

ЛД-21

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

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ГИПОФИЗА**

### **МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

основной профессиональной образовательной программы высшего  
образования – программы специалитета по специальности 32.05.01  
Лечебное дело

Владикавказ

Методические рекомендации предназначены для обучения студентов 5 курса (9семестр) 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:**

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

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

**ГИПОКОРТИЦИЗМ (ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ).** Заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников при их повреждении (*первичный*) или нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции (*вторичный и третичный*).

#### **Этиология и патогенез.**

**Первичный гипокортицизм.** Предрасполагающие факторы — аутоиммунные заболевания различного характера с вовлечением в процесс коры надпочечников, туберкулезный процесс, амилоидоз, инфекционные и грибковые заболевания. Причиной гипокортицизма могут быть метастазы раковых опухолей. Наследственная предрасположенность реализуется через нарушения в системе иммунного контроля. Имеется ассоциация с антигенами системы HLA **Bв** и **DWа**.

В основе первичного гипокортицизма — атрофия коры надпочечников, чаще всего как следствие аутоиммунного процесса. При этом нарушается иммунологическая толерантность к ткани коры, которая сопровождается развитием органоспецифических реакций. Тканевую специфичность определяют антигены, содержащиеся в клеточных структурах коры надпочечников. При попадании их в кровь образуются антитела к ткани надпочечников, которые являются специфическими маркерами заболевания.

При гистологическом исследовании в коре надпочечников наблюдается атрофия паренхимы, фиброз, лимфоидная инфильтрация, преимущественно в клубочковой и пучковой зонах. В связи с этим уменьшается число клеток, продуцирующих глюкокортикоиды (кортизол, гидрокортизол) и минералокортикоиды (альдостерон).

**Вторичная недостаточность коры надпочечников** развивается при опухолях головного мозга, после перенесенных нейроинфекций, травматических повреждений мозга, массивных кровотечениях. В основе патогенеза — недостаточная секреция кортикотропина. Обычно сочетается с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (гонадотропины, тиротропин). При лечении глюкокортикоидными гормонами также развивается вначале вторичная недостаточность коры надпочечников с угнетением секреции кортикотропина по закону обратной связи. Длительная терапия может привести к атрофии коры надпочечников.

**Третичный гипокортицизм** возникает при уменьшении секреции кортиколиберина как следствие опухоли или ишемии гипоталамической области.

#### **Клиническая картина.**

**Ранние признаки.** Утомляемость и слабость во второй половине дня, повышенная чувствительность к действию солнечных лучей со стойким загаром, снижение резистентности к инфекции и затяжное течение простудных заболеваний, ухудшение аппетита.

**Развернутая клиническая симптоматика** весьма типична и характеризуется пигментацией кожи и слизистых оболочек различного оттенка — от золотистого до сероватого, особенно в местах трения (подмышечные впадины, паховая область, кисти рук и локти, губы и слизистая оболочка полости рта, рубцы и шрамы). Отмечаются стойкая артериальная гипотензия, тахикардия, диспептические расстройства, боли в животе, похудание, резкая мышечная слабость, затрудняющая передвижение даже медленным шагом. Специфическими признаками является повышенная потребность в соли и склонность к гипогликемическим реакциям. Патогенез клинических симптомов обусловлен недостатком глюкокортикоидов (мышечная слабость, диспептические расстройства, похудание, гипогликемия), минералокортикоидов (потребность в соленой пище, артериальная гипотензия) и повышенной секрецией меланоцитостимулирующего гормона в составе предшественника кортикотропина (проопиомеланокортина). Выраженные клинические признаки развиваются при повреждении более 80 % ткани коры. В подростковом возрасте первичный гипокортицизм может сочетаться с кандидозом, гипотиреозом, а у взрослых — с аутоиммунным тиреоидитом, токсическим зобом, инсулинзависимым сахарным диабетом. При вторичном и третичном гипокортицизме клиническая симптоматика менее выражена, пигментации, как правило, нет. Четкие признаки заболевания могут появиться только при стрессовых ситуациях.

#### **Диагноз и дифференциальная диагностика.**

Диагностические критерии: пигментация, артериальная гипотензия, особенностью которой является неадекватная реакция на физическую нагрузку (снижение АД). Содержание кортизола плазмы крови снижено (меньше 300 нмоль/л). Повышен уровень калия (больше 5 ммоль/л). Снижение натрия сыворотки крови (меньше 130 ммоль/л). Высокий титр антител к ткани коры надпочечников. Повышение содержания кортикотропина при первичном гипокортицизме и снижение его при вторичном.

В начальных стадиях для верификации диагноза применяются функциональные пробы: проба с синактеном-депо (синтетический аналог кортикотропина пролонгированного действия). Методика пробы следующая: внутримышечно вводится 1 мг препарата после забора крови для исследования базального уровня кортизола. Повторное исследование крови на содержание кортизола проводится через 24 ч. Признаком первичного гипокортицизма считается отсутствие повышения содержания кортизола в крови после стимуляции синактеном. При вторичном гипокортицизме концентрация кортизола заметно возрастает: проба с преднизолоном проводится следующим образом: утром больному дают 20 мг преднизолона (4 таблетки), затем исследуют содержание кортикотропина и кортизола через 24 и 48 ч. В норме подавление секреции кортикотропина преднизолоном сопровождается низким базальным уровнем обоих гормонов

через 24 ч, а через 48 ч происходит повышение концентрации кортикотропина на 40 %, а кортизола — на 80—100 % (по сравнению с уровнем через 24 ч после приема преднизолона). При первичном гипокортицизме уровень кортикотропина также повысится, а кортизола — почти нет. При вторичном — повышение кортикотропина и кортизола происходит незначительно.

**Дифференциальная диагностика** проводится с состояниями, сопровождающимися гиперпигментацией, слабостью, артериальной гипотензией, похуданием.

***Токсический диффузный зоб.***

**Общие признаки** — слабость, похудание, пигментация.

**Отличия токсического диффузного зоба** — артериальное систолическое давление повышено, а диастолическое снижено (увеличение пульсового АД), аппетит повышен, мелкий тремор пальцев рук, увеличение щитовидной железы, возможна мерцательная аритмия.

***Гемохроматоз.***

**Общие признаки** — гиперпигментация, мышечная слабость.

**Отличия гемохроматоза** — наличие цирроза печени, гипергликемия, повышение уровня железа в крови. Однако обязательно исследование кортизола крови, т. к. может быть сочетание гемохроматоза и гипокортицизма.

***Хронический энтероколит.***

**Общие признаки** — слабость, похудание, боли в животе, гипотензия, анорексия.

**Отличия хронического энтероколита** — частый жидкий стул, изменение копрограммы, сезонный характер обострения, эффект от ферментативной терапии.

***Неврастения.***

**Общие признаки** — слабость, анорексия, тахикардия.

**Отличия неврастении** — артериальное давление нормальное или отмечается его лабильность, нет пигментации и похудения. Слабость в утренние часы и улучшение самочувствия вечером.

**Лечение.**

Основано на стимуляции синтеза собственных гормонов и заместительной гормональной терапии под контролем следующих параметров: АД, масса тела, цвет кожных покровов, уровень кортизола и кортикотропина, содержание калия и натрия в крови.

В диете должно быть повышенное содержание углеводов (не менее 60 %), а также достаточное количество поваренной соли и витаминов. Если удастся достигнуть компенсации состояния по указанным критериям назначением аскорбиновой кислоты от 1,5 до 2,5 г в сутки, больной не нуждается в постоянной гормональной терапии. В таких случаях стероидные гормоны — глюкокортикоиды — назначаются только на период стрессовых ситуаций

(заболевание, тяжелая физическая нагрузка, нервное перенапряжение). В случае сохранения признаков болезни на фоне приема аскорбиновой кислоты назначаются гормоны с преимущественно глюкокортикоидной активностью, предпочтительней натуральные (кортизон). Доза подбирается индивидуально до достижения признаков компенсации. Если не удастся компенсировать состояние глюкокортикоидными гормонами, к лечению добавляют минералокортикоиды (ДОКСА). Необходимо избегать передозировки, иначе будет отмечаться задержка жидкости и развитие синдрома гипертензии.

**Критериями клинической компенсации считаются:**

1. Стабилизация массы тела.
2. Нормализация АД.
3. Устранение пигментации кожи и слизистых.
4. Восстановление мышечной силы.

К показаниям гормонально-метаболической компенсации относятся следующие тесты:

1. Базальный уровень кортизола плазмы более 350 ммоль/л.

2. Уровень калия — 4,0—4,5 ммоль/л. Уровень натрия — 135—140 ммоль/л. Главный принцип заместительной терапии хронической недостаточности коры надпочечников заключается в достижении и сохранении клинико-гормональной компенсации заболевания. Помимо заместительной терапии назначается этиопатогенетическое лечение, которое зависит от причины, вызвавшей болезнь. При аутоиммунном генезе больные получают курсами 1—2 раза в год иммунокорректирующие препараты для стимуляции Т-супрессорной функции клеточного звена иммунитета. С целью подавления антителообразования к ткани коры надпочечников периодически увеличивается доза глюкокортикоидов (особенно при интеркуррентных заболеваниях, когда повышается активность аутоагрессии).

При туберкулезной этиологии назначается специфическая противотуберкулезная терапия. В этих случаях контроль за ее продолжительностью и характером осуществляется врачом-фтизиатром.

**СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА.**

Группа заболеваний, сопровождающихся повышением активности функции коры надпочечников.

**Этиология и патогенез.**

1. Гипоталамо-гипофизарный гиперкортицизм (болезнь Иценко — Кушинга). *Предрасполагающие факторы:* травмы, инфекции. В основе заболевания повышение секреции кортиколиберина и стимуляции избыточного выделения кортикотропина и его предшественника — проопиомеланокортина, что вызывает гиперфункцию пучковой зоны коры надпочечников с повышением секреции глюкокортикоидов. Одновременно повышается

концентрация бета-липотропина, бета-эндофина и меланотропина, образующихся из проопиомеланокортина. Повышение секреции кортикотропина приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников.

2. Кортикостерома — гормонально-активная опухоль коры надпочечников, секретирующая в кровь избыточное количество глюкокортикоидов, что сопровождается уменьшением выделения гипофизом кортикотропина по закону обратной связи. В результате может развиваться гипоплазия коры неповрежденного надпочечника.
3. Кортикотропинпродуцирующая злокачественная опухоль с локализацией в бронхах, яичниках, яичках. В основе ее патогенеза — повышение секреции кортикотропино-подобных пептидов, синтезированных в клетках опухоли, что вызывает усиление секреции кортизола корой надпочечников.

Гиперкортицизм, вызванный любым из перечисленных этиологических факторов, сопровождается однотипными нарушениями метаболизма белков, жиров и углеводов. Сущность нарушений белкового обмена заключается в активации процессов катаболизма. Изменения обмена липидов характеризуются избыточным образованием триглицеридов. Нарушение углеводного обмена обусловлено активацией глюконеогенеза под действием глюкокортикоидов, что вызывает повышение содержания глюкозы в крови и может привести к развитию сахарного диабета.

### **Клиническая картина.**

**Ранние признаки.** Перераспределение подкожно-жировой клетчатки с отложением жира, преимущественно в области груди, шеи, лица и на животе, гиперемия кожных покровов, пунцовый румянец на щеках, угревидные высыпания на коже, появление багрово-синюшных полос растяжения в области бедер и живота. Нестабильная артериальная гипертензия.

**Стадия развернутой клинической симптоматики** весьма типична и складывается из следующих признаков: головная боль, мышечная слабость, диспластический тип ожирения, гипотрофия мышц с истончением нижних и верхних конечностей, багрово-синюшная окраска кожи с гнойничковыми высыпаниями, отложение жира в области задней поверхности шеи в виде бугорка, стойкая артериальная гипертензия с резистентностью к гипотензивным препаратам, миокардиодистрофия с недостаточностью кровообращения, патологические переломы в связи с диффузным остеопорозом. Нарушается функция половых желез. У женщин наблюдается гирсутизм, развивается дисменорея, затем — аменорея; у мужчин — снижение потенции.

*В случае центрального генеза гиперкортицизма* течение может быть торпидным с длительной стабилизацией клинической симптоматики. Кортикостерома надпочечника характеризуется более прогрессирующим течением, особенно злокачественная.

Для *эктопического варианта* (кортикотропинпродуцирующая опухоль в бронхах или других органах) характерно быстрое прогрессирование с развитием недостаточности кровообращения, увеличением печени, асцитом, гидротораксом.

Заболевание может сопровождаться нарушением психики в связи с интоксикацией продуктами метаболизма белка и гипоксией клеток центральной нервной системы.

**Диагноз и дифференциальная диагностика.** Диагностические признаки всех видов гиперкортицизма: параклинические — гипернатриемия, гипокалиемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, повышенное содержание креатинина в крови, эритроцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения. Признаки остеопороза костей (прежде всего поясничного отдела позвоночника).

**Дифференциальный диагноз** проводится со следующими заболеваниями: *гипоталамический синдром пубертатного периода*.

**Общие признаки:** прибавка в массе, перераспределение подкожного жирового слоя, артериальная гипертензия, полосы растяжения.

**Отличия гипоталамического синдрома пубертатного периода** заключаются в отсутствии прогрессирования процесса, сохранении развитой мускулатуры, отсутствии остеопороза, нормальном содержании кортизола крови, калия и натрия. Полосы растяжения бледные, артериальная гипертензия легко

корректируется препаратами раувольфии.

В дальнейшем дифференцируется синдром гиперкортицизма *по этиологическому фактору*.

**Гиперкортицизм центрального генеза (гипоталамо-гипофизарный).** С целью дифференциальной диагностики с кортикостеромой применяется проба с дексаметазоном, ультразвуковая сонография и в случае необходимости — компьютерная томография. Для гиперкортицизма центрального генеза характерно: повышение базального уровня кортикотропина крови. Результаты пробы с дексаметазоном определяются снижением уровня кортикотропина на 50 и более процентов через 48 ч после назначения дексаметазона в дозе 4 мг/сут.

На ультразвуковой сонографии отмечается двусторонняя гиперплазия надпочечников.

Диагностическими критериями **кортикостеромы** служат следующие показатели: снижение базального уровня кортикотропина и высокий уровень кортизола в сыворотке крови. Нарушение физиологического ритма секреции кортизола. При ультразвуковой сонографии или компьютерной томографии — наличие объемного образования в области одного надпочечника. Другой надпочечник может быть нормальных размеров или уменьшен в связи с гипотрофией коркового слоя.



Труднее всего определить *кортикотропинпродуцирующую опухоль вне гипофизарной локализации*. Подозрение на ее наличие возникает в случае прогрессирования признаков гиперкортицизма за короткий (несколько месяцев) период времени. Диагностический поиск в таких случаях начинается, как обычно, с определения уровней кортизола и кортикотропина в сыворотке крови (при этом отмечается высокое содержание и кортизола и кортикотропина). При ультразвуковой сонографии и при компьютерной томографии объемных образований в надпочечниках не обнаруживается. Это служит основанием для исследований с целью поиска источника гиперкортицизма. (Рентгенологическое исследование органов дыхания, средостения, исследование желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, яичников, тестикул), т. к. кортикотропинпродуцирующая опухоль может локализоваться в разных органах.

### Лечение.

При гиперкортицизме применяется комплексная терапия, включающая медикаментозное подавление гиперсекреции кортикотропина и кортизола, хирургическую коррекцию гиперплазии надпочечников и лучевую терапию на гипоталамо-гипофизарную область, или селективная адреналэктомия гипофиза трансфеноидальным методом.

Медикаментозная патогенетическая терапия проводится назначением препаратов, угнетающих секрецию кортиколиберина и кортикотропина. Они показаны при центральных формах гиперкортицизма. С этой целью используется ингибитор серотонина перитол, подавляющий секрецию кортиколиберина, и агонист дофамина парлодел, угнетающий секрецию кортикотропина. Перитол назначается в дозе 80,0—100,0 мг/сут на 3—4 недели. Повторный курс проводится через 4—5 мес. Парлодел применяется длительно, в течение 6—10 мес в дозе 5,0—7,5 мг/сут.

При всех формах гиперкортицизма показано назначение препаратов, ингибирующих биосинтез кортикостероидов в коре надпочечников. К ним относятся хлодитан, мамомит, метопирон. Начальная суточная доза — 5,0—10,0 г/сут, поддерживающая доза — 1,0—2,0 г/сут. Лечение проводится длительно (8—12 мес). При подготовке к хирургическому лечению — адреналэктомии — доза хлодитана или аналогов составляет 1,0—1,5 г/сут. Симптоматическая медикаментозная терапия направлена на коррекцию белкового, углеводного и электролитного обмена, артериального давления и недостаточности сердца. Кроме того, необходимо лечение остеопороза и мероприятия, направленные на предупреждение переломов костей. Коррекция обмена белка проводится назначением анаболических стероидов (ретаболил, нероболит). Обмен углеводов регулируется с помощью адекватного питания в случае нарушения толерантности к углеводам, а в случае клинического сахарного диабета — сахаропонижающими сульфаниламидными препаратами или инсулином. В связи с хронической гипоксией больным гиперкортицизмом не показаны бигуаниды. Коррекция

обмена электролитов проводится препаратами, содержащими калий. Для пробы с артериальной гипертензией используются гипотензивные препараты. Лечение недостаточности сердца проводится сердечными гликозидами и мочегонными. Для коррекции остеопороза применяются препараты, ускоряющие всасывание кальция в кишечнике (оксидевит, производные витамина Ds), для фиксации кальция в костях назначают кальцитрин, кальцитонин и соли кальция. Для укрепления белковой матрицы кости используют анаболические стероиды. Профилактика патологических переломов костей заключается в длительном, не менее 6—12 месяцев, лечении остеопороза.

Методика хирургического лечения зависит от причины, вызвавшей гиперкортицизм. При гиперкортицизме центрального генеза производится двусторонняя адреналэктомия. В случае кортикостеромы — односторонняя адреналэктомия. При кортикотропинпродуцирующей эктопической аденоме операция зависит от места ее локализации. При аденоме гипофиза в последние годы применяется селективная аденалэктомия трансфеноидальным методом. Лучевая терапия проводится на гипоталамо-гипофизарную область следующими методами: 1) дистанционная гамма-терапия в дозе 40—50 Гр, 2) протонотерапия в дозе 80—100 гр. Преимущества протонотерапии заключаются в возможности проведения лечения за один сеанс, быстром наступлении ремиссии.

## **ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ.**

Синдром, обусловленный гиперпродукцией альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников, сопровождающийся артериальной гипертензией и миастенией.

### **Этиология и патогенез.**

Причиной гиперальдостеронизма может быть гормонально-активная аденома коры надпочечников (альдостерома), двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников, множественные микроаденомы коры надпочечников. Гиперальдостеронизм может развиваться при хронических заболеваниях почек, гипертонической болезни, при некоторых опухолях почек. Причиной гиперальдостеронизма может быть длительное употребление лекарственных препаратов (мочегонных, слабительных, контрацептивных). Преходящее состояние гиперальдостеронизма наблюдается в период лютеиновой фазы менструального цикла, во время беременности, при ограничении натрия в диете. В зависимости от причины в клинической практике различаются:

#### ***1. Альдостеронизм с низкой секрецией ренина:***

1. Первичный гиперальдостеронизм в результате опухоли клубочкового слоя коры надпочечников (синдром Конна).
2. Идиопатический гиперальдостеронизм (диффузная гиперплазия коры надпочечников).

3. Дексаметазонзависимый гиперальдостеронизм (подавляемый глюкокортикоидами).

4. Гиперальдостеронизм, вызванный эктопическими опухолями.

**II. Альдостеронизм с нормальной или повышенной секрецией ренина (вторичный гиперальдостеронизм):**

1. Симптоматическая артериальная гипертензия при реноваскулярной патологии, заболеваниях почек, гипертонической болезни.

2. Ренин секретирующие опухоли почек (опухоль Вильмса).

3. Ятрогенный и физиологический гиперальдостеронизм:

а) гиперальдостеронизм в период лютеиновой фазы менструального цикла, во время беременности;

б) ограничение натрия в диете, избыточный прием мочегонных, слабительных препаратов;

в) состояния, сопровождающиеся гиповолемией (кровотечения и прием контрацептивов).

### **Патогенез**

Патогенез заболевания связан с избыточной секрецией альдостерона. Основным действием альдостерона является регуляция реабсорбции натрия и экскреции калия в почечных канальцах. При гиперальдостеронизме развивается задержка ионов натрия и выведение калия, что сопровождается гиперкалиурией, гипокалиемией, гипернатриемией. Ретенция натрия сопровождается ретенцией воды, т. е. увеличивается объем экстрацеллюлярной жидкости. Это приводит к повышению клубочковой фильтрации и последующему снижению секреции ренина. В результате гипокалиемии возникают гипокалиемическая нефропатия, которая сопровождается полиурией; дистрофические изменения в мышцах и миокарде. Развитие гипертензии обусловлено задержкой натрия, накоплением его в стенках артериол, их набуханием, повышением тонуса и чувствительности к прессорным агентам.

При наличии аденомы надпочечника биосинтез альдостерона автономен. При морфологических исследованиях выявляют инкапсулированную аденому, состоящую из гиперплазированных и гипертрофированных клеток клубочковой зоны коры надпочечников, либо самостоятельную гиперплазию клубочковой зоны.

### **Клиническая картина.**

**Ранние признаки.** Начальным симптомом гиперальдостеронизма является артериальная гипертензия. Больные жалуются на головные боли, ноющие боли в области сердца.

**Стадия выраженной клинической симптоматики** характеризуется нарушением зрения, нейромышечными симптомами парестезии, мышечной слабостью, судорогами (преходящие параличи, боли в мышцах). Выражены и почечные симптомы (полиурия, изогипостенурия,

никтурия, вторичная полидипсия). При объективном осмотре внешний вид больных не изменяется. Отмечается болезненность при пальпации мышц. Со стороны сердечно-сосудистой системы характерна тахикардия, нарушение сердечного ритма, расширение границ сердца влево и вниз, систолическая и диастолическая артериальная гипертензия. Нейромышечные расстройства могут иметь постоянно прогрессирующее или приступообразное течение. Приступы резкой мышечной слабости провоцируются стрессовыми ситуациями.

При развитии вторичного гиперальдостеронизма его течение находится в тесной зависимости с основным заболеванием.

**Осложнения** обусловлены в основном гипертензионным и нейромышечным синдромами. Возможны инфаркты, инсульты, гипертоническая ретинопатия, выраженная миастения. Изредка отмечается малигнизация опухоли.

### **Диагноз и дифференциальная диагностика.**

Диагностические критерии:

- 1) сочетание артериальной гипертензии и миастенического синдрома;
- 2) гипернатриемия, гипокалиемия, гиперкалийурия, гипонатрийурия; полиурия, изо- и гипостенурия;
- 3) реакция мочи щелочная;
- 4) увеличение уровня альдостерона в плазме и его экскреция с мочой;
- 5) увеличение размеров надпочечников при ультразвуковой сонографии (компьютерной томографии или ангиографии);
- 6) признаки гипокалиемии на ЭКГ.

Для уточнения диагноза проводятся функциональные пробы.

**Проба с верошпироном** делается больным, получающим достаточное количество хлористого натрия (до 6 г/сут). Определяют исходное содержание калия в сыворотке, после чего орально в течение 3 дней назначают верошпирон (по 400 мг/сут). Повышение содержания калия более чем на 1 ммоль/л подтверждает гиперальдостеронизм.

**Проба с нагрузкой хлористым натрием.** В течение 3—4 дней больной получает не менее 9 г хлористого натрия в сутки. При гиперальдостеронизме отмечается снижение содержания калия в сыворотке.

**Проба с фуросемидом.** Больной внутрь принимает 0,08 г фуросемида, и через 3 ч определяют содержание ренина и альдостерона. Повышение уровня альдостерона и снижение ренина свидетельствует о первичном гиперальдостеронизме.

**Дифференциальный диагноз** проводится с заболеваниями, сопровождающимися синдромом артериальной гипертензии

### **Гипертоническая болезнь.**

**Общие признаки:** головные боли, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца.

**Отличия:** при гиперальдостеронизме отмечается сочетание артериальной гипертензии и миастено-подобного синдрома с преходящими параличами, увеличение альдостерона в плазме крови и его экскреции с мочой, объемное образование или гиперплазия коры надпочечников.

**Артериальная гипертензия почечного генеза.**

**Общие признаки:** стойкая артериальная гипертензия.

**Отличия:** при артериальной гипертензии почечного генеза отсутствуют нейромышечные симптомы, отмечается резистентность к гипотензивным препаратам со стороны диастолического артериального давления. Выражен мочевого синдром (протеинурия, гематурия). Возможно повышение уровня креатинина крови, ускорение СОЭ.

### **Лечение.**

Зависит от причин, обуславливающих гиперальдостеронизм. При первичном гиперальдостеронизме показано хирургическое лечение (одно- или двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией). Предоперационная подготовка проводится антагонистами альдостерона (верошпироном), препаратами калия. При вторичном гиперальдостеронизме осуществляется длительное медикаментозное лечение спиронолактонами, препаратами калия, ингибиторами синтеза глюкокортикоидов (элиптен, аминоглутетимид). Независимо от этиологии заболевания диета должна содержать ограниченное количество поваренной соли и продукты, богатые калием (картофель, курага, рис, изюм).

## **ФЕОХРОМОЦИТОМА.**

Гормонально-активная опухоль, продуцирующая в повышенном количестве катехоламины и локализуемая в мозговом веществе надпочечников или симпатических параганглиях.

### **Этиология и патогенез.**

Причины заболевания неизвестны. Существует мнение о генетической природе феохромоцитомы. Наследственность определяется геном доминантного типа с высокой степенью пенетрантности.

### **Патогенез**

Патогенез обусловлен повышенным выбросом адреналина и норадреналина в кровь. При вненадпочечниковой локализации отмечается преобладание выработки норадреналина, что проявляется брадикардией, повышением систолического и диастолического артериального давления.

При локализации феохромоцитомы в мозговом веществе надпочечников отмечается избыток продукции адреналина, что сопровождается тремором, эмоциональным возбуждением, расширением зрачков, тахикардией,

гипергликемией, повышением систолического артериального давления. Выброс катехоламинов, как правило, носит пароксизмальный характер. Феохромоцитома образуется в надпочечниках, в симпатических параганглиях по ходу брюшной аорты, у места ее бифуркации, в средостении, в области головного мозга, в перикарде, в мочевом пузыре. Опухоль, как правило, заключена в соединительную капсулу, обильно васкуляризована, мягкая, на разрезе бурого цвета, с очагами кровоизлияний, некрозов, геморрагических кист. Гистологически опухоль состоит из полигональных клеток, окрашивающихся солями хрома в коричневый цвет (вследствие окисления катехоламинов). Выражен полиморфизм ядер, обнаруживаются многоядерные клетки и фигуры митозов. Феохромоцитомы могут быть злокачественными, но метастазируют крайне редко.

### **Клиническая картина.**

По особенностям течения выделяют три формы заболевания: пароксизмальную, форму с постоянной артериальной гипертензией, бессимптомную, протекающую без характерных клинических признаков.

Для *пароксизмальной формы* феохромоцитомы характерно развитие гипертензивного криза, который может быть спровоцирован стрессовой ситуацией, переохлаждением, резкой переменой положения тела.

**Ранние признаки.** В начале развития криза больные испытывают беспокойство, чувство страха, отмечают общую слабость, головокружение, нарастающие головные боли.

**В период развернутой симптоматики криза** отмечаются бледность кожных покровов, расширение зрачков, потливость, тахи- или брадикардия, одышка, выраженная артериальная гипертензия (до 300 мм рт. ст.), эпилептиформные судороги, тошнота, рвота, боли в животе. В период криза возможно развитие кровоизлияний в головной мозг, сетчатку, отек легких или мозга. Снижение артериального давления происходит так же внезапно, как и его повышение, появляются покраснение кожных покровов, резкая потливость, обильное мочеотделение, часто непроизвольное. В межприступный период состояние больных удовлетворительное.

В клинических проявлениях феохромоцитомы могут быть выделены следующие синдромы: синдром артериальной гипертензии (пароксизмальный или постоянный), нейропсихический синдром (нервная возбудимость, утомляемость, головные боли, периодические парестезии); кардиальный синдром (тахикардия, одышка, явления сердечной астмы); нервно-вегетативный синдром (нарушение потоотделения, дрожание, озноб, расширение зрачков); желудочно-кишечный синдром (боли в животе, тошнота, рвота); эндокринно-обменный синдром (симптоматический сахарный диабет, снижение половой функции). Синдромные проявления феохромоцитомы наиболее отчетливы при развитии формы феохромоцитомы, протекающей с постоянной артериальной гипертензией.

По степени выраженности клинических симптомов различают 3 стадии развития заболевания:

I ст.— начальная (редкие приступы с короткими гипертоническими кризами (АД до 200 мм рт. ст.).

II ст.— компенсированная (продолжительные приступы (до 30 мин) не чаще 1 раза в неделю с повышением АД до 250 мм рт. ст., с гипергликемией, гликозурией; в межприступный период сохраняется постоянная артериальная гипертензия).

III ст. — декомпенсированная (ежедневные продолжительные гипертонические кризы с подъемом АД до 300 мм рт. ст. и сохранение гипертензии в межприступный период; сохраняется также гипергликемия и гликозурия, нарушаются зрение, волосяной покров).

### **Диагноз и дифференциальная диагностика.**

Диагностические критерии: гипертонические кризы, сопровождающиеся характерной клинической симптоматикой; лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, эритроцитоз, увеличение СОЭ при исследовании общего анализа крови; гипергликемия, увеличение НЭЖК в биохимическом анализе крови; повышение уровня катехоламинов (адреналина, норадреналина) в плазме; увеличение экскреции с мочой катехоламинов и их метаболитов (гомованилиновой и ванилилминдальной кислот). На ЭКГ отмечаются укорочение интервала PQ, явления ишемии миокарда, может быть нарушение функции проводимости или признаки гипертрофии левого желудочка. Визуализация опухоли проводится при помощи ультразвуковой сонографии, ангиографии, компьютерной томографии, радионуклидной сцинтиграфии.

В случае диагностических трудностей используются функциональные пробы: провокационные при пароксизмальной форме (пальпаторная, холодовая, гистаминовая, глюкагоновая) и адренолитические при постоянной артериальной гипертензии (с тропafenом, клофелином):

а) **проба с пальпацией**: проведение пальпации области левого или правого надпочечников вызывает гипертонический криз при наличии в них феохромоцитомы;

б) **холодовая проба** основана на калоригенном действии катехоламинов, которые выделяются в ответ на раздражение холодом (погружение конечностей больного на 1 мин в емкость с холодной водой вызывает значительное повышение артериального давления);

в) **проба с гистамином**. Больному в положении лежа после регистрации артериального давления вводится внутривенно 0,5 мг гистамина в 0,5 мл изотонического раствора хлористого натрия и ежеминутно измеряется артериальное давление. Повышение цифр на 60—40 мм рт. ст. в течение первых 4—6 мин указывает на наличие феохромоцитомы;

г) **проба с глюкагоном** проводится натошак, аналогично гистаминовой пробе. Внутривенно вводится 0,5 или 1 мг глюкагона. Оценка пробы та же. Следует помнить, что все провокационные пробы можно проводить только на фоне нормальных показателей артериального давления;

д) **проба с тропафеном** (фентоламином, регитином) проводится при исходно повышенном артериальном давлении. В тех же условиях, что и при пробе с гистамином, больному вводятся внутривенно 1 мл 1 % или 2 % тропафена (или 5 мг фентоламина). Снижение артериального давления на 25—40 мм рт. ст. в течение 5 мин позволяет сделать вывод об адреналосимпатическом генезе гипертензии;

е) **проба с клофелином (гемитоном)**. Больной принимает орально 0,3 мг клофелина. До приема препарата и через 3 ч повторно проводится забор крови из вены с определением в ней катехоламинов. У больных феохромоцитомой содержание катехоламинов не изменяется, а при эссенциальной гипертензии уровень норадреналина снижается.

Перед проведением любой из функциональных проб необходимо получить согласие больного на исследование, предварительно объяснив цель и задачи пробы.

**Дифференциальный диагноз** проводится с заболеваниями, сопровождающимися синдромом артериальной гипертензии;

**Гипертоническая болезнь.**

**Общие признаки:** головная боль, гипертонические кризы, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Отличия:** для гипертонической болезни характерна стабильность клинической симптоматики; гипертонический криз купируется гипотензивными препаратами центрального действия; артериальная гипертензия снижается самостоятельно или после седативной терапии. А при феохромоцитоме — только после приема альфа-блокаторов. Для феохромоцитомы характерны также реакция на введение блокаторов альфа-рецепторов с целью уточнения диагноза (положительная тропафеновая проба), повышение уровня предшественников катехоламинов и их метаболитов в крови и моче.

**Гиперальдостеронизм.**

**Общие признаки:** артериальная гипертензия, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Отличия:** при гиперальдостеронизме артериальная гипертензия сочетается с миастеническим синдромом. Имеет место выраженное повышение уровня альдостерона в сыворотке крови и моче, стойкая гипокалиемия.

**Лечение** феохромоцитомы оперативное. Операция может быть отсрочена при острых нарушениях мозгового либо коронарного кровотока, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности до их смягчения или устранения. Для предоперационной подготовки целесообразна терапия фентоламином, феноксibenзамином, пироксаном. Бета-адрено-блокаторы подключают после достижения блокады альфа-рецепторов и снижения артериального давления. При операции предпочтительна нейролептаналгезия дропериолом, т. к. он обладает адреноблокирующим действием.



Для лечения гипертонического криза при феохромоцитоме используются альфа-адренолитические препараты (фентоламин, 5—10 мг в/венно или в/мышечно с последующим налаживанием инфузии 2—3,5 мкг/кг/мин). После устранения гипертонии при наличии выраженной тахикардии и/или нарушении сердечного ритма назначаются бета-адренолитики (анаприлин).

### **АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ (ГИПЕРСОМАТО-ТРОПИЗМ).**

Акромегалия и Гигантизм являются вариантом одного и того же патологического процесса, обусловленного избыточной секрецией соматотропина эозинофильными клетками аденогипофиза или повышением чувствительности к соматотропину периферических тканей. Акромегалия характеризуется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов, возникает в возрасте 20-40 лет. Гигантизм, заболевание, для которого характерен не соответствующий возраст пропорционально усиленный рост скелета, внутренних органов и тканей, развивается в период полового созревания.

#### **Этиология и патогенез.**

Предрасполагающие факторы — травма головы, хронические воспалительные процессы придаточных пазух носа, опухоли гипоталамуса или поджелудочной железы, секретирующие соматолиберин, патологическая беременность, наличие акромегалии у родственников.

В основе заболевания — эозинофильная аденома гипофиза с повышением секреции соматотропина (СТГ). СТГ относится к крупномолекулярным гормонам белковой природы. Действие СТГ опосредовано соматомединами печени и реализуется на уровне клеток костного хряща, мышц и внутренних органов. СТГ — анаболический гормон. На обмен белка действует путем активации транспорта аминокислот в клетки, включения аминокислот в белки митохондрий, микросом и ядер, содействуя гипертрофии органов и тканей. При этом СТГ снижает способность тканей использовать глюкозу, переключая действие инсулина с углеводного обмена на белковый. Действие СТГ на углеводный обмен заключается в активации распада гликогена, повышении активности инсулиназы печени, разрушающей инсулин, угнетении фермента гексокиназы. По сумме воздействия перечисленных факторов относится к диабетогенным гормонам. Действие на жировой обмен характеризуется активацией липолиза и торможением липогенеза. Избыток СТГ предрасполагает к гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

#### **Клиническая картина.**

**Ранние признаки:** 1. Тянущие боли в области скуловой кости и лба, связанные с раздражением лицевого нерва. 2. Светобоязнь, диплопия, обусловленные поражением глазодвигательного нерва. 3. Потеря обоняния, ухудшение слуха, шум в ушах вызваны расстройствами слухового нерва.

**Стадия развернутой клинической симптоматики** характеризуется изменением внешности: увеличение окружности головы, орбитальная часть лобной кости выступает вперед, скуловая кость расширяется. Гипертрофия

мягких тканей и хрящей приводит к увеличению размеров носа, ушей, языка. Кисти и стопы становятся широкими, пальцы утолщаются. В результате гипертрофии гортани и голосовых связок голос становится ниже. Грудная клетка увеличивается в переднезаднем направлении, межреберные пространства расширяются. Суставы деформируются за счет разрастания хрящевой ткани. Потовые железы гипертрофируются, усиливается потоотделение. Увеличиваются размеры внутренних органов (висцеромегалия).

**Нарушения со стороны эндокринной системы** характеризуются гиперплазией щитовидной железы в связи с избытком тиротропина. Возможно развитие узлового зоба.

Нарушение секреции фоллитропина и лютропина является основой для снижения потенции и появления дисменореи. Повышение секреции пролактина способствует галакторее. Увеличение секреции кортикотропина и кортизола может вызвать гипертрихоз и кистозные изменения в яичниках. Нарушение углеводного обмена – от нарушения толерантности к углеводам до клинического сахарного диабета.

**В поздней стадии заболевания у взрослых и детей** — повышение внутричерепного давления, снижение остроты и сужение полей зрения.

#### **Диагноз и дифференциальный диагноз.**

В стадии **развернутой клинической симптоматики** диагностика не представляет трудностей. В начальной стадии подтверждением диагноза служат:

1. Увеличение содержания СТГ в крови (норма— 0,5—5,0 нг/мл). В сомнительных случаях — повышение уровня СТГ на фоне пробы со стимуляторами секреции (инсулином, тиролиберином).
2. Повышение содержания соматомедина С (норма — 0,3—1,4 ЕД/мл).
3. Увеличение размеров турецкого седла.
4. Нарушение теста толерантности к глюкозе.

**Дополнительные критерии диагностики** в поздних стадиях болезни:

1. Гиперкальциемия (больше 3,0 ммоль/л).
2. Гиперфосфатемия (больше 1,6 ммоль/л).
3. Сужение полей зрения.
4. Застойные соски зрительных нервов.

#### **Дифференциальный диагноз с гиперпаратиреозом.**

**Общие признаки:** увеличение и утолщение костей черепа.

**Отличие:** кистозные изменения костной ткани, спонтанные переломы, нефрокальциноз, полидипсия при гиперпаратиреозе.

**С болезнью Педжета (деформирующий остеоартроз).**

**Общие признаки:** увеличение лобных и теменных костей.

**Отличие:** нет разрастания мягких тканей, висцеромегалии, не увеличены размеры турецкого седла при болезни Педжета.

**С гипотиреозом.**

**Общие признаки:** укрупнение черт лица, огрубение голоса.

**Отличие:** брадикардия, артериальная гипотензия, сухость кожных покровов, гипотермия при гипотиреозе.

**В подростковом возрасте — с наследственно-конституциональным высоким ростом.**

**Общие признаки:** высокорослость, интенсивный темп роста.

**Отличие: от гиперсоматотропного гигантизма —** высокий рост родителей, нормальное содержание СТГ и физиологический ритм его секреции.

**Лечение** направлено на устранение избыточной секреции соматотропина (бромокриптин, парлодел), введение небольших доз половых гормонов, симптоматическая терапия. В стадии развернутой клинической симптоматики — лучевая терапия пучками протонов высокой энергии, телегамматерапия. Имплантация радиоактивного иттрия-90 или золота-198 в гипофиз с помощью специального устройства. В поздних стадиях болезни при сужении полей зрения показано хирургическое лечение. В настоящее время применяется трансфеноидальный подход при хирургическом вмешательстве.

Критерии эффективности лечения – уровни СТГ и ИФР-1 нормализуются, разрастание мягких тканей регрессируют, толерантность к глюкозе восстанавливается, потливость уменьшается, физическая активность повышается. Изменения скелета и остеопороз, как правило, сохраняются, но не прогрессируют.

При своевременной диагностике и рациональной терапии прогноз для жизни и трудоустройства благоприятный.

## НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

НД характеризуется жаждой, выделением большого количества мочи с низкой относительной плотностью и, как правило, нарушением синтеза, транспорта или высвобождения вазопрессина.

Синдром НД был известен еще в глубокой древности, но только в 1674 г. Томас Уиллис отметил отличие этого заболевания от СД. В XIX-начале XX вв. была установлена связь НД с патологией ЦНС и задней доли гипофиза.

Распространенность НД составляет 1:15 000-17000 госпитализированных больных, новые случаи болезни встречаются с частотой 1:1 000 000 населения в год.

**Этиология и патогенез.** Недостаточность секреции вазопрессина может быть следствием различных нарушений. В большинстве случаев она связана с дефицитом нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз.

Причины НД центрального генеза.

**Врожденный НД:**

- семейный (аутосомно-доминантный тип наследования) – утрачена способность гипоталамических ядер к синтезу биологически активных форм вазопрессина;

- несемейный (аутосомно-рецессивный тип наследования) – синдром Вольфрама.

**Приобретенный НД:**

- неопластический (опухоли гипофиза, гипоталамуса, околооселлярной области; первичные – краниофарингомы, глиомы, метастатические – рак молочной железы, бронхогенный рак, лейкоз);

- посттравматический (травмы черепа, переломы костей черепа, после нейрохирургических вмешательств);

- идеопатический;

- инфекционный (энцефалит, менингит);

- инфильтративный (саркоидоз, гранулематоз Вегенера, туберкулез, сифилис и др.);

- сосудистый (церебральные аневризмы, церебральный тромбоз или кровоизлияние, серповидно-клеточная анемия, послеродовой некроз гипофиза – синдром Шиена);

- аутоиммунный (антитела к нейронам гипоталамуса, секретирующим вазопрессин и непосредственно к вазопрессину).

Истинному НД могут предшествовать острые и хронические инфекции и заболевания: грипп, ангина, скарлатина, коклюш, все виды тифов, септические состояния, туберкулез, сифилис, малярия, бруцеллез, ревматизм. Для того, чтобы секреторная способность нейрогипофиза снизилась на 85%, т.е. до того минимума, при котором возникают клинические признаки полиурии, целостность нейрогипофизарного тракта должна быть нарушена на уровне воронки или выше. Именно по этому НД часто сопровождают краниофарингомы или другие повреждения гипоталамуса. В последние годы показано, что НД может иметь аутоиммунное происхождение.

**Патологическая анатомия.**

Истинный НД развивается вследствие повреждения гипоталамуса и/или нейрогипофиза. Деструкции любой части нейросекреторной системы, образованной супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса, волокнистым трактом ножки и задней доли гипофиза, сопутствует атрофия остальных ее частей. Опухоли передней доли гипофиза, особенно крупные, способствуют отеку воронки и задней доли гипофиза, что в свою очередь приводит к развитию НД. После оперативного вмешательства на супраселлярной области причиной НД является повреждение ножки гипофиза и его сосудов с последующей атрофией крупных нейронов супраоптического и/или паравентрикулярного ядра и задней доли гипофиза. Эти явления иногда могут быть обратимы. Послеродовые повреждения

аденогипофиза из-за тромбоза и кровоизлияния в ножку гипофиза также способствуют развитию НД.

### **Клиническая картина.**

Основные клинические симптомы болезни – полиурия, полидипсия и связанное с этим нарушение сна. Заболевания с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин. Оно встречается в любом возрасте, но чаще в 20-40 лет. Врожденные формы проявляются у детей с первых месяцев жизни, но иногда гораздо позже.

Заболевание обычно возникает остро. Реже интенсивность симптомов нарастает постепенно. Течение хроническое. Важными клиническими признаками, характеризующими истинный НД, являются острое начало заболевания, пристрастие больного к холодной воде и отсутствие суточных колебаний симптомов. Выраженность полиурии и полидипсии зависит от степени нейросекреторной недостаточности. Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 20 литров в сутки. У детей начальным признаком болезни может быть никтурия. Выделяемая моча обесцвечена, не содержит патологических элементов, относительная плотность всех порций мочи очень низкая. При осмотре обращает на себя внимание исхудание. Значительно реже встречается ожирение, вследствие гипоталамической полифагии. Длительная полиурия ведет к дегидратации тканей, потливости не бывает даже при полной компенсации потери воды обильным приемом жидкости. Недостаток вазопрессина и полиурия влияют на желудочную секрецию, желчеобразование и моторику ЖКТ, обуславливают появление запоров, хронического гипоацидного гастрита, колита. В связи с постоянной перегрузкой нередко происходят растяжение и опущение желудка. Отмечаются сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюноотделения у женщин могут нарушаться менструальная и детородная функции, у снижается либидо и потенция. У детей нередко наблюдается отставание в росте, физическом и половом развитии.

Для истинного НД характерны психические и эмоциональные нарушения – головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность, вплоть до психозов, снижение умственной активности, у детей – раздражительность, плаксивость.

НД после хирургического вмешательства на гипофизе или гипоталамусе может быть транзиторным или постоянным. После случайной травмы течение заболевания непредсказуемо, т.к. спонтанное выздоровление возможно и через несколько лет после травмы.

У некоторых больных НД сочетается с СД, что объясняется соседней локализацией центров гипоталамуса, регулирующих водный и углеводный обмен.

### **Диагноз и дифференциальный диагноз.**

В типичных случаях постановка диагноза не представляет трудности и основывается на выявлении полиурии, полидипсии, гиперосмолярности

плазмы (более 290 мосм/кг), гипернатриемии, более 155 ммоль/л, гиперосмолярности мочи (100-200мосм/кг) с низкой относительной плотностью, менее 1005. Одновременное определение осмолярности плазмы и мочи дает надежную информацию о нарушении водного гомеостаза.

Для выяснения природы заболевания необходимо тщательно анализировать анамнез и результаты рентгенологического, офтальмологического и неврологического обследования. Показано проведение КТ или МРТ головного мозга.

НД дифференцируют с некоторыми заболеваниями, сопровождающиеся полиурией и полидипсией: СД, психогенной полидипсией, компенсаторной полиурией в азотемической стадии хронического гломерулонефрита и нефросклероза. Нефрогенный вазопрессинрезистентный НД дифференцируют с полиурией, возникающий при первичном альдостеронизме, гиперпаратиреозе с нефрокальцинозом, синдроме нарушения всасывания в кишечнике. Дифференциальная диагностика НД центрального генеза или психогенной полидипсии весьма затруднена. При психогенной полидипсии осмолярность плазмы и уровень натрия в ней нормальные или несколько снижены. Ограничение приема жидкости и дегидратация, стимулирующая секрецию эндогенного вазопрессина, у больных с навязчивой жаждой (в отличие от больных с НД) не нарушает общего состояния; количество выделяемой мочи соответственно уменьшается, а ее осмолярность и относительная плотность нормализуются. Однако при длительной полиурии почки постепенно утрачивают способность реагировать на вазопрессин максимальным повышением осмолярности мочи и нормализация относительной плотности может отсутствовать даже при первичной полидипсии. У больных НД при ограничении жидкости ухудшается общее состояние, жажда становится мучительной, развивается обезвоживание, а количество выделяемой мочи, ее осмолярность и относительная плотность существенно не меняются. В этой связи дегидратационный дифференциально-диагностический тест (проба с сухоядением) необходимо проводить в стационарных условиях и его продолжительность не должна превышать 6-8 часов. Максимальная длительность пробы при хорошей переносимости – 14 часов. При проведении теста мочу собирают каждый час. Ее относительная плотность и объем измеряют в каждой часовой порции, а массу тела – после каждого литра выделенной мочи. Отсутствие существенной динамики относительной плотности в двух последующих порциях при потере 2% массы тела свидетельствуют об отсутствии стимуляции выброса эндогенного вазопрессина.

Введение препаратов вазопрессина при истинном НД уменьшают полидипсию и полиурию. При психогенной полидипсии введение вазопрессина может приводить к появлению головных болей и симптомов водной интоксикации. При нефрогенном НД вазопрессин неэффективен.

При СД полиурия выражена слабее, чем при НД, а моча становится гипертонической. Важнейшее дифференциально-диагностическое значение

имеет гипергликемия. При сочетании СД и НД гликозурия увеличивает концентрированность мочи, но даже при большом содержании в ней сахара ее относительная плотность снижена.

### **Лечение.**

В диете больных НД предусматриваются ограничение соли, белков, исключение спиртных напитков. Рекомендуются большое количество овощей, фруктов, молочных продуктов. Для уменьшения жажды в диету включают лимоны, яблочные компоты, которые лучше употреблять в холодном виде.

Специфическую заместительную терапию проводят при подтверждении диагноза и установления основного диагноза. Средством выбора при центральном НД является десмопрессин (адиуретин-СД, Минирин-ДДАУР) – синтетический аналог природного АДГ вазопрессина. Доза десмопрессина, необходимая для эффективного подавления симптомов НД при интраназальном введении, у разных больных значительно варьирует и не коррелирует с возрастом, массой, площадью поверхности тела, а также тяжестью полиурии.

Препарат назначается в виде капель в нос и р-ра для инъекций. Капли в нос содержат 5 мл во флаконе. В одной капле – 3,55 мкг десмопрессина. Режим дозирования строго индивидуален в связи со значительными различиями в чувствительности к препарату. Интервалы между дозами должны быть также индивидуальны. При лечении НД центрального генеза суточная доза колеблется от 3,5 до 42 мкг, делится на 2-3 разовые дозы. Как правило, вначале определяют реакцию больного на 1-2 капли (3,5-7 мкг) препарата, а затем постепенно увеличивают дозу до нормализации диуреза. Начало действия вазопрессина следует ожидать через 30 мин.

Больным в раннем послеоперационном периоде после трансназальных операций по поводу образования в гипофизе вводят препараты п/к или в/в (1-4 мкг). В этих случаях применяют адиуретин-СД, выпускаемый в ампулах по 1 мл с содержанием 4мкг десмопрессина.

Секрецию АВП (аринин-вазопрессин) усиливают клофибрат и карбамазепин (тегретол). Эти препараты можно использовать при частичном центральном НД. Карбамазепин повышает и чувствительность к АВП. Карбамазепин в суточной дозе 400-600 мг снижает диурез. Механизм его действия близок к хлорпропамиду.

При нефрогенном НД ни десмопрессин, ни вещества, которые стимулируют секрецию эндогенного вазопрессина или усиливают его действие на почки, неэффективны. Наиболее эффективным методом лечения служит сочетание тиазидовых диуретиков с некоторым ограничением соли.

Ингибиторы синтеза ПГ (простагландины): ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота уменьшают поступление растворимых веществ в дистальные канальца, снижая тем самым объем и

увеличивая осмолярность мочи. Эти вещества можно использовать в качестве дополнительного средства лечения нефрогенного НД.

АВП и тиазидовые диуретики при дипсогенном НД применять не следует, т.к. они снижают экскрецию воды, не уменьшая ее употребление, что может вызвать тяжелую водную интоксикацию. Основные лечебные условия в этом случае должны быть направлены на модификацию поведения – уменьшение употребления воды.

### **Прогноз**

Прогноз удовлетворительный. Больным необходимо избегать условий, при которых затруднено снабжение водой, т.к. ограничение приема жидкости может привести к дегидратации организма.

## **ВРОЖДЕННАЯ ВИРИЛИЗУЮЩАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ВВГКН).**

**ВВГКН** – заболевание, обусловленное генетическим дефектом ферментативных систем, участвующих в синтезе кортикостероидов, и сопровождающееся аномалией полового развития и гиперандрогенией.

**Этиология и патогенез.** Причиной заболевания является врожденный, генетически обусловленный дефект ферментативных систем, контролирующих синтез кортикостероидов. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному пути при передаче по наследству мутантного гена и подтверждается семейственностью нарушений стероидогенеза. В результате генетических нарушений возможно развитие дефицита 21-, 11-бета-, 17-альфа, 18-гидроксилазы, 3-бета-дегидрогеназы, прегненолонсинтазы (десмолазы).

### **Патогенез**

Патогенез заболевания обусловлен дефицитом ферментов, необходимых для нормального стероидогенеза.

**Дефицит 21-гидроксилазы** нарушает превращение прогестерона в альдостерон и 17альфа-гидроксипрогестерона – в кортизол. По закону обратной связи снижение продукции кортикостероидов сопровождается возрастанием секреции кортикотропина и надпочечниковых андрогенов, т.к. их синтез остается сохраненным. Избыточная секреция андрогенов приводит к вирилизации и неправильному формированию половых органов у девочек (гипертрофия клитора, недоразвития влагалища и матки). У мальчиков наблюдается преждевременное половое созревание. Аномалия развития половых органов, возникающее во внутриутробном периоде, затрудняет определение пола у детей. В последующем вирилизация проявляется огрубением голоса, аменореей, гипертрихозом.

**Дефицит 11бета-гидроксилазы** сопровождается избыточным образованием минералокортикоидов (дезоксикортикостерона и дезоксикортизола), в результате чего нарушается водно-солевой баланс.. при этом отмечаются гипернатриемия, гипокалиемия, артериальная гипертензия



**Дефицит 3бета-дегидрогеназы** обуславливает нарушение превращения прегненолона в прогестерон и сопровождается снижением синтеза минералокортикоидов с возникновением потери организмом натрия, хлоридов и задержки калия. Выраженный дефицит 3бета-дегидрогеназы, как правило, приводит к летальному исходу в раннем детском возрасте.

**Дефицит прегненолонсинтетазы (десмолазы)** сопровождается нарушением образования прегненолона из холестерина и блокирует образование всех видов кортикостероидов, что сопровождается острой надпочечниковой недостаточностью.

**Дефицит 17альфа-гидроксилазы** приводит к блокаде образования кортизола при сохраненном синтезе кортикостероидов и дезоксикортикостерона, что сопровождается симптоматикой, аналогичной дефициту 11бета-гидроксилазы.

**Дефицит 18-гидроксилазы** проявляется снижением продукции минералокортикоидов при сохраненном синтезе кортикостерона и дезоксикортикостерона и сопровождается потерей натрия и хлоридов.

При морфологических исследованиях выявляется узелковая или диффузная гиперплазия коры надпочечников, как правило, в области сетчатой зоны.

В клинической практике следует различать следующие формы ВВГКН -простая вирильная форма (при дефиците 21-гидроксилазы);  
-сольтеряющая форма (при дефиците 18-гидроксилазы);  
-гипертоническая форма (при дефиците 11бета-гидроксилазы).

Клинические проявления зависят от клинической формы заболевания:

1. *Простая вирильная форма* протекает у мальчиков в виде преждевременного полового развития, а у девочек проявляется в виде ложного женского гермафродитизма. У девочек еще во внутриутробном периоде появляется гиперандрогенизация. Строение внутренних половых органов сохраняется нормальным, но отмечается гипертрофия клитора, складчатые мошонкообразные половые губы, уrogenитальный синус. В связи с патологией наружных половых органов часто возникают сложности с определением пола ребенка, и девочки ошибочно воспитываются, как мальчики. С 2- лет отмечается усиленный рост, костный возраст от до 10 лет опережает паспортный, появляется рост волос на лице, теле, отмечается огрубение голоса. Нередко появляется гиперпигментация кожи и слизистых оболочек. К 11-12 годам закрываются зоны роста и больные остаются низкорослыми. Развитие вторичных женских половых признаков в пубертатном периоде не отмечается (молочные железы не развиваются, не появляется менструация). При частичном дефиците ферментов развиваются стертые формы заболевания, которые выявляются в пубертатном периоде еще позже. В таких случаях в детстве единственным симптомом будет гипертрофированный клитор. Менархе приходят своевременно, молочные железы развиты слабо, телосложение интерсексуальное. В пубертатном периоде появляются гирсутизм и гипертрихоз, угри. В дальнейшем развивается нарушение менструального цикла, бесплодие.

У мальчиков отмечается ранее физическое развитие и преждевременное половое созревание. Особенности развития костного скелета те же, что и у девочек. В возрасте 2-3 лет наблюдается увеличение полового члена, затем появляется эрекция. Без лечения больные становятся низкорослыми, с гипертрофией мышц, грубым голосом, гипертрихозом и гирсутизмом. Стертые формы ВВГКН не поддаются диагностике.

2. *Сольтеряющая форма* сопровождается, наряду с признаками вирилизации, плохим апатитом, задержкой прибавки веса или похуданием, срыгиванием, повторными рвотами, жидким стулом. Появляются признаки дегидратации (снижение АД, кожа становится сухой, землистой). Часто отмечаются симптомы гипергликемии. При сольтеряющей форме ВВГКН выражена гиперпигментация кожи и слизистых оболочек.

3. *При гипертонической форме* на фоне вирилизации отмечается артериальная гипертензия с первых лет жизни больного с соответствующими симптомами (изменения глазного дна, сердца, почек).

### **Диагноз и дифференциальная диагностика.**

#### **Диагностические критерии:**

- 1 Характерные клинические признаки: вирилизация, симптом потери соли, артериальная гипертензия.
- 2 Резкое повышение экскреции с мочой прегнандиола, андростерона, этиохолаanolона.
- 3 Возрастание в сыворотке крови кортикотропина, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона.
- 4 При визуализации надпочечников с помощью ультразвуковой сонографии, КТ устанавливается их двусторонняя гиперплазия с сохранением треугольной формы.
- 5 Р-графия кисти позволяет подтвердить опережение созревания скелета по отношению к паспортному возрасту.
- 6 Для установления половой принадлежности пациента используется определение полового хроматина, кариотипа.
- 7 При синдроме потери соли отмечается гиперкалиемия и гипонатриемия.

*Для дифференциальной диагностики* врожденной и опухолевой форм адреногенитального синдрома используется дексаметазоновая проба. При наличии опухоли – проба отрицательная.

*Дифференциальная диагностика* проводится между ГБ и гипертонической формой ВВГКН.

**Общие признаки:** жалобы на головную боль, гипертрофия левого желудочка сердца, изменение венул и артериол сетчатки.

**Отличия:** вирилизация, неправильное формирование половых органов у девочек, преждевременное половое созревание у мальчиков. Нарушение водно-электролитного баланса; повышение выделение с мочой прегнандиола, андростерона, этиохолаanolона, повышение в сыворотке крови кортикотропина и тестостерона.

При сольтеряющей форме дифференциальный диагноз проводится с *недостаточностью коры надпочечников*.

**Общие признаки:** астения, снижение аппетита, похудание, снижение АД, гипогликемические состояния, гиперпигментация кожных покровов и слизистых оболочек, гиперкалиемия и гипонатриемия.

**Отличия:** вирилизация, повышение уровня кортикотропина, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона в крови, повышение выделения с мочой прегнандиола, андростерона.

### **Лечение.**

Единственным эффективным методом лечения ВВГКН является постоянное пожизненное лечение глюкокортикоидными препаратами, которые блокируют секрецию кортикотропина и в последующем способствует подавлению секреции андрогенов и уменьшению степени вирилизации. Для лечения используются глюкокортикоидные препараты. Начальная доза для детей в возрасте до 3 лет составляет 7,5-10 мг преднизолона в сутки до 6 лет – 10-15 мг, для взрослых – 15-20 мг преднизолона. Они применяются до нормализации лабораторных показателей (прегнандиола, тестостерона, кортикотропина). В последующем доза глюкокортикоидов снижается до минимальной, позволяющей поддерживать стабилизацию клинических симптомов и гормональных показателей. В стрессовых состояниях доза глюкокортикоидов должна быть увеличена. Раннее начало лечение предотвращает вирилизацию, а у девочек старшего возраста и женщин приводит к появлению признаков феминизации. При отсутствии нормализации половой функции у женщин используют циклическую терапию эстрогенами и прогестинами, хирургические пластические операции (клиторотомия, формирование влагалища).

Развитие сольтеряющей формы ВВГКН требует лечение, аналогичного острой надпочечниковой недостаточности, введения жидкостей из расчета 40-100 мг/кг массы тела (изотонический раствор хлористого натрия, 5% раствор глюкозы, ацесоль, цисоль, плазма); в/в введение гидрокортизона от 25 до 150 мг/сут в зависимости от возраста, ДОКСА – 0,5 мг/кг массы тела.

После выведения больного из состояния острой надпочечниковой недостаточности переходят на постоянную терапию глюко- и минералокортикоидами в адекватных дозах.

В случаях гипертонической формы заболевания применяют глюкокортикоидные препараты в сочетании с гипотензивными средствами.

## **Диагностическая значимость гормональных параметров**

**Альдостерон в крови повышен** при альдостеронсекретирующей аденоме (синдром Конна), идиопатические периодические отеки гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почек с потерей калия, вазоренальная гипертензия.

**17-Гидрооксипрогестерон в крови повышен** при врожденной дисфункции коры надпочечников, некоторые случаи опухоли надпочечников.

**Кортизол в крови повышен** при болезни Иценко-Кушинга, аденома и рак надпочечников, синдром эктопической продукции АКТГ (опухоль легкого); **понижен** при болезни Аддисона, врожденной дисфункции коры надпочечников, гипопитуитаризме.

**Кортизол свободный в моче повышен** при болезни Иценко-Кушинга, синдроме Кушинга, вызванный аденомой или раком надпочечников, синдроме эктопической продукции АКТГ; **понижен** при болезни Аддисона, врожденной дисфункции коры надпочечников, гипопитуитаризме.

**АКТГ в крови повышен** при болезни Аддисона, болезни Иценко-Кушинга, врожденной дисфункции коры надпочечников, синдроме эктопической продукции АКТГ; **понижен** при вторичной надпочечниковой недостаточности, раке и аденоме надпочечников.

**СТГ в крови повышен** при гиперпитуитаризме, акромегалии, эктопической продукции СТГ (опухоль желудка, легкого); **понижен** при гипофизарной карликовости, гипопитуитаризме, гиперкортицизме.

**Ренин в крови повышен** при вторичном гиперальдостеронизме, поражении почек с тяжелой формой гипертензии, ренинсекретирующей опухолью, циррозе печени, гепатите, застойной сердечной недостаточности, недостаточности коры надпочечников; **понижен** при первичном гиперальдостеронизме, идиопатическом гиперальдостеронизме, раке надпочечников, поражении паренхимы почек.

### **Катехоламины в крови и в моче:**

**Адреналин повышен** при феохромоцитоме, инфаркте миокарда, гипотиреозе, диабетическом ацидозе; **понижен** при вегетативной невропатии, в том числе диабетической.

**Норадреналин повышен** при феохромоцитоме (более высокий уровень по сравнению с содержанием адреналина), нейробластома, ганглионейробластома, инфаркте миокарда;  
**понижен** как и адреналин.

**Допамин: повышен и понижен:** см. адреналин.

**Ванилилминдальная кислота: повышена и понижена:** см. адреналин.

## Приложение 2

### Рецепты

Rp: Sol. Adiuretini SD 0.01 % 5 ml

D.t.d. N 2 in phlac.

S. Закапывать в полость носа по 1-4 капли 2-3 раза в день.

Rp: Tab. Bromocriptini 0.0025 % N. 30

D.S. По ½-1 таблетке 2-4 раза в день.

Rp: Tab. Chloditani 0.5 N. 100

D.S. По 2 таблетки 3 раза в день после еды.

Rp: Corticotropini pro injectionibus 10 ED

D.t.d. N 10

S. Содержимое флакона растворить в 1 мл воды для инъекций,

Вводить по 1 мл в/м 3 раза в сутки.

Rp: Susp. Cortisoni acetatis 2.5% 10 ml

D.t.d. N.6 in ampull.

S. По 1-2 мл 1 раз в день в/м.

Rp: Tab. Cortisoni acetates 0.025 N. 50

D.S. По 1 таблетке 2 раза в день.

Rp: Desoxycorticosteroni acetatis 0.005 N. 50

D.S. По 1 таблетке 1 раз в день под язык.

Rp: Desoxycorticosteroni acetatis oleosae 0.5 % 1 ml

D.t.d. N. 6 in ampull.

S. По 1 мл 1 раз в день в/м.

Rp: Suspensionis Desoxycorticosteroni trimethylacetatis 2.5 % 1 ml

D.t.d. N. 6 in ampull.

S. По 1 мл в/м 1 раз в 2 недели.

Rp.: Tab. Dexamethasoni 0.0005 (0.5 mg) N. 50

D.S. По 2 таблетки 2 раза в день после еды.

Rp.: Tab. Methandrostenoloni 0.005 N. 100

D.S. По 1 таблетки 1-2 раза в день.

Rp: Methylprednisoloni 0.004 N. 0

D.S. По 1 таблетке 2 раза в день после еды.

Rp: Tab. Prednisoloni 0.005 N. 50

D.S. По 2 таблетке утром после еды.

Rp: Sol. Noradrenolini hydrotartratus 0.2 % 1 ml

D.t.d/ N. 6 in ampull.

S. Внутривенно капельно. Раствор норадреналина разводят в 5 % растворе глюкозы или физрастворе хлорида натрия из расчета, чтобы в 1 литре раствора содержалось 2-4 мл раствора норадреналина. Вводить со скоростью 20-60 капель в 1 минуту.

Rp: Phepranoni 0.025 N. 50

D.S. По 1 драже 2- раза в день за 1 час до еды (завтрака и обеда).

Rp: Sol. Retabolili oleasae 5 % 1 ml

D.t.d. N. 10 in ampull.

S. По 1 мл в/м 1 раз в 2- недели.

Rp: Somatotropini yumani pro injectionibus 2 ED (4ED)

D.t.d. N. 6

S. По 2-4 ЕД 2 раза в неделю в/м.

Rp: Tab. Spironolactoni 0.025 N. 100

D.S. По 1 таблетке 3 раза в день.

Rp: Sol. Testoenati 10 % 1 ml

D.t.d. N. 10 in ampull.

S. По 1 мл 1 раз в 15 дней в/м.

Rp: Tab. Triamcioloni 0.004 N. 100

D.S. По 1 таблетке -3 раза в день после еды.

Rp: Tropapheni 0.02

D.t.d. N. 3 in ampull.

S. Растворить перед введением в 2 мл воды для инъекции.

Rp: Susp. Zinc-corticotropini 5 ml

D.t.d. N. 6

S. Вводить только в/м по 10, 20 или 40 ЕД (0ю5, 1 или 2 мл)

1 раз в сутки.