активности симпатической нервной системы - прием р-адреностимуляторов (изопреналин, адреналин) - граничение приема натрия - стимуляция секреции простагландинов, глюкагона, брадикинина - сердечная недостаточность и цирроз печени - снижение кровотока в почечной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> вазопрессин α-адреностимуляторы β-адреноблокаторы (индерал, обзидан) увеличение потребления натрия с пищей

Ренин-ангиотензинная система представлена набором компонентов, взаимодействующих в строгой последовательности. Ангиотензиноген, образующийся в печени под влиянием ренина, местом секреции которого является юкстагломерулярный аппарат кортикальных нефронов, конвертируется в ангиотензин I. Последний в легких под влиянием «конвертирующих ферментов» (киназы II) превращается в ангиотензин II (биологически активный октапептид), который стимулирует секрецию альдостерона и вызывает сужение артериол. Таким образом, увеличение секреции ренина является необходимым условием для усиления секреции альдостерона.

Считается, что скорость образования ренина зависит от: снижения давления в юкстагломерулярном аппарате почки (барорецепторная гипотеза); состояния симпатической нервной системы (адренергическая гипотеза); снижения концентрации натрия в области плотного пятна-«maculadensa» (гипотеза темного пятна). Факторы, регулирующие секрецию ренина представлены в табл. 1.

Основной функцией системы ренин-ангиотензин-альдостерон является регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного артериального давления и осмолярности. Ангиотензин, который сам по себе является наиболее мощным физиологическим вазоконстриктором, стимулирует клубочковую зону опосредованно через рецепторы плазматической мембраны клеток, которые связаны с фосфолипазой C.

Ионы калия стимулируют секрецию альдостерона непосредственно в клубочковой зоне коры надпочечника. колебание уровня калия плазмы всего на 0, 1 ммоль/л приводит к изменению концентрации альдостерона, в ту или иную сторону, на 50% (рис. 3).

Имеются многочисленные данные о контроле секреции альдостерона АКТГ. Об этом свидетельствует и тот факт, что суточный ритм секреции альдостерона (максимум высвобождения его в утренние часы) совпадает с ритмом секреции АКТГ.

Уровень альдостерона в плазме изменяется при трансфузии простагландинов; кроме того, ингибитор синтеза простагландинов индометацин прерывает влияние натрия и увеличения внутрисосудистого объема на секрецию альдостерона. Не исключено, что действие осуществляется совместно с кининовой системой на уровне образования ренина или непосредственно альдостерона.

Секреция альдостерона в сутки у практически здоровых лиц при свободной диете и нормальном содержании в ней хлорида натрия (поваренной соли) составляет от 100 до 500 нмоль/сут (30-150 мкг/сут) при концентрации его в сыворотке крови от 15 до 400 нмоль/л (5-15 нг/100 мл).

Рецептор альдостерона (ген MCR, 264350, 4q31.1) - внутриклеточный полипептид с молекулярной массой 107 кД, связывает альдостерон (также кортизол, но не кортизон) и активирует транскрипцию генов.

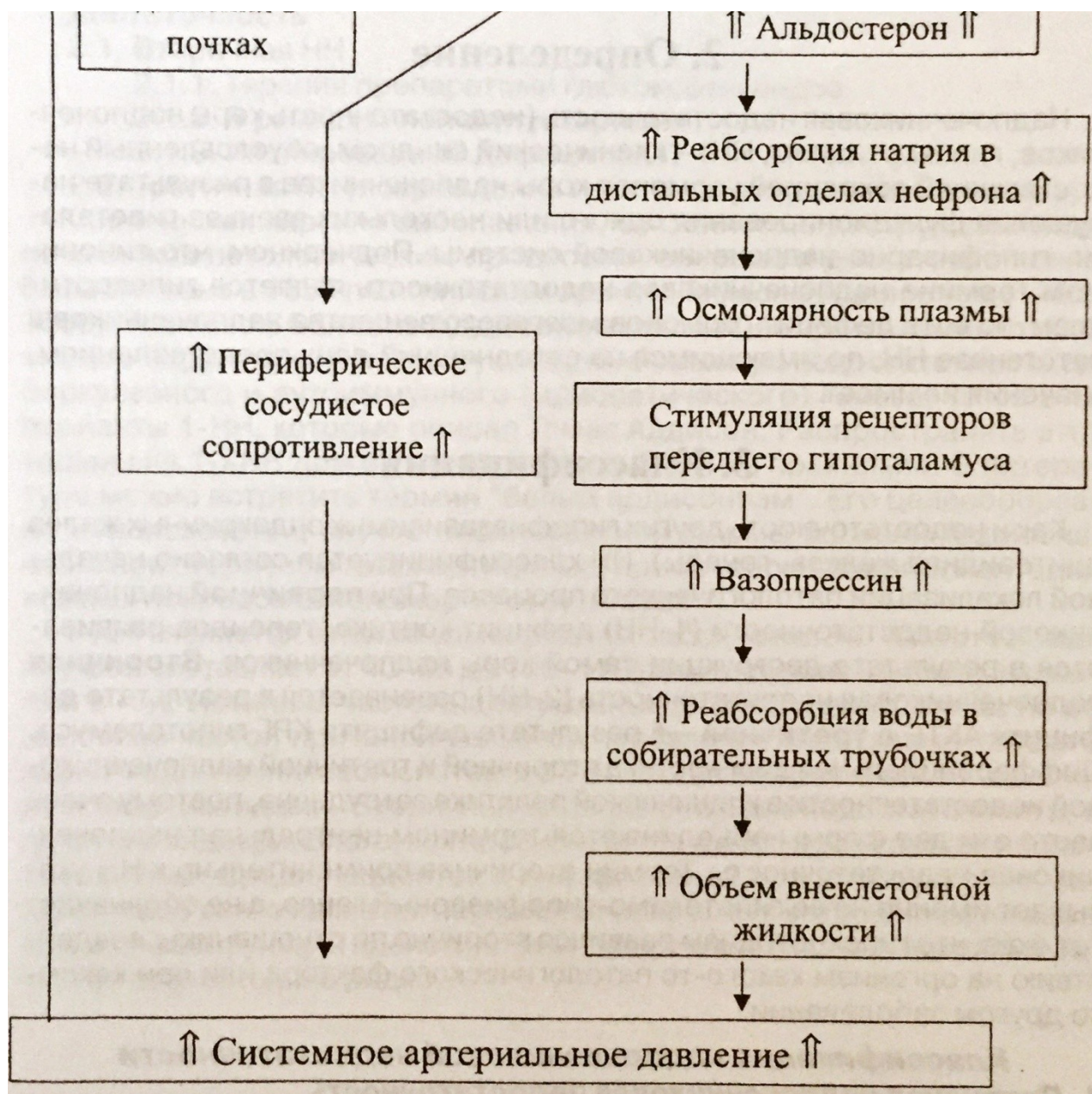


Рис. 3. Система ренин-ангиотензин-альдостерон

Дефекты рецептора ведут к развитию псевдогипоальдостеронизма (задержка калия, потеря натрия, артериальная гипертензия при нормальной или даже повышенной секреции альдостерона).

Главным органом-мишенью альдостерона является почка, где он усиливает активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых

канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экскреции гена Na^+/K^+ АТФазы. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками K^+ , H^+ , NH_4^+ , При дефиците минералокортикоидов происходит потеря организмом натрия, задержка калия и метаболический ацидоз. Сходным образом альдостерон влияет на потовые, слюнные и кишечные железы.

Главными надпочечниковыми **андрогенами** (С 19-стероиды) являются дегидроэпиандростерон (ДЭА, прастерон) и андростендион. Они имеют принципиальное физиологическое значение, хотя и не имеют острой жизненной необходимости. По своей андрогенной активности тестостерон превосходит их соответственно в 20 и 10 раз. Перед секрецией 99% ДЭА сульфатируется до ДЭА-С.

Физиологическое значение ДЭА остается окончательно невыясненным. Тем не менее, на основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно заключить, что низкий уровень ДЭА ассоциирован с повышенным риском заболеваний и состояний, которые развиваются в пожилом возрасте, в частности со снижением иммунологической реактивности, повышением смертности, повышением рис. ка развития новообразований, атеросклерозом, бессонницей, остеопорозом и депрессивными состояниями.

Другими надпочечниковыми андрогенами являются андростендион и этиохоланолон. Последний, по-видимому, играет определенную роль в процессах терморегуляции. Тестостерон и эстрогены в норме в значимых количествах надпочечниками не продуцируются.

2. Определение

Надпочечниковая недостаточность (недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм, НН) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Подчеркнем, что синонимом термина надпочечниковая недостаточность является гипокортицизм, то есть дефицит гормонов мозгового вещества надпочечников в патогенезе НН, по имеющимся на сегодняшний день представлениям, значения не имеет.

3. Классификация

Как и недостаточность других гипофиззависимых эндокринных желез (щитовидная железа, гонады), НН классифицируется согласно начальной локализации патологического процесса. При первичной надпочечниковой недостаточности (1 -НН) дефицит кортикостероидов развивается в результате деструкции самой коры надпочечников. Вторичная надпочечниковая недостаточность (2-НН) развивается в результате дефицита АКТГ, а третичная - в результате дефицита КРГ гипоталамуса. Дифференциальная диагностика вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности в клинической практике затруднена, поэтому очень часто эти две формы объединяются термином центральная надпочечниковая недостаточность. Термин вторичная применительно к НН указывает именно на ее гипоталамо-гипофизарный генез, а не

обозначает тот факт, что гипокортицизм развился вторично по отношению к воздействию на организм какого-то патологического фактора или при како^м то другом заболевании.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Первичная надпочечниковая недостаточность

1.1. 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-ассоциированный 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).

Клиническая картина заболевания, связанного с деструкцией надпочечников патологическим процессом, впервые и достаточно полно была описана в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (1793-1860). Термином **болезнь Аддисона** в настоящее время принято обозначать первичную хроническую надпочечниковую недостаточность туберкулезного и аутоиммунного (идиопатического) генеза, то есть те варианты 1-НН, которые описал Томас Аддисон. Распространять этот термин на 1-ХНН другой этиологии или 2-НН не правильно. В литературе можно встретить термин "белый аддисонизм". Его целесообразно использовать в случае беспигментной формы болезни Аддисона, но не при вторичном гипокортицизме, при котором гиперпигментация кожных покровов закономерно отсутствует.

1-ХНН является относительно редким заболеванием. Частота новых случаев составляет от 40-60 до 100—110 новых случаев на 1 млн. взрослых в год. Истинная частота центральных форм НН неизвестна, но ее наиболее частой причиной является подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) на фоне хронической терапии глюкокортикоидами. Вторичная надпочечниковая недостаточность, в практике эндокринолога, как правило, встречается в рамках пангипопитуитаризма. Среди пациентов с гипофизарной недостаточностью, которая чаще всего является парциальной, то есть с

выпадением не всех, а нескольких функций аденогипофиза, вторичный гипокортицизм встречается относительно редко.

4. Этиология первичного гипокортицизма

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

4.1. Аутоиммунное поражение коры надпочечников

Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит) в настоящее время является основной причиной 1-ХНН. На ее долю в развитых странах приходится до 90% и более случаев 1-ХНН.

Следует отметить, что если во второй половине XIX и начале XX века на долю аутоиммунной деструкции приходилось не более 15-20% от всех случаев болезни Аддисона, то на протяжении 20 столетия соотношение этиологических факторов первичного гипокортицизма постепенно изменялось в сторону преобладания аутоиммунной деструкции над туберкулезной.

Работами начала 90-х годов было показано, что «мишенью» для антител при болезни Аддисона являются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21), 17 α -гидроксилазе (P450c17) и ферменту отщепления боковой цепи (P450 Δ c11). Фермент стероидогенеза - 21-гидроксилаза, локализуясь в эндоплазматической сети клеток коры надпочечников, катализирует реакцию превращения 17 β -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол в пучковой зоне, обеспечивая синтез кортизола, а также реакцию перехода прогестерона в 11-дезоксикортикостерон в клубочковой зоне, обеспечивая синтез альдостерона. При изолированной 1-ХНН наибольшее диагностическое значение имеют антитела к P450c21. Если значение указанных антител как серологического маркера 1-ХНН аутоиммунного генеза в настоящее время не вызывает сомнений, то их патогенетическая роль в деструкции коры надпочечников остается до конца неизвестной.

Патогенез 1-ХНН аутоиммунного генеза, вероятно, во многом схож с таковым для других органоспецифических аутоиммунных заболеваний. В норме Т-и В-лимфоциты дифференцируются из стволовой клетки гемопоэза в костном мозге. В дальнейшем в тимусе аутореактивные тимоциты погибают при апоптозе. У пациентов с 1-ХНН, на фоне воздействия экзогенных и генетических факторов, Т-клетки реагирующие с собственной корой надпочечников падают в периферический кровоток, где распознают свои специфические аутоантигены и инициируют деструкцию коры надпочечника. Кроме того, Т-клетки стимулируют аутореактивные В-клетки, которые начинают продуцировать специфические аутоантитела.

Аутоиммунный патологический процесс вначале развивается в клубочковой зоне коры надпочечников, чему соответствует прогрессирующее снижение уровня альдостерона и соответствующее увеличение активности ренина плазмы. В дальнейшем деструкции подвергается пучковая зона, что сопровождается снижением секреции кортизола и увеличением секреции АКТГ. Исход в каждом конкретном случае зависит не только от длительности заболевания, но и от титра антител (при титре антител ниже 1:8, как правило, происходит спонтанная элиминация антител из сыворотки крови, особенно при назначении кортикостероид-ной терапии при первом же их обнаружении, тогда как при титре более 1:8 ХНН прогрессирует).

Гены, кодирующие 21-гидроксилазу, расположены в локусе III класса антигенов гистосовместимости (МНС - MajorHistocompatibilityComplex, короткое плечо хромосомы 6, гены TNF, HSP70, C4, 2ЮН). О связи заболевания с антигенами HLA свидетельствует обнаружение у большинства больных гаплотипов DR3, DR4, A1, B8.

Относительный риск заболевания возрастает примерно в 6,5 и 26,5 раза при наличии соответственно гаплотипов DR3 и DR4 и гетерозиготности по этим аллелям (DR3/DR4).

4.2. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Принципиальным аспектом в рамках обсуждения этиологии 1-ХНН, являются аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС). АПС представляют собой первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. В настоящее время на основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют АПС 1 и 2 типов (см. табл. 1).

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС-2) — наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС. В свою очередь, самым частым вариантом АПС-2 является сочетание сахарного диабета 1 -го типа и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Наиболее известным вариантом АПС-2 является синдром Шмидта, представляющий собой сочетание 1-ХНН и аутоиммунных тиреопатий (АИТ или болезнь Грейвса-Базедова (БГБ)). Реже встречается сочетание 1 -ХНН с сахарным диабетом 1 -го типа (синдром Карпентера).

Многие из заболеваний, встречаясь в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами — HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5. Тем не менее, в настоящее время не выявлено каких-либо существенных иммуногенетических различий между изолированным аутоиммунными эндокринопатиями и таковыми в рамках АПС-2. В большинстве случаев АПС-2 встречается спорадически, однако, описано немало случаев семейных форм, при

которых заболевание наблюдается у разных членов семьи в нескольких поколениях. АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет. У 40-500/0 больных с исходно изолированной 1 -ХНН рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия. 1 -ХНН встречается при обоих вариантах АПС и, как правило, является наиболее значимым их компонентом в клиническом плане. Принципиальным отличием АПС-1 от АПС-2 является сочетание 1 -ХНН с гипопаратиреозом и относительная редкость аутоиммунных тиреопатий.

Таблица 1

Компоненты аутоиммунных полигландулярных синдромов

АПС 1 -го типа	АПС 2-го типа
Гипопаратиреоз 76-96%	Надпочечниковая недостаточность 80-100%
Слизисто—кожный кандидоз 72-100%	Аутоиммунный тиреоидит/ БГБ 69-97%
Надпочечниковая недостаточность 72— 100%	Сахарный диабет 1 типа 35-52%
Первичный гипогонадизм 26— 45%	Витилиго 5-50%
Алопеция 30%	Первичный гипогонадизм 3,5-16%
Мальабсорбция 23%	Пернициозная анемия 16%
Пернициозная анемия 14%	
Хронический активный гепатит 12%	
Аутоиммунный тиреоидит / БГБ 10%	
Витилиго 4%	
Сахарный диабет 1 типа 2—5%	

Кроме того, в классическую триаду компонентов АПС-1 типа входит слизисто-кожный кандидоз (см. табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика АПС

АПС 1 -го типа	АПС 2-го типа
Моногенная, аутосомно-рецессивное (менделирующее) заболевание с полной пенетрантностью	Заболевание с наследственной предрасположенностью (политенное)
При семейных формах	При семейных формах может

проявляется только у sibсов	проявляться в нескольких поколениях
Пик манифестации 12 лет	Пик манифестации 30 лет.
Отсутствие ассоциации с гаплотипами HtA, мутация в гене AIRE на 21 q22.3 хромосоме	H1A-88, -Dw3, -Dr3, -Dr4
Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, хронический аутоиммунный гепатит, мальабсорбция. Относительная редкость аутоиммунных тиреопатий	Указанные заболевания не наблюдаются. Аутоиммунные тиреопатии практически постоянный компонент
Сахарный диабет 1 типа — 2-5%	Сахарный диабет 1 типа -- 52 %
Мужчины: женщины=1,4:1	Мужчины: женщины = 8:1
Характерное отличие 1-ХНН в рамках АПС-1- относительно высокая частота обнаружения антител к P450c17 и P450scc	При 1 -ХНН в рамках АПС-2 -- относительно редко выявляются антитела к P450c17 и P450scc, с высокой частотой антитела к P450c21

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа (АПС-1, APESCED-Autoimmunepolyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy, MEDAC-MultipleEndocrineDeficiencyAutoimmuneCandidiasis, кандидополиэндокринный синдром) — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования или реже встречающееся спорадически, для которого характерна классическая триада, описанная Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, 1 -ХНН. АПС-1 дебютирует, как правило, в детском возрасте. В подавляющем большинстве случаев, первым проявлением АПС-1 является слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей, реже встречается поражение ЖКТ, дыхательных путей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов развивается гипопаратиреоз, который у 88% больных развивается в первые 10 лет жизни. Наиболее существенным открытием последних лет в области исследования АПС является открытие гена, мутации в котором приводят к развитию АПС-1. Этот ген расположен на 21q22.3 хромосоме и получил название AIRE-1 (от autoimmuneregulator). Открытие гена AIRE имеет важное общемедицинское значение. Генетический компонент предполагается в качестве одного из принципиальных факторов в развитии большинства аутоиммунных заболеваний. Однако с позиции генетики аутоиммунные заболевания относятся к полигенным или заболеваниям с наследственной предрасположенностью. В отношении

АПС-1 мы имеем дело с единственным известным в патологии человека (!) аутоиммунным заболеванием с моногенным, то есть менделевским характером наследования, когда аутоиммунный процесс в большинстве эндокринных желез и многих других органах обусловлен мутацией одного единственного гена.

В проведенном нами исследовании при динамической оценке соотношения частоты изолированной 1 -ХНН и 1 -ХНН в рамках АПС было выявлено, что если в 30-х—50-х годах 20 века 1 -ХНН в рамках АПС встречалась в 13% случаев, то к 80-м—90-м годам этот показатель вырос до 34%, в связи с чем, можно сделать вывод об очередном этапе патоморфоза болезни Аддисона, который заключается в постепенном переходе этой патологии в разряд АПС, в первую очередь АПС-2.

4.3. Туберкулез надпочечников

Как уже говорилось, деструкция коркового вещества надпочечников туберкулезным процессом занимает второе место в ряду этиологических факторов 1-ХНН. Туберкулез надпочечников развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий. Обычно в процесс вовлекается как корковое, так и мозговое вещество (последний феномен клинического значения, по-видимому, практически не имеет). Как и в случае аутоиммунного поражения, при туберкулезном процессе 1-ХНН клинически манифестирует только при разрушении 90% коркового вещества обоих надпочечников. При туберкулезе надпочечников в большинстве случаев у больных имеются следы ранее перенесенного туберкулеза или активный процесс.

4.4. Аденолейкодистрофия

Аденолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зимерлинга-Кройцфельдамеланодермическая лейкодистрофия) заболевание с рецессивным типом наследования, основными проявлениями которого является поражение белого вещества центральной нервной системы и коры надпочечников. Группа лейкодистрофий объединяет наследственные нейродегенеративные заболевания, при которых происходит дезинтеграция миелиновых волокон центральной (ЦНС) и периферической нервной системы. Болезнь обусловлена делецией гена AL[1] на длин, ном плече X-хромосомы (Xq28), проявляющейся недостаточностью лигноцероил-КоА-синтетазы. Это, в свою очередь, ведет к нарушению β -окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК, имеющие 24-32 углеродных атома) в пероксисомах и последующему их накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников. Предположительная распространенность заболевания составляет 1 на 100 000-150 000 мужчин.

Выделяется, по меньшей мере, 6 клинических фенотипов АЛД, которые варьируют от тяжелой детской церебральной формы до бессимптомного течения. В одной и той же семье, как правило,

встречаются различные фенотипы АЛД. Детская церебральная форма является фенотипически наиболее тяжелым вариантом течения АЛД. Пациенты практически здоровы до возраста 2-10 лет, когда манифестирует надпочечниковая недостаточность и тяжелая прогрессирующая неврологическая дисфункция. После манифестации симптоматика быстро прогрессирует и заканчивается смертью пациента через 2-4 года. Аналогичным образом, но в более позднем возрасте, протекают подростковая церебральная и взрослая церебральная форма. Наибольший интерес для эндокринологов представляют следующие 2 формы. При адреномиелонейропатии (35% случаев АЛД), которая, как правило, манифестирует в 3—4 декаде жизни на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики (спастический парапарез ног, нарушение вибрационной чувствительности, нарушение деятельности сфинктеров), у 2/3 пациентов развивается 1-ХНН. И, наконец, в 10-20% случаев АЛД единственным проявлением заболевания является 1-ХНН без каких-либо признаков неврологической дисфункции. Более половины женщин-носителей мутации гена АЛД имеют те или иные неврологические проявления заболевания, что связано с неравномерной и преимущественной инактивацией X-хромосомы, не имеющей мутантного гена. Основными методами диагностики АЛД является определение уровня ДЖК в плазме, МРТ головного мозга и прямой генетический анализ (рис. 3).

Лабораторным маркером АЛД является повышение уровня ДЖК в биологических жидкостях. В плазме проводится исследование уровня тетракозаноевой (C24:0), пентакозаноевой (C25:0) и гексакозаноевой (C26:0) кислот, а также отношение их уровня к бегеновой кислоте (C22:0). При подозрении на АЛД обязательным исследованием является МРТ головного мозга. Процесс демиелинизации в головном мозге обычно начинается с валика мозолистого тела, реже с его колена или тела, внутренней капсулы или ствола головного мозга и прогрессирует, чаще всего, на протяжении 1—10 лет. При адреномиелонейропатии МРТ выявляет атрофию спинного мозга без нарушения гематоэнцефалического барьера. Типичной МР-томографической картиной для АЛД является поражение с асимметричным распределением, захватывающее мозолистое тело и перивентрикулярнопарieto-окципитальное белое вещество.



Рис. 3. Схема диагностического поиска при АД (Gartner J., et al., 1998)

Наиболее точным методом диагностики, который имеет основное значение для выявления гетерозиготных форм АД у женщин, является прямой генетический анализ. При АД избыточное накопление ДЖК в тканях и биологических жидкостях отмечается уже внутриутробно. Высокий уровень ДЖК может быть обнаружен в амниотической жидкости и в ворсинах хориона.

Ранее считалось, что 1-ХНН, вызванная АД, встречается крайне редко. Руководства и учебники по эндокринологии прошедших десятилетий вообще не упоминали об АД. Причиной этого, вероятно, являлась высокая смертность больных АД в детском возрасте, а также сложности диагностики АД, которая проявляется изолированной 1-ХНН. Кроме того, сама этиологическая диагностика 1-ХНН строилась лишь на косвенных данных (наличие или отсутствие легочного туберкулеза). По современным представлениям, АД выходит из разряда редких причин 1-НН. Это стало очевидным после появления возможности определения в крови больных 1-ХНН уровня ДЖК.

Первичный гипокортицизм, развившийся при АД, имеет наиболее тяжелый прогноз по сравнению с 1-ХНН другого генеза, что определяется сопутствующей неврологической патологией. Как указывалось после аутоиммунной деструкции и туберкулеза, АД в настоящее время считается третьей по частоте причиной первичного гипокортицизма (по средним оценкам 6—10% всех случаев 1-НН).

Чем моложе мужчина на момент манифестации 1-ХНН, тем больше вероятность того, что она связана с АДД. Помимо коры надпочечников при АДД не редко происходит поражение яичек с развитием первичного гипогонадизма. Учитывая сказанное выше, можно выделить группы пациентов, у которых с большей вероятностью можно подозревать в качестве причины надпочечниковой недостаточности АДД:

- Молодые мужчины (возраст манифестации 1 -ХНН до 30 лет)
- Мужчины с 1 -ХНН, имеющие неврологические нарушения
- Мужчины с 1 -ХНН и первичным гипогонадизмом
- Больные 1-ХНН, имеющие в семейном анамнезе случаи ранней детской смерти, родственников (мужчин и женщин) с неврологическими заболеваниями и/или 1 -ХНН

Если надпочечниковая недостаточность при АДД была вовремя диагностирована и вовремя была назначена заместительная терапия препаратами кортикостероидов, сам по себе гипокортицизм в клиническом плане отходит на второй план. Критическое значение приобретает прогрессирующий демиелинизирующий процесс с прогрессирующим неврологическим дефицитом.

В настоящее время специфическое патогенетическое лечение АДД не разработано. Диета при АДД подразумевает максимальное ограничение пищи, содержащей ДЖК. Относительно более эффективным методом лечения АДД является трансплантация костного мозга. Суть метода основана на предположении о том, что клетки моноцитарно-макрофагальной системы способны колонизироваться в ЦНС, трансформируясь в клетки микроглии. Таким образом, если донорские клетки будут способны метаболизировать ДЖК, трансплантация сможет привести к предотвращению дальнейшей демиелинизации. Считается, что трансплантация целесообразна на стадии ранних проявлений церебральной дисфункции при наличии подходящего донора, а также у пациентов с адреномиелонейропатией, у половины которых в дальнейшем вероятно вовлечение в процесс спинного мозга. Большинство больных, у которых трансплантация костного мозга оказалась успешной, диагноз АДД был установлен при семейном скрининге или это были пациенты с изолированной 1 -ХНН или лишь с начальными проявлениями неврологической дисфункции. Это в очередной раз подчеркивает необходимость ранней диагностики АДД, которая достаточно часто манифестирует надпочечниковой недостаточностью.

4.5. Метастатическое поражение надпочечников

Само по себе поражение надпочечников метастазами опухолей встречается достаточно часто. Метастазы рака молочной железы поражают надпочечники примерно в 58% случаев, бронхогенного рака легкого в 36-40%, меланомы -- в 33% случаев. Вместе с тем, 1-ХНН при

этом развивается очень редко, поскольку, как указывалось, для этого необходимо разрушение 90% коры обоих надпочечников. Наиболее часто опухолью, метастазы которой вызывают развитие клинически выраженного гипокортицизма, является неходжкинская крупноклеточная лимфома, несколько реже причиной заболевания являются метастазы бронхогенного рака легкого.

4.6. Поражение надпочечников при инфекции ВИЧ

Латентно протекающая 1-ХНН выявляется у 8-12% больных ВИЧ-инфекцией. Наиболее часто она развивается в результате поражения ткани надпочечников инфильтративным процессом с последующей ее деструкцией (цитомегаловирусная инфекция, грибковые инфекции, саркома Капоши, лимфома и т.д.). Применение различных медикаментозных препаратов, влияющих на стероидогенез (кетоконазол, рифампин, фенитоин), также может стать причиной 1 -ХНН.

4.7. Синдром Уотерхауса-Фридериксена

Редкой, но хорошо известной причиной развития НН, является синдром Уотерхауса-Фридериксена (СУФ), которым в настоящее время можно обозначить острую надпочечниковую недостаточность, развившуюся в результате геморрагического инфаркта надпочечников, в патогенезе которого наибольшее значение придается синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) на фоне острых септических состояний. Геморрагический инфаркт надпочечников, который развивается при антифосфолипидном синдроме (АФС) и на фоне терапии антикоагулянтами (см. ниже), по патогенезу во многом схож с СУФ, но к последнему не относится. Развитие во всех этих случаях геморрагического инфаркта связано с особенностями ангиоархитектоники надпочечников, каждый из которых получает кровь по 25-30 артериям, имея при этом только одну центральную вену. Тромбоз центральной вены надпочечника ведет к значительному полнокровию и кровоизлиянию.

Наиболее часто причиной развития СУФ является менингококцемия, то есть менингококковый сепсис. Именно с этим связан тот факт, что в подавляющем большинстве случаев, этот синдром развивается у детей. После попадания *Neisseriameningitidis* в системный кровоток, микроб, в отсутствие специфических антител, быстро распространяется по всему организму. В больших количествах менингококк обнаруживается в эндотелиальных клетках и нейтрофилах, инфильтрирующих эндотелий сосудов. Гиперпродукция таких воспалительных медиаторов как простагландины, лейкотриены и фактора активации тромбоцитов оказывает как прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, так и за счет активации инфильтрирующих эндотелий гранулоцитов, в результате чего происходит генерализованное образование сосудистых тромбов (ДВС-синдром) с формированием геморрагические изменения,

которые обнаруживаются на коже (пурпура) и внутренних органах, в том числе надпочечниках.

Вторым по частоте возбудителем инфекции, которая осложняется сепсисом и СУФ, является *Haemophilus influenzae*. При анализе литературы, выяснилось, что серьезным фактором риска развития сепсиса осложненного СУФ, является синдром гипоспленизма. Основными причинами гипоспленизма (аспленизма) являются спленэктомия, Врожденное отсутствие селезенки, серповидно-клеточная анемия с явлениями аутоспленэктомии, обусловленной повторными инфарктами. Полагают что тяжесть заболевания обусловлена снижением или отсутствием фильтрующей функции селезенки, направленной на элиминацию покрытых антителами бактерий, а также снижением продукции ряда антител. Указанное состояние получило название синдрома OPSI (*overwhelming postsplenectomy infection* - синдром постспленэктомической инфекции).

4.8. Антифосфолипидный синдром и другие коагулопатии

Термин антифосфолипидный синдром (АФС) был принят в 1994 году. Он также обозначается как синдром Hughes, в честь английского ревматолога, впервые описавшего его в 1986 году. Первичный гипокортицизм является редким осложнением АФС и развивается, как правило, в результате двустороннего тромбоза надпочечниковых вен. Надпочечниковая недостаточность может быть первым проявлением первичного АФС. Другой редкой причиной развития 1-ХНН, в патогенезе которой основное значение придается ДВС-синдрому с развитием геморрагического инфаркта обоих надпочечников, являются коагулопатии на фоне терапии антикоагулянтами и антиагрегантами.

4.9. Грибковые инфекции

Грибковая инфекция является одной из самых редких причин 1-ХНН. Наиболее часто надпочечники поражаются при таких системных микозах, как кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, реже — при системном кандидозе, бластомикозе, гистоплазмозе, криптококкозе. Нередко 1-ХНН, вызванная грибковым поражением надпочечников, развивается в рамках ВИЧ-ассоциированного комплекса. Паракокцидиомикоз (южно-американский бластомикоз, возбудитель *Paracoccidioides brasiliensis*) является наиболее частой грибковой инфекцией, приводящей к развитию 1-ХНН. Это системный микоз, распространенный в странах Латинской Америки. Для него характерно первичное поражение легких с развитием в них гранулем, окружающих участки казеозного некроза или микроабсцессов, а также лимфатических узлов, слизистой оболочки рта и верхних дыхательных путей.

4.10. Синдром Нельсона

Первичная ХНН с последующим развитием синдрома Нельсона (аденома гипофиза, секретирующая АКТГ, на фоне первичной ХНН)

возникает после проведения тотальной адреналэктомии. Последняя проводится 10-15% больным эндогенным гиперкортицизмом центрального генеза (болезнью Иценко-Кушинга) из-за крайне тяжелого течения заболевания для спасения жизни больного или неэффективности существующих методов лечения (аденомэктомия гипофиза, лучевая и медикаментозная терапия).

4.11. Синдром рефрактерных надпочечников

Одной из самых редких причин первичной ХНН является нечувствительность коры надпочечников к АКТГ (синдром рефрактерных надпочечников), в результате дефекта структуры рецепторов к АКТГ или пост-рецепторных структур. Заболевание развивается в юношеском возрасте, болеют им обычно члены одной семьи.

Вторичная и третичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Вторичная и третичная ХНН - центральные формы надпочечниковой недостаточности. В типичных случаях вторичная ХНН развивается как в результате снижения выработки АКТГ гипофизом, так и в результате нарушения целостности ножки гипофиза. Вторичная и третичная ХНН обычно развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ)). Изолированная недостаточность АКТГ встречается крайне редко. Причины вторичной и третичной ХНН представлены в табл.

Чаще всего вторичная ХНН в рамках гипопитуитаризма возникает при объемных процессах в области турецкого седла (опухоли гипофиза и различные образования селлярной и параселлярной областей), а также облучении гипоталамо-гипофизарной области и хирургической гипофизэктомии.

Наиболее частой причиной третичной ХНН является длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний. Длительная недостаточность секреции КРГ и АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры. 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.

Надпочечниковая недостаточность является парадоксальным последствием успешного лечения синдрома Кушинга. ХНН возникает у больных с кортикостеромой после односторонней адреналэктомии ввиду того, что непораженный надпочечник за время заболевания

атрофируется, в результате подавления КРГ и АКТГ избыточно секретиру-емыми опухолью глюкокортикоидами (по механизму обратной связи).

Таблица 2

Причины, приводящие к развитию вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности

<p>Вторичная ХНН (разрушение или отсутствие клеток, секретирующих АКТГ)</p>	<p>Третичная ХНН (дефицит КРГ)</p>
<p>I. Опухоли sellarной и parasellarной области (аденомы гипофиза, краниофарингиома, менингиома, глиома, мукоцеле) II. Ишемия гипофиза 1. Послеродовая(синдром Шихена) 2. Системные заболевания (височный артериит, серповидно-клеточная анемия) III. Кровоизлияние в гипофиз IV. Ятрогенная (после облучения гипофиза, хирургического вмешательства) V. Синдром «пустого» турецкого седла VI. Аутоиммунный лимфоцитарныйгипофизит VII. Внутричерепная аневризма внутренней сонной артерии VIII.Тромбоз кавернозного синуса IX. Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, малярия, менингит) X. Инфильтративные поражения (гемохроматоз, гистиоцитоз X) XI. Метаболические нарушения (хроническая почечная недостаточность) XII. Идиопатические или генетические (недостаточная продукция АКТГ, синтез аномальных форм АКТГ).</p>	<p>I. Разрушение ножки гипофиза 1. Сдавление опухолью или аневризмой 2. После нейрохирургического вмешательства 3. Травма II. Поражения гипоталамуса или других отделов центральной нервной системы 1. Травматические 2. Облучение области гипоталамуса 3. Опухолевые (первичные, метастатические, лимфомы) 4. Нервная анорексия 5. Воспалительные (саркоидоз, гистиоцитоз X) 6. Инфильтративные (болезни отложения липидов) 7. Токсические 8. Алиментарные (голодание, ожирение) 9. Идиопатические или генетические (врожденные или семейные) III. Длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов по поводу различных соматических заболеваний</p>

По степени тяжести, как первичную, так и вторичную надпочечниковую недостаточность делят на формы: легкую, среднюю и тяжелую.

По выраженности клинических проявлений ХНН делится на явную и латентную. На фоне лечения ХНН возможно выделение следующих фаз: декомпенсация, субкомпенсация и компенсация.

5. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

5. 1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

В основе патогенеза 1-ХНН лежит абсолютный дефицит кортикостероидов. Наиболее тяжелые метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита основного минералокортикоида - альдостерона, Этот дефицит приводит к потере натрия и воды через почки и желудочно-кишечный тракт. Результатом этого является обезвоживание организма, гипотония и желудочно-кишечные расстройства. В тяжелых случаях, при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности, происходит нарушение трансмембранного гомеостаза, с последующим развитием клеточной дегидратации. Наиболее тяжелые в этом плане изменения развиваются со стороны центральной нервной системы, которые проявляются прогрессирующей потерей сознания, комой и гибелью больного. Параллельно с потерей натрия и воды, происходит задержка в организме калия. В наиболее явной форме, гиперкалиемия проявляется нарушением работы сердца и гиперкалиемической миокардиодистрофией. Поскольку некоторой минералокортикоидной активностью обладает и кортизол, патогенез перечисленных нарушений отчасти связан и с его дефицитом (см. рис. 4).

Дефицит кортизола - основного адаптогенного гормона человеческого организма приводит к снижению сопротивляемости к различным эндо- и экзогенным стрессорам, на фоне которых (чаще всего на фоне инфекций) и происходит декомпенсация НН. Принципиальное значение имеет выпадение такой функции кортизола, как его стимуляция глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также перmissive эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Клиническая картина 1 -ХНН, как указывалось, была достаточно полно и красочно описана самим Томасом Аддисоном. В этом плане за последние 150 лет к этому описанию появились лишь незначительные дополнения. Болезнь Аддисона, как правило, манифестирует в возрасте между 20 и 50 годами. В настоящее время, заболевание достоверно чаще встречается у женщин, что связывают с преобладанием 1-ХНН аутоиммунного генеза. Болезнью Аддисона туберкулезной этиологии мужчины и женщины болеют одинаково часто. К классическим симптомам 1-ХНН относятся:

1. Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек
2. Похудание

3. Общая слабость, астения депрессия
4. Артериальная гипотензия
5. Диспепсические расстройства (разлитые боли в животе, тошнота, рвота, анорексия, поносы, запоры)
6. Пристрастие к соленой пище
7. Приступы гипогликемии



Рис. 4. Схема патогенеза первичного гипокортицизма.

Гиперпигментация кожи и слизистых — наиболее известный и типичный симптом болезни Аддисона, который патогенетически связан с тем, что при 1-ХНН имеется гиперсекреция не только АКТГ, но его

предшественника — проопиомеланокортина (ПОМК), из которого помимо АКТГ в избытке образуется меланоцитстимулирующий гормон.

Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. В начале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца: лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированны: соски, мошонка, наружные половые органы. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация мест трения и видимых слизистых. Характерна гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей кожи, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Отенок кожи может варьировать от дымчатого, бронзового (бронзовая болезнь), цвета загара, грязной кожи, вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистой губ, десен, щек, мягкого и твердого неба. Большую диагностическую ценность она приобретает при выраженной национальной или рассовой пигментации.

Хотя отсутствие меланодермии (беспигментная форма), особенно при отсутствии других симптомов и характерных лабораторных данных, является достаточно серьезным доводом против диагноза болезни Аддисона, в литературе имеется большое число описаний таких случаев (до 5-8%). При обнаружении у пациента меланодермии, необходим активный поиск других клинических и лабораторных признаков гипокортицизма.

В процессе лечения больных по изменению интенсивности пигментации можно составить грубое представление об адекватности заместительной терапии кортикостероидами: кожа начинает светлеть примерно через неделю от начала лечения и темнеет при декомпенсации. Важно помнить, что меланодермия как отдельно взятый симптом встречается при многих состояниях.

На фоне гиперпигментации у больных часто обнаруживаются беспигментные пятна (витилиго). Размер их колеблется от мелких, едва заметных, до крупных с неправильными контурами, ярко выделяющихся на общем темном фоне. Какой-либо излюбленной локализации у витилиго нет. Считается, что появление витилиго характерно исключительно для первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза,

Похудение типичный симптом 1 -ХНН; прогрессирующее увеличение веса пациента на протяжении предполагаемого анамнеза практически исключает диагноз. Потеря веса, как правило, значительная -достигает 5 —20 кг. Общая и мышечная слабость в начале заболевания может быть выражена умеренно (снижение работоспособности) и достигает значительных степеней при декомпенсации (вплоть до адинамии), Характерным симптомом 1-ХНН является психическая депрессия. Как правило, больные подавлены, вялы, не эмоциональны, раздражительны, у половины из них диагностируются явные депрессивные расстройства, Кардинальный симптом 1 -ХНН - артериальная гипотензия. Выраженная систолическая и диастолическая гипертензия, в большинстве случаев, позволяет исключить диагноз. Той или иной выраженности

диспепсические расстройства имеются практически всегда. Чаще это плохой аппетит и тошнота, периодически возникающие разлитые боли в животе, реже — рвота, расстройство стула. Характерный симптом 1-ХНН патогенетически связанный с выраженной потерей натрия — пристрастие к соленой пище. В ряде случаев мы наблюдали употребление пациентами соли в чистом виде. Тем не менее, многие пациенты этой жалобы вообще не предъявляли. Гипогликемические приступы — редкий симптом 1-ХНН, чаще они возникают при 2-НН, в связи с незначительной выраженностью других симптомов.

Чаще всего болезнь начинает проявляться легкой утомляемостью, астенией. На постепенное потемнение кожных покровов сами больные внимания, как правило, не обращают, жалуются на головные боли, плохой аппетит, теряют в весе. Типичная клиническая картина формируется постепенно, но чаще на каком-то этапе происходит резкая декомпенсация. В 25% случаев 1-ХНН диагностируется, когда пациент находится в критическом или коматозном состоянии. Факторами декомпенсации чаще всего оказываются простудные и любые другие инфекционные заболевания, экстракция зуба, тяжелый стресс, беременность. При другом более редком варианте до воздействия любого из перечисленных факторов больные считают себя практически здоровыми, заболевают остро, симптоматика галопирует и напоминает острую надпочечниковую недостаточность, только растянута на несколько месяцев.

Важно отметить, что ни один из отдельно взятых перечисленных симптомов 1-ХНН не является специфичным для этого заболевания. Значение имеет лишь сочетание этих симптомов.

В клинической картине у больных с АПС-2, как правило, преобладают проявления 1-ХНН. Гиперпигментация при этом может быть выражена слабо, особенно при сочетании 1-ХНН и гипотиреоза. Типичной ошибкой является интерпретация умеренного повышения уровня ПГ в фазе декомпенсации 1-ХНН как проявления первичного гипотиреоза. Такое повышение уровня ПГ связывается с выпадением слабого ингибирующего воздействия кортизола на секрецию ПГ аденогипофизом. Тест необходимо повторить после достижения компенсации 1-ХНН, дополнив его исследованием уровня антитиреоидных антител и УЗИ щитовидной железы. Типичными признаками развития 1-ХНН на фоне сахарного диабета 1 типа является снижение необходимой для пациента дозы инсулина и склонность к гипогликемиям, сочетающиеся, не смотря на, казалось бы, более легкое течение диабета, с похуданием, диспепсическими расстройствами, гипотонией (см. табл.3).

5.2. Современный патоморфоз первичного гипокортицизма

За последние десятилетия появились новые данные о клинической картине 1-ХНН и патологических изменениях систем и органов при этом заболевании. Во многом это связано с увеличением продолжительности жизни больных благодаря возможностям современной заместительной терапии.

Наиболее важным патоморфозом 1-ХНН в настоящее время следует признать увеличение распространенности 1-ХНН в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов, Другим важным фактором, который может существенным образом дополнить клиническую картину 1 -ХНН является открытие роли аденолейкодистрофии в этиологической структуре заболевания.

Таблица 3

Клинические симптомы и лабораторные сдвиги на момент манифестации хронической надпочечниковой недостаточности

Симптомы и лабораторные сдвиги	Частота выявления (%)
Жалобы	
Слабость, утомляемость	100
Анорексия	100
Гастроинтестинальная симптоматика	92
Тошнота	86
Рвота	75
Запоры	33
Боли в животе	31
Диарея	16
Пристрастие к соленому	16
Постуральное головокружение	12
Боли в мышцах и суставах	6-13
Симптомы	
Похудание	100
Гиперпигментация	94
Артериальная гипотензия (систолическое АД < 110 ммНд)	88-94
Витилиго	10-20
Кальцинаты в ушных раковинах	5
Лабораторные данные	
Электролитные нарушения	92
Гипонатриемия	88
Гиперкалиемия	64
Гиперкальциемия	6
Азотемия	55
Анемия	40
Эозинофилия	17

Еще одна важная особенность современной клинической картины 1-ХНН, состоит в том, что сегодняшние пациенты с 1-ХНН на

протяжении многих десятилетий получают заместительную терапию 1-ХНН, которая с одной стороны — жизненно необходима, а с другой может иметь характерные для нее отдаленные последствия, наиболее серьезным из которых является синдром остеопении.

На фоне длительной заместительной терапии кортикостероидами пациенты не редко доживают до «возрастной» артериальной гипертензии, которая может потребовать изменения схемы заместительной терапии или даже специальной медикаментозной коррекции.

5.3. Особенности клинической картины вторичного гипокортицизма

Важнейшим патогенетическим отличием 2-НН является отсутствие при ней дефицита альдостерона. Дефицит АКТГ, в данном случае, приводит к недостаточности кортизола и андрогенов, но не затрагивает практически независимую от аденогипофизарных влияний продукцию альдостерона, секреция которого регулируется системой ренин-анготензин-натрий-калий. В этой связи, симптоматика 2-НН будет достаточно бедной. Не будут выражены такие симптомы, как артериальная гипотензия, диспепсические расстройства, пристрастие к соленой пище. Принципиальным клиническим отличием 2-НН является отсутствие гиперпигментации кожи и слизистых. На первый план в клинической картине 2-НН выступают общая слабость, похудание, реже гипогликемические эпизоды. Облегчает диагностику наличие анамнестический или клинических данных о гипофизарной патологии, операциях на гипофизе, длительном приеме кортикостероидов.

5.4. Острый гипокортицизм

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН)-ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников. Наиболее частыми причинами ОНН являются:

1. Декомпенсация различных форм ХНН
 2. Синдром отмены глюкокортикоидов
 3. Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность:
 - а) Двустороннее кровоизлияние в надпочечники
 - б) Адреналэктомия
 4. Острая гипофизарная недостаточность
 5. Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников.
- Наиболее частой причиной острогипокортицизма является декомпенсация или острая манифестация хронических форм 1-НН, этиология которой разобрана выше. Таким образом, практически всегда будет определяться выраженная симптоматика, характерная для 1-ХНН. Реже речь идет о геморрагическом инфаркте надпочечников, в основе патогенеза которого лежит ДВС-синдром при септических состояниях

(синдром Уотерхауса-Фридериксена) и различных коагулопатиях. В связи с широким клиническим использованием глюкокортикоидов достаточно часто острая надпочечниковая недостаточность развивается в рамках тяжелого синдрома отмены. По патогенезу острая надпочечниковая недостаточность при синдроме отмены ГК близка к острой гипофизарной недостаточности. В первом случае адекватный стрессорному фактору выброс АКТГ не происходит вследствие длительного медикаментозного подавления его секреции, во втором — в результате органического поражения гипофиза.

Ведущим проявлением любой формы ОНН является критическая циркуляторная недостаточность вследствие действия на организм всевозможных стрессорных факторов на фоне отсутствия адаптивных эффектов кортикостероидов. В случае предсуществующей 1-ХНН, когда уже запущены ее патогенетические звенья, этот фактор может быть весьма незначительным — респираторная инфекция в условиях сохранения лишь минимальной поддерживающей дозы кортикостероидов. При ОНН описано достаточно много различных вариантов нарушений гемодинамики, в частности как гиповолемический (снижение преднагрузки и сократительной активности миокарда в сочетании с повышением системной венозной резистентности), так и гипердинамический шок (высокий сердечный выброс и снижение периферической сосудистой резистентности), который аналогичен септическому шоку.

Выделяют три основные клинические формы ОНН.

1. *Сердечно-сосудистая.* В данном случае, доминируют явления коллапса и острой сердечно-сосудистой недостаточности.
2. *Гастроинтестинальная.* Доминируют диспепсические симптомы: выраженная рвота, понос. Эту форму необходимо дифференцировать с пищевымитоксикоинфекциями.
3. *Церебральная форма* (менинго-энцефалитическая). Пациенты в прострации, нередко делириозном состоянии, выражена неврологическая симптоматика.

Как правило, имеет место сочетание всех трех групп симптомов той или иной выраженности. Диагноз острой НН, как правило, базируется преимущественно на данных клинической картины; определенное значение отводится выявлению характерного нарушения уровня электролитов с помощью экспресс методов. По течению острую надпочечниковую недостаточность целесообразно подразделить на две формы:

1. Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность
2. Декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности.

В первом случае клиническая картина развертывается достаточно внезапно, иногда без каких-либо продромальных явлений, позволяющих заподозрить надпочечниковую недостаточность. Такая ситуация характерна для двустороннего кровоизлияния в надпочечники различного генеза, реже для тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов и при отсутствии каких-либо анамнестических данных часто может расцениваться как острая циркуляторная недостаточность (сосудистый коллапс). Значительно реже так манифестирует болезнь Аддисона (молниеносная форма), исключительно редко центральные формы надпочечниковой недостаточности.

ОНН, явившаяся результатом декомпенсации 1-ХНН чаще развивается медленно, в течение нескольких дней, недель. За это время помимо сердечно-сосудистой успевают развиться характерная желудочно-кишечная и нервно-психическая симптоматика, что значительно облегчает диагностику. Так для болезни Аддисона характерно постепенное на протяжении недели, а то и более усиление пигментации кожных покровов, усиление общей слабости, потеря аппетита, тошнота, Учащающаяся рвота, боли в животе, постепенно развивается адинамия, выраженная депрессия, протрация и больной впадает в кому при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Лихорадка нехарактерна - встречается только при сопутствующей инфекции или при выраженном обезвоживании.

6. Диагностика надпочечниковой недостаточности

Как указывалось в определении, 1-ХНН является клиническим синдромом, развивающимся при деструктивных процессах в коре надпочечников различной этиологии. Диагностический поиск при 1 - ХНН включает следующие этапы:

1. Клиническая диагностика (на основании данных клинической картины высказывается предположение о наличии 1 -ХНН);

2. Лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма (на этом этапе, при помощи гормональных исследований, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией, необходимо доказать или отвергнуть наличие дефицита кортикостероидов);

3. Этиологическая диагностика, которая подразумевает выяснение причины, приведшей к деструкции коры надпочечника.

Отхождение от указанного алгоритма не редко приводит к диагностическим ошибкам или проведению большого числа необоснованных исследований.

6.1. Неспецифические лабораторные сдвиги

В крови при хронической надпочечниковой недостаточности часто выявляется нормохромная или гипохромная анемия, умеренная

лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. Ускорение СОЭ отмечается лишь при наличии сопутствующего активного воспалительного процесса.

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

Как уже упоминалось ранее, для больных с ХНН характерно низкое содержание глюкозы в крови натощак и плоская сахарная кривая во время проведения глюкозотолерантного теста.

У 10-20% больных развивается легкая или умеренная гиперкальциемия, причина которой остается неясной. Гиперкальциемия сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией и гипостенурией. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей увеличиваются. Нормализация кальциевого обмена происходит при адекватной заместительной терапии.

6.2. Гормональные исследования

Тестом первого уровня в диагностике надпочечниковой недостаточности является определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой. Такие исследования как определение экскреции 17-оксикортикостероидов (17-ОКС), 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) и 17-кетостероидов (17-КС) считаются устаревшими, малоинформативными и не должны использоваться ни для диагностики НН, ни в клинической медицине в целом.

В настоящее время важное значение и распространенность получил метод определения в суточной моче свободного кортизола с помощью радиоиммунологического анализа (РИА) и использованием высокоспецифических антител, которые связываются исключительно с D-кольцом кортизола. Этот метод исключает перекрестную реакцию с другими стероидами. Экскреция свободного кортизола вполне адекватно отражает функциональное состояние надпочечников. На фоне развернутой клинической картины болезни Аддисона низкое содержание свободного кортизола в суточной моче (норма: 120-400 нмоль/л в сутки) свидетельствует о НН и диктует необходимость начала заместительной терапии. Однако ценность этого метода в диагностике надпочечниковой недостаточности ограничена, поскольку 20% больных с НН имеют нормальное содержание свободного кортизола в суточной моче.

Определение уровня кортизола крови имеет ограниченное диагностическое значение, поскольку у многих больных НН он не редко оказывается на нижней границе нормы. Тем не менее, значение может иметь выраженное снижение этого показателя - утренний уровень кортизола менее 80 нмоль/л, при соответствующих данных клинической картины, в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о НН. При развернутой клинической картине первичного гипокортицизма обнаружение значительного снижения суточной экскреции свободного кортизола с мочой позволяет подтвердить диагноз и приступить к лечению (рис. 5).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТГ

Исследование АКТГ в плазме крови позволяет дифференцировать первичную и вторичную ХНН. Секреция АКТГ происходит пульсаторно, и если гипофиз и гипоталамус интактны, в ответ на гипокортизолемию она возрастает. Уровень АКТГ более 100 пг/мл, определенный с помощью РИА или иммуноферментного анализа, уровне кортизола менее 500 нмоль/л и при наличии клиники надпочечниковой недостаточности, однозначно свидетельствует о ее первичном генезе. При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л, требуется дополнительный стимуляционный тест с синактеном.

Короткое время полужизни АКТГ в плазме (период полужизни иммунореактивного АКТГ 7-12 мин) и его очень большая уязвимость для клеточных ферментов требует забора крови в пробирку с этилдиамин-тетрауксусной кислотой для предотвращения распада АКТГ и скорейшей доставки крови в лабораторию в емкости со льдом. Исследование требует от врача соблюдения правил забора крови: время забора в ранние утренние часы, осуществляется забор в холодную пробирку с ЭДТА, пробирка должна быть доставлена в лабораторию для исследования в течение нескольких часов. Следует отметить, что определение уровня АКТГ собственно для диагностики НН, самостоятельного значения не имеет, а может использоваться лишь для дифференциальной диагностики 1-НН и 2-НН.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА, РЕНИНА

Для диагностики гипоальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона и ренина в плазме крови. При первичной ХНН уровень альдостерона в крови может быть в норме или снижен, тогда как содержание ренина повышено в связи со снижением объема плазмы. В условиях стационара забор крови для измерения ренина, АРП проводят лежа, после ночного сна пациент не должен принимать вертикальное положение до момента забора крови или лежать в течение 2х часов перед процедурой забора крови. При невозможности забора

крови лежа применяются другие нормативы для оценки показателя ренина.

Предпочтение отдается не одномоментному исследованию уровня альдостерона, а фармакодинамическим тестам для определения минералокортикоидных резервов со стимуляцией системы ренин-ангиотензин. Последняя заключается в программируемом уменьшении объема жидкости с помощью, например, ограничения приема натрия, введения диуретических средств или длительного пребывания в положении стоя. Простым и информативным тестом является уменьшение приема натрия в сочетании с пребыванием в вертикальном положении. За 3-5 дней нахождения пациента на диете с 10 мэкв натрия секреция альдостерона обычно возрастает в 2-3 раза. Содержание альдостерона в плазме в утренние часы увеличивается, как правило, в 3-6 раз. Кроме того, в ответ на пребывание в положении стоя в течение 2-3 часов уровень этого гормона в плазме возрастает еще в 2-4 раза.

Стимуляционные тесты при нормальном потреблении натрия с диетой могут выполняться путем введения сильных диуретиков, таких как фуросемид в дозе 40-80 мг, с последующим пребыванием в положении стоя в течение 2-3 часов. Нормальная реакция заключается в 2-4-кратном повышении уровня альдостерона в плазме.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Как уже отмечалось, нередко у больных с частичным поражением надпочечников уровни кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче могут быть нормальными или пограничными. Поэтому более достоверным является исследование функции коры надпочечников в условиях стимулирующих тестов.

Для выявления характера и степени нарушения секреции гормонов корой надпочечников предлагается большое количество фармакодинамических тестов. В нашей стране в клинической практике наиболее широкое распространение получили тесты с 1-24-АКТГ и инсулинотолерантный тест (ИТТ).

Тесты с синактеном. Синактен-синтетический аналог АКТГ. Выпускается в двух формах: в виде синактена для внутривенного введения (в России не зарегистрирован), который применяется для проведения кратковременного теста и СИНАК-ТЕНА-ДЕПО (NOVARTIS PHARMA) - для внутримышечного введения, выпускаемого в форме суспензии, содержащий 1 мг тетракозактидагексаацетата (применяется для выявления наличных и потенциальных резервов надпочечников).

Стимуляционный тест с исследованием уровня кортизола плазмы через 30 и 60 минут после внутривенного введения 250 мкг (25 Ед) 1-24-АКТГ на 5 мл физиологического раствора — классическое исследование

в диагностике первичного гипокортицизма. Повышение уровня кортизола более 500—550 нмоль/л надежно исключает 1-ХНН.

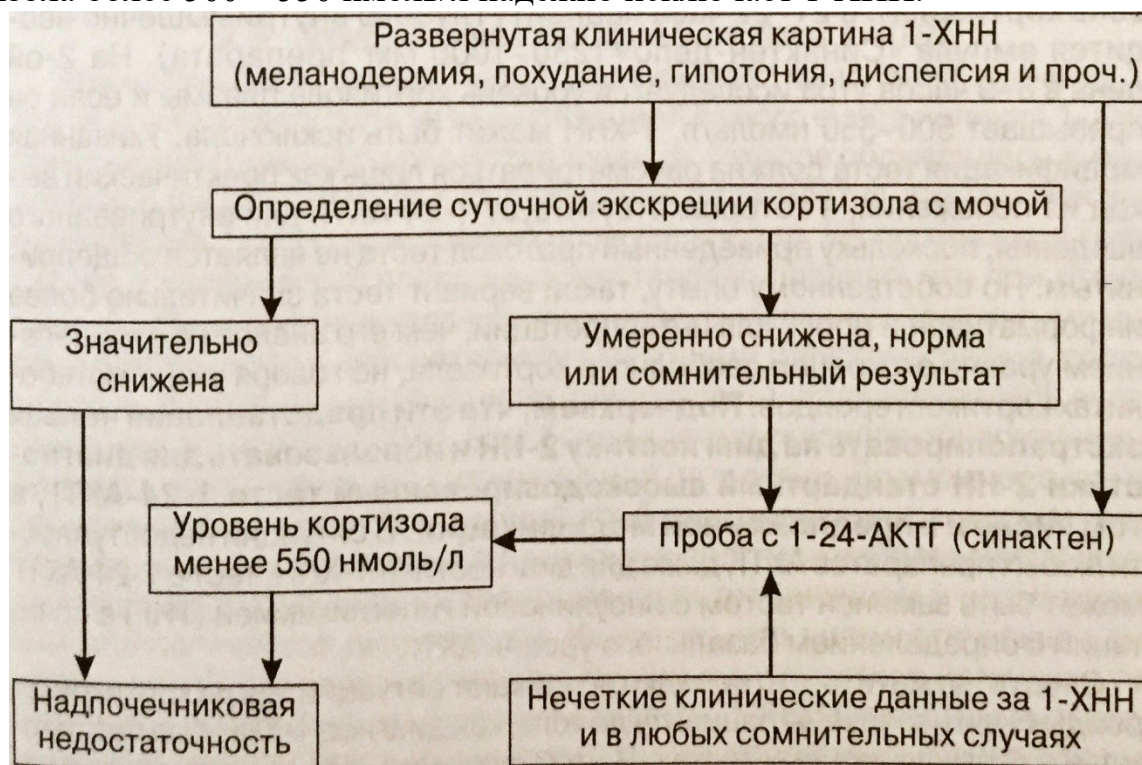


Рис. 5. Схема лабораторной диагностики 1 –ХНН

Ранее значение придавалось как пиковому уровню кортизола после введения 1-24-АКТГ, так и его относительному приросту от исходного. Как было показано в дальнейшем, относительный прирост уровня кортизола плазмы (то есть в процентах от базального), показатель не вполне надежный. В связи с тем, что относительный прирост кортизола обратно пропорционален его базальному уровню, утром, когда уровни эндогенного АКТГ и кортизола максимальны, этот прирост может быть небольшим.

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

Наиболее частой клинической ситуацией, при которой не показано проведение тестов с синактеном, является послеоперационный период после нейрохирургического вмешательства на гипофизе, когда эндогенная секреция АКТГ может быть нарушена, а кора надпочечника еще не успела подвергнуться гипо- или атрофии. В этой ситуации целесообразно определение утреннего уровня кортизола, а также проведение инсулинотолерантного теста.

В настоящее время практические врачи очень часто сталкиваются с ситуацией недоступности препаратов 1-24-АКТГ для внутривенного введения. В их распоряжении чаще оказываются депо-формы препарата («синактен-депо»), содержащие 250—1000 мкг 1-24-АКТГ в 1 ампуле.

Из этой ситуации может быть предложен следующий достаточно простой выход. 250 или даже 1000 мкг 1-24-АКТГ -- это супрафизиологическая доза препарата, тогда как для максимальной стимуляции надпочечников было бы достаточно в сотни раз меньшей дозы (1 мкг). По современным представлениям этот факт не имеет значения, если речь идет о диагностике 1-ХНН. Другими словами, если ввести 250 мкг (и даже 1 мг) «синактена-депо» внутримышечно, можно быть уверенным что через 8—12 часов и дольше, независимо от возможных индивидуальных колебаний кинетики препарата, кора надпочечников будет находиться под воздействием очень высокой дозы АКТГ и при отсутствии 1-НН уровень кортизола повысится выше принятого порога в 550 нмоль/л. То есть при отсутствии препаратов 1-24-АКТГ для внутривенного введения, короткий синактеновый тест можно модифицировать следующим образом. В 8-9 часов утра 1-го дня пациенту исследуется уровень кортизола крови (в принципе, это исследование не обязательно, поскольку, как указывалось, важен не относительный прирост, а пиковый уровень кортизола); в 21-22 часа пациенту глубоко внутримышечно вводится ампула «Синактен-депо» (250-1000 мкг препарата). На 2-ой день в 8—9 часов утра исследуется уровень кортизола плазмы и если он превышает 500-550 нмоль/л, 1-ХНН может быть исключена. Указанная модификация теста должна рассматриваться лишь как практический выход из положения, в котором отсутствует 1-24-АКТГ для внутривенного введения, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым.

Для выявления потенциальных резервов коры надпочечников применяют фармакодинамический тест с длительной стимуляцией надпочечников синактеном-депо, вводимым внутримышечно однократно в дозе 1 мг. Свободный кортизол в суточной моче определяют как до введения препарата, так и в течение первого, третьего и пятого дней стимуляции коры надпочечников.

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

При относительной надпочечника вой недостаточности исходное содержание свободного кортизола может быть нормальным или сниженным, в первый день стимуляции - увеличиваться до уровня здоровых людей. Однако на третий день увеличения содержания кортизола не происходит. Таким образом, при сохранении наличных резервов секреции гормонов корой надпочечников имеется отсутствие потенциальных.

При вторичной ХНН, напротив, в первый день стимуляции синактеном-депо может не произойти увеличения содержания свободного кортизола в суточной моче, а в последующие 3-е и 5-е сутки - достигает нормальных значений.

Следует отметить, что нередко возникают ситуации, когда кортикостероиды были назначены пациенту до того, как диагноз 1-ХНН был подтвержден в стимуляционных тестах. В этой ситуации, для

объективного подтверждения диагноза, пациента целесообразно на несколько дней перевести на терапию небольшими дозами (0,25 0,5 мг/сут) дексаметазона (исключается перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом), а затем, провести стандартный высокодозированный тест с 250 мкг 1-24-АКТГ через 24 часа после отмены препарата и интерпретировать результаты теста в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Подходы к лабораторной диагностике вторичного гипокортицизма несколько отличаются. «Золотым стандартом» диагностики 2-НН является тест с инсулиновой гипогликемией. В тесте с инсулиновой гипогликемией инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1-0,15 Ед/кг. Для достижения гипогликемии может потребоваться и большая доза инсулина. До внутривенного введения инсулина и после его введения через 20, 30, 45, 60 и 90 мин производят забор венозной крови и в каждом образце определяют уровень кортизола и глюкозы. Если за этот период не происходит снижения уровня глюкозы в сыворотке по меньшей мере на 50%, до величин ниже 2,2 ммоль/л, пробу следует повторить. Как и в тесте с синактеном, ИТТ наиболее важным показателем является не прирост уровня кортизола от базального, а его пиковый уровень, более адекватно отражающий резервные функциональные способности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. После воспроизведения гипогликемии максимум концентрации кортизола в плазме должен превышать 552 нмоль/л.

ИТТ считается чувствительным тестом, исследующим функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно в выявлении кортикотропных резервов гипофиза у пациентов, имеющих риск развития вторичной ХНН. Основным недостатком ИТТ является его потенциальная опасность из-за развития при имеющейся надпочечниковой недостаточности тяжелых гипогликемии, сопровождающихся сосудистым коллапсом, что может привести к аддисоническому кризу. Пожилым пациентам, а также лицам с сердечно-сосудистой патологией ИТТ противопоказан.

Диагностика дефицита минералокортикоидов

Нормальные показатели калия, натрия, ренина, альдостерона окончательно не исключают наличие минералокортикоидной недостаточности. Для исключения минералокортикоидного дефицита показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит.

6.3. Этиологическая диагностика 1-ХНН

Этиологическая диагностика подразумевает выяснение причины 1-ХНН и должна следовать за верификацией самого факта наличия 1-ХНН при помощи гормонального исследования, которое обсуждалось выше. Хотелось бы заметить, что за последние десятилетия этиологическая диагностика 1-ХНН существенно шагнула вперед. На протяжении многих лет в клинической практике существовало правило, что при отсутствии признаков туберкулезного процесса, выявленных

доступными инструментальными и лабораторными методами (рентгенография, посев мокроты и мочи на микобактерии туберкулеза) устанавливалась аутоиммунная этиология 1-ХНН. Еще более к этому склоняло обнаружение у больного сопутствующей аутоиммунной патологии. Возможно, с чисто практических клинических позиций это было оправдано, поскольку мало отражалось на заместительной терапии и прогнозе заболевания. Однако такой подход не отвечает современным требованиям и возможностям этиологической диагностики. Известно, что диагностическая ценность рентгенологического исследования в диагностике органного туберкулеза не абсолютна. Другими словами, 1-ХНН может иметь туберкулезный генез и без видимого легочного поражения. Сейчас более справедливо обратное утверждение -- обнаружение старого кальцификата или первичного комплекса не может достоверно свидетельствовать о том, что ХНН не является результатом аутоиммунного поражения надпочечников или адренолейкодистрофии. Нам неоднократно встречались случаи сочетания 1-ХНН с аутоиммунным тиреоидитом при одновременном наличии старых туберкулезных очагов. В литературе также описаны случаи активного туберкулезного процесса в легких и 1-ХНН, вызванной их атрофией, метастатическим поражением, а также развитие АПС-2 у больных, имеющих в анамнезе туберкулез различной локализации.

Современная этиологическая диагностика 1-ХНН, в большинстве случаев, подразумевает дифференциальный диагноз туберкулеза, адренолейкодистрофии и аутоиммунной деструкции коры надпочечников, алгоритмы которого мы приводим далее.

6.3.1 . Лабораторные методы

В этиологической диагностике 1-ХНН основное место отводится именно данным лабораторных исследований. Как указывалось, лабораторным маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза по современным представлениям являются антитела к ферменту надпочечникового стероидогенеза P450c21, а маркером адренолейкодистрофии — длинноцепочечные жирные кислоты (ДЖК). S. Laureti и соавторами (1998), на основании обобщенного анализа большого числа случаев 1-ХНН по собственным и литературным данным, был разработан диагностический алгоритм, вполне приемлемый для клинической практики (см. рис. 8).

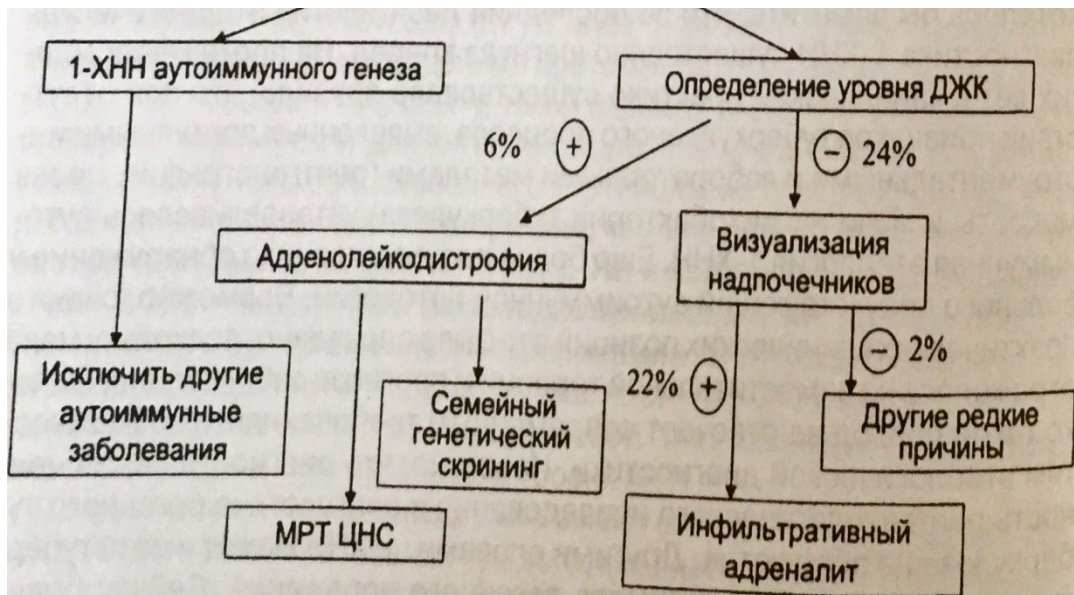


Рис. 6. Схема этиологической диагностики 1-ХНН [S.Lauretietal, 1998].

Комбинация определения антител к Р450с21 и уровня ДЖК позволяет установить этиологию 1-ХНН примерно в 97% случаев. Учитывая, что наиболее часто встречается 1-ХНН аутоиммунной этиологии, начинать рекомендуется именно с определения антител к Р450с21. Это достаточно простое и относительно недорогое исследование, выполнение которого осуществимо в любой иммунологической или гормональной лаборатории. В настоящее время начинает появляться все больше коммерческих наборов для определения антител к Р450с21. Если у пациента обнаружены антитела к Р450с21, необходимости проводить определение ДЖК и КТ (или МРТ) надпочечников нет. С другой стороны, при обнаружении антител к Р450с21, у пациента необходимо исключить наличие других аутоиммунных эндокринопатий, в первую очередь заболеваний щитовидной железы.

При отсутствии у пациента циркулирующих антител к Р450с21 необходимо определение уровня ДЖК для исключения у больного АД. При обнаружении высокого уровня ДЖК у больного с 1-ХНН следующим этапом является проведение МРТ головного и спинного мозга для уточнения конкретной клинической формы АД. Параллельно необходимо проведение генетического обследования родственников пациента, в том числе и женщин, которые могут быть гетерозиготными носителями гена МД. При беременности у них может быть проведена пренатальная диагностика. При семейном генетическом скрининге могут быть выявлены пациенты, в первую очередь дети, у которых

отсутствуют как неврологические, так и эндокринные нарушения и у которых для предотвращения развития неврологической дисфункции перспективно проведение трансплантации костного мозга.

Если у пациента с 1-ХНН отсутствуют как антитела к P450c21, так и повышение уровня ДЖК, ему показана КТ или МРТ надпочечников с целью диагностики опухолевого поражения, туберкулеза, кровоизлияния и других редких причин 1-ХНН.

6.3.2. Инструментальные методы

Традиционно как в этиологической диагностике 1-ХНН, так и диагностике НН в целом, визуализационным методам (рентгеновское исследование, компьютерная томография) отводилась небольшая роль. Как это следует из схемы на рисунке 5, в последние десятилетия позиция в этом плане несколько изменилась. Схема демонстрирует тот факт, что визуализационные методики целесообразны (как, в общемто, почти всегда в клинической эндокринологии) лишь на заключительных этапах диагностического поиска и то, если этиологический диагноз не был подтвержден такими плазменными маркерами как антитела к P450c21 и ДЖК. В соответствии с той же схемой - конкретной целью проведения КТ или МРТ у пациентов с установленным диагнозом 1-ХНН является диагностика туберкулезного и опухолевого поражения надпочечников, а также адренолейкодистрофии. Поскольку изменения, выявляемые при МРТ головного мозга при АДД были описаны выше, остановимся на обсуждении роли визуализационных методик в диагностике туберкулезного и опухолевого поражения надпочечников.

Кальцификация надпочечников, определяемая обычным рентгенологическим методом, достаточно часто говорит о туберкулезной этиологии болезни Аддисона. Однако техника данного исследования достаточно трудна (пневморетроперитонеум), и полученные результаты могут быть интерпретированы ошибочно ввиду частой кальцификации реберных хрящей, тень которых накладывается на надпочечники, а также в связи со встречающимися иногда кальцифицированными лимфатическими узлами в области надпочечников. Для подтверждения туберкулезного генеза заболевания обязательно проводится рентгенологическое исследование грудной клетки. Такие лабораторные методы, как туберкулиновые пробы, полимеразная цепная реакция, а также посев мочи, мокроты на обнаружение микобактерии туберкулеза, в ряде случаев помогают подтвердить диагноз туберкулезной болезни Аддисона.

Данные о высокой чувствительности КТ и КТ надпочечников в диагностике туберкулеза были получены многими исследователями. У большинства больных при впервые выявленном гипокортицизме туберкулезной этиологии надпочечники увеличены в размерах. На более поздних стадиях заболевания они подвергаются атрофии, часто в них выявляются участки некроза и кальцификации. При поражении надпочечников туберкулезным процессом, приводящим к развитию 1-

НН, надпочечники могут увеличиваться в размерах в 2-3 раза. Так, описан больной, у которого размеры правого и левого надпочечников на КТ были равны соответственно 60x25 и 33x20 мм.

При значительном увеличении надпочечников, когда, на основании других инструментальных и лабораторных данных диагноз туберкулеза представляется сомнительным, дифференциальной диагностике (метастазы, грибковые инфекции и др.) может помочь тонкоигольная аспирационная биопсия. При микроскопическом исследовании биопсийного материала при туберкулезе, выявляются участки казеозного некроза, окруженные скоплениями эндотелиальных и гигантских клеток, фибробластов и лимфоцитов. В большом количестве определяются кислотоустойчивые палочки *M. tuberculosis*.

8. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

7.1. Заместительная терапия при остром гипокортицизме.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности базируется на следующих основных принципах:

1. Массированная заместительная терапия кортикостероидами
2. Регидратация и коррекция электролитных расстройств
3. Лечение заболевания, вызвавшего декомпенсацию (манифестацию) процесса и симптоматическая терапия

Может быть предложен следующий алгоритм лечения ОНН:

1. не ожидая результатов лабораторных исследований (по возможности предварительный забор крови для определения уровня 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.

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

∞ Контроль калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа

∞ Нормализация состояния, калия, натрия – переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты

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.

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. 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.

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 достигать до 800—1000 мг. Тем не менее, следует учесть, что приведенных в схеме доз гидрокортизона в подавляющем большинстве случаев с избытком хватает и 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, которое имеет большее клиническое значение.

Как указывалось, одной из самых частых причин декомпенсации ХНН являются инфекционные заболевания. При наличии лихорадки (за исключением выраженного обезвоживания) антибиотики необходимо назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.

Профилактика ОНН у больных с 1-ХНН подразумевает увеличение дозы кортикостероидов при возникновении сопутствующих заболеваний. Этот вопрос, как показывает практика, весьма актуален не только для эндокринологов, но и для врачей других специальностей, в первую очередь хирургов, акушеров-гинекологов и анестезиологов.

В случае возникновения сопутствующих легких простудных заболеваний, не сопровождающихся высокой лихорадкой или аналогичных по тяжести состояний, а также стрессовых ситуации (экзамены, олимпиады и др), достаточно увеличения дозы принимаемых пациентом глюкокортикоидов в 2 — 3 раза. Например, если пациент получал 7,5 мг преднизолона (1 таблетка утром, 1/2 таблетки после обеда) — доза увеличивается до 15 мг (2 таблетки утром, 1 таблетка после обеда).

При малых и кратковременных вмешательствах(диагностические процедуры, в т.ч. колоноскопия, экстракция зубов и другие стоматологические процедуры продолжительностью более 1 часа), как правило, достаточно однократного внутримышечного введения 50 мг суспензии гидрокортизона за 15 — 30 минут до манипуляции. После вмешательства — при возможности энтерального питания — таблетированные препараты — кортеф в удвоенной дозе, кортинефф в прежней дозе, контроль калия, натрия, глюкозы. На следующий день - возвращение к базисной дозе. Надо отметить, что к моменту запланированного хирургического лечения пациент должен иметь клинико-лабораторную компенсацию по глюко- и минералокортикоидам.

При тяжелых заболеваниях, на пример 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.

Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (средней сложности)(холецистэктомия, гистерэктомия, операции на наружных гениталиях и др):

- День перед операцией:

Вечерняя доза увеличивается в 2 раза. В случае невозможности перорального приема — внутримышечное введение гидрокортизона (солу-кортефа) из расчета: дети до 15 кг — 12,5 мг, более 15 кг — 25 мг (25 мг/м²)

- В день операции:

Утро — гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 - 25 мг

- Во время операции

Внутривенно капельно в течение операции — 50мг/м²) или 25 мг для детей до 15 кг, 50 мг для детей после 15 кг (скорость введение — на основании АД)

- После операции - — гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 - 25 мг (25 мг/м²) — каждые 6 часов, при плохом самочувствии, низком АД дозу возможно увеличить на 50-100%. Контроль калия, натрия, глюкозы.

- 1й день после операции: При отсутствии осложнений, отсутствии рвоты – переход на таблетированные препараты в увеличенной в 2-3 раза дозе от базовой: кортеф (3 раза в день), кортинефф в обычной дозе

- Со 2 го дня при отсутствии осложнений постепенное снижение дозы до стандартной дозы в течение 3-5 дней

Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (тяжелые) (кардиохирургические вмешательства, операции на печени, на головном мозге, колонэктомия и др):

День до операции – двойная доза кортефа, вечером – 25-50 мг гидрокортизона (солу-кортефа)

В день операции – 100-200 мг (150 мг /м(2)) гидрокортизона в сутки (25-50 мг каждые 6 часов)

1й день после операции – 100 мг в сутки в/м (или 100-150 мг на м(2)площади поверхности тела) (25-50 мг каждые 6 часов)

Далее - в зависимости от возможности энтерального питания. При отсутствии осложнений – вернуться к базисной заместительной терапии в течение 5-7 дней

Следует заметить, что при быстрой стабилизации состояния пациента, что, как правило, бывает при плановых операциях, нет необходимости в долгой терапии большими дозами гидрокортизона, а нужно по возможности быстрее переходить на таблетированные препараты, пусть в несколько большей дозе, чем они принимались до операции. Передозировка глюкокортикоидами в послеоперационном периоде опасна в плане ухудшения заживления операционной раны и развития в связи с этим осложнений. При родоразрешении, как *perviasnaturalis*, так и при оперативном, принята аналогичная тактика заместительной терапии.

Наиболее важным мероприятием профилактики ОНН является обучение больных ХНН. Больные должны четко понимать, что из себя представляют симптомы декомпенсации ХНН. Они должны иметь общее представление о роли кортикостероидов в организме и знать о тех ситуациях, когда потребность в этих гормонах значительно возрастает. В этом плане больные должны знать, что при стрессорных ситуациях, в первую очередь необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов, а не минералокортикоидов. Все больные 1-ХНН должны быть обеспечены гидрокортизоном желательно синтетическими глюкокортикоидами для инъекций (преднизолон или дексаметазон), а также шприцами, которые должны храниться дома и браться с собой в командировки и отпуск.

7.2. Заместительная терапия хронического гипокортицизма

Заместительная терапия синтетическими гормонами является жизненно необходимым лечением у больных с ХНН и не может отменяться ни при каких условиях!!!

Несмотря на некоторую условность разделения заместительной терапии 1-ХНН на минералокортикоидный и глюкокортикоидный компоненты, можно сказать, что на сегодняшний день, заместительная терапия МК более разработана, чем заместительная терапия ГК. Для этого имеется ряд предпосылок:

- современная заместительная терапия 1 -ХНН минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата — 9 α -фторкортизола (кортинефф);
- отсутствие существенной суточной динамики секреции МК в норме, которая характерна для секреции ГК;
- достаточно подробное описание физиологических взаимодействий в системе надпочечник-почка (калий - натрий - ренин - альдостерон - водный баланс - артериальное давление).

Таблица 4

Препараты кортикостероидов

Препарат	Стандартная таблетированная форма (мг) (Эквивалентная доза по ГК активности)	Сравнительная активность			Фармакокинетика	
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	T1/2 впл азм е (часы)	T 1/2 биоэ фект а (часы)
Гидрокортизон	20	1	1	+	0 , 5 - 1 , 5	8- 12
Кортизон	25	0,8	1	+	0 , 6 7 - 2	8- 12
Преднизолон	5	4	0,5	+	2-4	18- 36
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+	2-4	18- 36
Триамцинон	4	5	0,05	++	3,5	24

лон						— 48
Дексаметазон		30	0,05	+++	5	36- 54
Кортинефф	0,1	15	150	-	3,5	18- 36

Заместительная терапия 1 -ХНН подразумевает обязательное комбинированное назначение препаратов глюко- и минералокортикоидов. Типичной ошибкой является лечение болезни Аддисона с помощью монотерапии глюкокортикоидами. При 2-НН дефицит минералокортикоидов отсутствует и в назначении минералокортикоидов (кортинафф), за исключением случаев, когда у пациента имеется выраженная артериальная гипотензия, необходимости, как правило, нет.

Основные глобальные цели лечения 1-ХНН:

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола
2. Избежать развития адреналового криза
3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром)
4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психо-социальную адаптацию

7.2.1. Заместительная терапия минералокортикоидами

Единственным синтетическим препаратом для замещения минералокортикоидной недостаточности, выпускаемым в таблетках, является ФЛУДРОКОРТИЗОН. В России применяются КОРТИНЕФФ (ПОЛЬФА) и ФЛОРИНЕФ (BRISTOL-MYERS SQUIBB), содержащие в одной таблетке флудрокортизона ацетата 0.1 мг. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация активного вещества в плазме достигается через 1,7 часа.

Препарат дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) обладает недостаточной минералокортикоидной активностью, инактивируется при первом прохождении через печень; в настоящее время не используется и снят с производства.

Кортинефф назначается один раз в сутки в дозе 0,05—0, 1 мг (максимально 0,2 мг), как правило, ежедневно утром. В клинической практике

рекомендуется использование следующих критериев адекватности терапии кортинаффом:

- нормальные уровни калия и натрия плазмы;

- нормальный или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы;
- нормальное (комфортное) артериальное давление;
- отсутствие отечности, задержки жидкости (признаки передозировки препарата).

Следует иметь в виду некоторые особенности заместительной терапии кортинеффом во время беременности. При беременности происходит постепенное и значительное увеличение уровня прогестерона, который, подобно спиронолактону, является антагонистом МК. В этой связи, необходимая доза кортинеффа при беременности может значительно возрасти. Подбор дозы должен осуществляться по уровню калия плазмы и артериальному давлению. Уровень АРП не информативен, поскольку во время беременности он и в норме значительно повышен. Описаны случаи, когда, основываясь на перечисленных критериях, дозу кортинеффа необходимо было увеличивать до 0,3 и даже до 0,6 мг в день.

7.2.2. Заместительная терапия глюкокортикоидами

Как уже указывалось, разработка принципов заместительной терапии ГК представляет большие трудности по сравнению с уже описанной терапией МК. Это подтверждается тем, что:

- в арсенале врача имеется большое число препаратов ГК, которые потенциально могут использоваться для заместительной терапии 1-ХНН;
- 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.

В клинической практике применяются гидрокортизон (кортизол), кортизона ацетат и их полусинтетические производные. Последние, в свою очередь, делятся на нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон).

При приеме внутрь глюкокортикоиды быстро и почти полностью всасываются в верхних отделах тощей кишки. Прием пищи не влияет на степень всасывания гормонов, хотя скорость этого процесса несколько замедляется.

Особенности применения инъекционных форм обусловлены как свойствами самого глюкокортикоида, так и связанного с ним эфира. Например, сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты растворяются в воде и при парентеральном применении оказывают быстрое, но сравнительно кратковременное действие. Напротив, ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии и нерастворимы в воде. Их действие развивается медленно, на протяжении нескольких

часов, но продолжается длительно. Водорастворимые эфиры глюкокортикоидов могут применяться внутривенно, мелкокристаллические суспензии - нет.

Препараты гидрокортизона и кортизона обладают минералокортикоидной активностью, хотя и более слабой, чем истинные минералокортикоиды. Нефторированные полусинтетические глюкокортикоиды также оказывают минералокортикоидные эффекты (выраженность которых, в свою очередь, уступает эффектам природных глюкокортикоидов). У фторированных препаратов минералокортикоидная активность отсутствует.

Глюкокортикоидная активность полусинтетических препаратов выше, чем у гидрокортизона и кортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с природными глюкокортикоидами, связыванием с белком. Особенностью фторированных препаратов является более медленный их метаболизм в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств.

ГИДРОКОРТИЗОН является единственным глюкокортикоидом, удовлетворяющим всем требованиям, которые предъявляются к препаратам, применяемым для постоянной заместительной терапии ХНН. Гидрокортизон в 4 раза слабее преднизолонa по глюкокортикоидной активности, но превосходит его по выраженности минералокортикоидного действия. При ХНН, а также при острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях препараты гидрокортизона являются препаратами выбора.

В настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом гидрокортизона, для применения *per os*, является **КОРТЕФ** (PHARMACIA&UPJON), который выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг.

Для парентерального введения используются **СОЛУ-КОРТЕФ** (PHARMACIA&UPJON) - сухое вещество для инъекций во флаконе, содержащем 100 мг гидрокортизона натрия сукцината с растворителем 2 мл в ампуле; **СОПОЛЬКОРТ Н** (ЕЛЬФА) - раствор для инъекций 1 мл в ампуле, содержащей гидрокортизона гемисукцината 25 мг и 50 мг; **ГИДРОКОРТИЗОН** (GEDEON RICHTER) - суспензия для инъекций, 5 мл во флаконе, содержащем 125 мг гидрокортизона ацетата микрокристаллического (только для глубоких внутримышечных инъекций); **ГИДРОКОРТИЗОН** (HEMOFARM) - лиофилизированный порошок для инъекций во флаконе, содержащем 500 мг гидрокортизона ацетата, в комплекте с растворителем в ампулах.

КОРТИЗОН также как и гидрокортизон обладает выраженной минералокортикоидной активностью, но как по глюко-, так и по минералокортикоидной активности уступает гидрокортизону.

Применяется у больных ХНН только с нормальной функцией печени, поскольку кортизон превращается в гидрокортизон в печени и при тяжелом поражении этого органа применение препарата не рекомендуется.

В клинической практике применяется **КОРТИЗОНА АЦЕТАТ** (АКРИХИН), выпускаемый в таблетках по 25 мг.

ПРЕДНИЗОЛОН широко применяется для заместительной терапии ХНН. В настоящее время считается, что преднизолон менее предпочтителен для постоянной заместительной терапии ХНН, поскольку, как и все синтетические препараты, отличается от гидрокортизона интенсивностью связывания с белками, рецепторами, соотношением различных биологических эффектов. Соотношение глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности преднизолона составляет 300:1.

ПРЕДНИЗОЛОН(ДЕКОРТИН, МЕДОПРЕД) для заместительной терапии ХНН выпускается в таблетках по 5 мг. **ПРЕДНИЗОЛОН** для инъекций (GEDEON RICHTER) - раствор для инъекций, 1 мл которого содержит мазипредона гидрохлорида 30 мг; **СОЛЮ-ДЕКОРТИН Н** (MERCK) - порошок для приготовления инъекционного раствора в ампулах, содержащих преднизолон (в форме гемисукцината натрия) 10, 25, 50 и 250 мг в комплекте с растворителем; **ПРЕДНИЗОЛОН** (SANAVITA) - суспензия для инъекций в ампулах по 1 мл, содержащих преднизолона ацетат 25 мг; **ПРЕДНИЗОЛОН ХАФСЛУНД НИКОМЕД** (NYCOMED AUSTRIA) - раствор для инъекций, в 1мл содержащий 25 мг преднизолона; **ПРЕДНИЗОЛОН АЦЕТАТ** (ASTRAPIN) - суспензия для инъекций, в 1 мл преднизолона ацетат 25 мг.

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН по сравнению с преднизолоном обладает несколько большей глюкокортикоидной активностью (на 20%) и оказывает слабое минералокортикоидное действие. Достоинством препарата является весьма умеренная стимуляция психики и аппетита, что оправдывает его назначение больным с нестабильной психикой и избыточной массой тела. **МЕДРОЛ** (PHARMACIA&UPJON), **МЕТИПРЕД** (ORION PHARMA INTERNATIONAL) - метил преднизолон 4 мг в таблетке; **СОЛЮ-МЕДРОЛ** (PHARMACIA&UPJON) - метилпреднизолона натрия сукцината 40 мг в 1 мл, 125 мг в 2 мл и флаконы, содержащие 250,500 и 1000 мг, **МЕТИПРЕД** сухое вещество для инъекций - ампулы 4 мл, содержащие метилпреднизолона натрия сукцината 250 мг; **МЕТИПРЕД** депо-форма для инъекций - 2 мл в ампуле, содержащие метилпреднизолона ацетата 80 мг (представляет собой препарат для парентерального введения длительного действия с медленной абсорбцией - после внутримышечного введения 80 мг препарата его действие продолжается в течение 12 часов после

инъекции, а системное действие наблюдается в течение 17 дней); **ДЕПОМЕДРОЛ** (PHARMACIA&UPJON) - 40 мг метилпреднизолона в 1 мл.

ДЕКСАМЕТАЗОН по глюкокортикоидной активности в 7 раз превосходит преднизолон. Является фторированным глюкокортикоидом и не обладает минералокортикоидным действием. По сравнению с другими препаратами в большей степени подавляет функцию гипофиза. Длительное применение не рекомендуется в связи с опасностью серьезных побочных эффектов (прежде всего, угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушения обменных процессов, психостимулирующего действия). **ДЕКСАМЕТАЗОН(ДЕКСАЗОН, ДЕКСАМЕД)** выпускается в таблетках по 0.5 мг; **ДЕКСАМЕТАЗОН** раствор для инъекций, содержащий 4 мг дексаметазона фосфата

Основные принципы заместительной терапии при ХНН:

1. У больных с ХНН препараты глюкокортикостероидов применяются пожизненно;

2. Для заместительной терапии ХНН используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 - вечером).

3. Основными препаратами для заместительной глюкокортикоидной терапии ХНН являются **КОРТЕФ, КОРТИЗОНА АЦЕТАТ, ПРЕДНИЗОЛОН**; для коррекции минералокортикоидной недостаточности - **КОРТИНЕФФ, ФЛОРИНЕФ**.

4. Оценка адекватности заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами проводится по клиническим параметрам: оценка аппетита, физической активности, веса, артериального давления, ЧСС, уровня электролитов крови, глюкозы крови натощак и направленный сбор анамнеза для выяснения общего состояния. При первичной ХНН объективным критерием компенсации минералокортикоидной недостаточности является нормализация содержания ренина плазмы, а глюкокортикоидной недостаточности - нормализация концентрации **АКТГ** в плазме крови. **Определение кортизола крови и свободного кортизола мочи на фоне приема препаратов глюкокортикоидов для подбора их адекватной дозы неинформативно и проводить их нецелесообразно.**

Суммировав сказанное, на сегодняшний день можно выделить следующие 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.

Особенности заместительной терапии при ХНН.

• Доза препаратов зависит от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния, в котором находится организм больного (стресс, покой). При *легкой форме ХНН* рекомендуется лечение кортефом 15 мг в сутки или кортизона ацетатом в дозе 12,5-25 мг в сутки в один или два приема. Если препарат принимается один раз в сутки, то утром после завтрака.

При заболевании *средней тяжести и тяжелой форме* назначается обычно комбинированная терапия - сочетание кортефа или кортизона ацетата, преднизолона и минералокортикоидов. При средней тяжести заболевания назначается обычно кортеф 15-20 мг утром, 5-10 мг после обеда + флудрокортизон 0,1 мг утром; преднизолон 5-7,5 мг и 0,1 мг кортинеффа после завтрака, кортеф 10 мг после обеда + 5 мг после ужина или кортизона ацетат 25 мг после обеда + 12,5 мг после ужина.

При *выраженной декомпенсации* желательно переводить больных на внутримышечные инъекции гидрокортизона - не менее 3-4 инъекций в сутки в дозе 75-100 мг с последующим постепенным снижением дозы и переводом больного на прием препаратов per os. Любой стресс, включая лихорадочное заболевание, травму, оперативные вмешательства, могут спровоцировать аддисонический криз. Поэтому необходимо заблаговременное введение дополнительных доз глюкокортикоидов (доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2-5 раз по сравнению с поддерживающей дозой). При инфекционных заболеваниях легкой или среднетяжелой формы достаточно дозу глюкокортикоидов увеличить в 2-3 раза. Если заболевание протекает с рвотой, а также при появлении симптомов адреналового криза, больной должен быть госпитализирован для проведения интенсивных мероприятий. При тяжелом течении инфекционных заболеваний или проведении хирургических операций в условиях общей анестезии, как правило, требуется внутривенное введение солу-кортефа (100 мг каждые 8 часов) или гидрокортизона ацетата 50 мг в/м каждые 4-6 часов. Ударные дозы глюкокортикоидов снижают быстро через 1 или 2 дня после ликвидации стрессовой ситуации.

Доза заместительной терапии *во время беременности* остается такой же, небольшое увеличение дозы требуется после трех месяцев беременности. При родах введение гормонов производят при тех же условиях, что и при плановых операциях.

При заместительной терапии глюкокортикоидами возможно развитие *признаков передозировки* препаратов: быстрое увеличение веса, появление мышечной слабости, повышение артериального давления, головные боли, задержка жидкости (появление отеков), снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме. В этом случае доза вводимых препаратов должна быть уменьшена. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно - в течение 4-8 недель.

При сочетании ХНН и язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки предпочтение отдается минералокортикоидам. В случаях недостаточного лечебного эффекта дополнительно назначают глюкокортикоиды, начиная с малых доз под прикрытием антацидных препаратов с обязательным одновременным введением анаболических стероидов. В редких случаях, при тяжелом язвенном поражении, прибегают к внутримышечному введению пролонгированных форм (депо-форм) глюкокортикоидов (**ДЕПО-МЕДРОЛ, МЕТИ-ПРЕД ДЕПО**) в сочетании с препаратами мизопростола (**САЙТО-ТЕК**) - синтетическими аналогами простагландина E1. Последние оказывают цитопротективное действие, связанное с увеличением образования слизи и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка, тем самым повышая ее устойчивость к воздействию вредных факторов.

При сочетании ХНН и сахарного диабета предпочтительнее назначать минералокортикоиды, практически не оказывающие влияния на углеводный обмен. При недостаточной эффективности - глюкокортикоиды.

В случаях сочетания ХНН и артериальной гипертензии в первую очередь назначаются глюкокортикоиды с минимальным минералокортикоидным действием. Предпочтение отдается преднизолону, который назначают под контролем уровня АД, общего состояния, исследования электролитов и сахара крови.

В приведенных схемах заместительной терапии указаны ориентировочные, наиболее часто используемые дозы препаратов. Как время приема, так и дозы кортинеффа и глюкокортикоидов подбираются индивидуально. Можно рекомендовать следующую последовательность вариант подбора заместительной терапии 1 -ХНН. После того, как состояние пациента нормализуется на фоне инъекций гидрокортизона, ему назначается таблетированный гидрокортизон в дозе 30 мг/сут или преднизолон в дозе 10 мг/сут на 2 приема в сочетании с кортинеффом в дозе 0,1мг в день. Далее осуществляется подбор дозы 9 α -FF, ориентируясь на уровни калия плазмы и уровень АРП утром. После этого начинают медленно (1 раз в неделю) уменьшать дозу гидрокортизона (на 5 мг) или преднизолона (на 2,5 мг) до тех пор, пока не появятся легкие симптомы гипокортицизма (вечерняя слабость). После этого дозу гидрокортизона или преднизолона снова несколько увеличивают.

7.2.3. Заместительная терапия при АПС

Лечение АПС заключается в заместительной терапии недостаточности пораженных эндокринных желез. Следует иметь в виду, что при сочетании гипотиреоза и 1-ХНН терапия назначается лишь после компенсации последней. Проводя заместительную терапию при сочетании гипопаратиреоза и 1-ХНН (при АПС-1), следует иметь в виду, что в норме кортизол и витамин D оказывают прямо противоположные эффекты на кишечную абсорбцию кальция. Таким образом, при

дефиците кортизола имеется повышенный риск передозировки препаратами витамина D. С другой стороны, назначение больших доз кортикостероидов даже при декомпенсации 1-ХНН, сочетающейся с гипопаратиреозом, может спровоцировать выраженную гипокальциемию с соответствующей клинической симптоматикой.

Следует иметь в виду, что при изолированном гипотиреозе секреция и метаболизм (клиренс) кортизола снижены. Поэтому при назначении обычных доз ГК с целью заместительной терапии 1-ХНН, у пациентов с не выявленным гипотиреозом могут появиться симптомы передозировки и кушингоидизации.

Серьезную диагностическую и клиническую проблему может составить сочетание 1-ХНН и болезни Грейвса-Базедова (БГБ). В первую очередь, при подтвержденном тиреотоксикозе, бывает необходимо дифференцировать истинную 1-ХНН и так называемую тирогенную. Сразу заметим, что обнаружение при тиреотоксикозе симптомов 1-ХНН (легкая гиперпигментация, гипотония) чаще всего свидетельствует именно о тирогенной 1-ХНН. Развитие тирогенного гипокортицизма связано с тем, что при тиреотоксикозе происходит интенсификация метаболизма кортизола. Ускорение метаболизма кортизола происходит за счет активации редукции его А-кольца, в результате индукции локализованной в печеночных микросомах 5 α -редуктазы. Кроме того, при тиреотоксикозе происходит индукция печеночной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -HSD), что приводит у ускорению превращения кортизола в биологически неактивный кортизон. Поскольку ГГНС в этой ситуации у пациента интактна, в ответ на ускорение метаболизма происходит активация продукции АКТГ и плазменный уровень кортизола и уровень его суточной экскреции у пациентов с изолированным тиреотоксикозом (тирогенным гипокортицизмом) будут нормальными. При истинной 1-ХНН будет определяться отсутствие адекватного выброса кортизола в стандартном тесте с 1-24-АКТГ, Дифференциальная диагностика истинного и тирогенного гипокортицизма должна базироваться именно на этом тесте. Подходы к лечению БГБ у больных с 1-ХНН должны быть по возможности более радикальными. Учитывая нежелательность при 1-ХНН оперативных вмешательств, лечением выбора тиреотоксикоза следует признать терапию радиоактивным йодом- 131.

Наблюдение за пациентом с ХНН

1. Контроль адекватности заместительной терапии 1 раз в 6 месяцев включает в себя

- исследование калия, натрия
- активности ренина плазмы (АРП)

- осмотр эндокринолога 1 раз в 6 месяцев с оценкой динамики роста и веса, АД, жалоб, анализом причин острых состояний (если таковые были за прошедший период с момента предыдущего осмотра) [ВП]

2. Обследование с учетом причины ХПНН для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии дополнительных компонентов совместно с другими специалистами []

Примеры:

- При X-сцепленной адренолейкодистрофии: МРТ головного мозга 1 раз в 6 месяцев, консультация специалиста-невролога – 1 раз в 6 месяцев

- При аутоиммунных полигландулярных синдромах или изолированной аутоиммунной ХПНН: исследование кальция ионизированного, фосфора, ТТГ, свТ4, АлТ, АсТ, глюкоза, клинический анализ крови, а также – другие исследования - по показаниям.

- При дефектах гена DAX-1: контроль динамики полового развития для своевременного назначения заместительной терапии половыми стероидами.

Пациенты с редкими наследственными вариантами ПХНН должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

7.2.4. Перспективы заместительной терапии гипокортицизма

Весьма перспективной могла бы стать разработка таблетированных форм гидрокортизона с длительным или замедленным высвобождением. Увеличением длительности действия препаратов гидрокортизона, вероятно, можно было бы нивелировать описанные недостатки заместительной терапии. В настоящее время такие разработки не ведутся, хотя пожелания об их целесообразности высказывались.

В основе патогенеза 1-ХНН лежит полное разрушение коры надпочечников деструктивным процессом. Таким образом, помимо глюко- и минералокортикоидной функции выпадает секреция надпочечниковых андрогенов, которые обладают специфическими функциями, как в женском, так и в мужском организме. В литературе активно обсуждается возможность использования для заместительной терапии 1-ХНН основного надпочечникового андрогена человека дегидроэпиандростерона; ведется большое число экспериментальных и ряд клинических исследований.

8. Обучение пациента и семьи

Ключевую роль в лечении НН играет обучение пациента основным принципам заместительной терапии, поведения в необычной и острой ситуации.

Основные правила, которые должен знать каждый пациент (или родитель), а также ближайшее его окружение:

- Увеличивать дозу кортефа в 2-3 раза в стрессовой ситуации, при инфекционных заболеваниях с температурой выше 38
- Иметь в домашней и походной аптечке набор экстренной помощи – гидрокортизон для в/м (или в/в) введения. Уметь пациенту или сопровождающему лицу в случае необходимости (резкое ухудшение состояния, рвота, потеря сознания, судороги) самостоятельно сделать в/м инъекцию до приезда медицинской помощи.

Всем пациентам с НН рекомендуется ношение браслета с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидов и рекомендациях по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица.

9. Трудоспособность и профилактика.

Больным с хронической надпочечниковой недостаточностью показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больные считаются нетрудоспособными. При тяжелой форме надпочечниковой недостаточности показан перевод на инвалидность.