

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА»
(НИИ МПС)

Заболевания гипоталамо- гипофизарной системы и надпочечников

Лекция 22

Осокина Ирина Владимировна
доктор медицинских наук по эндокринологии,
главный научный сотрудник

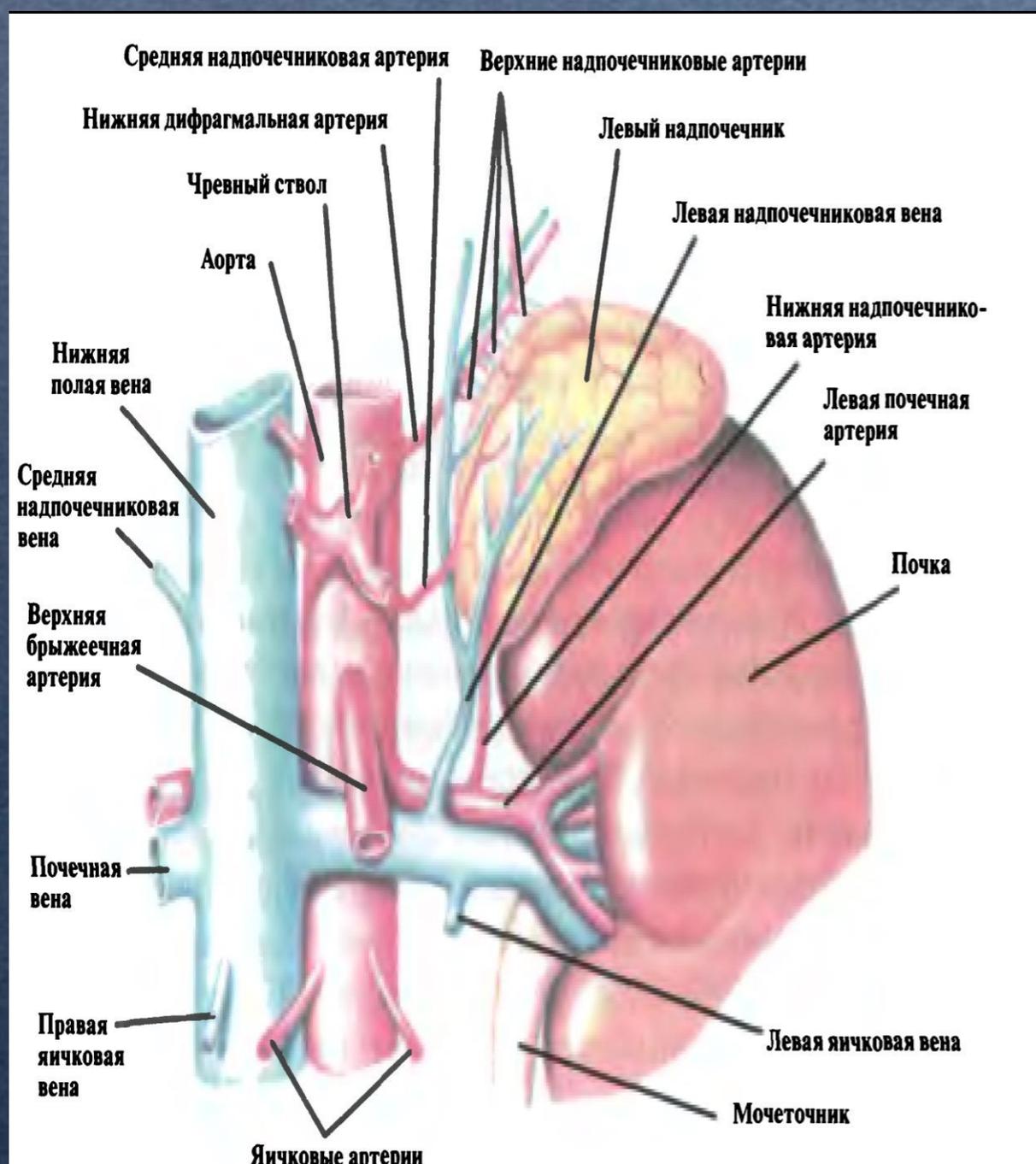
ЦЕЛЬ

**ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОТАЛАМО -
ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ И
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

План лекции

- Система «гипоталамус-гипофиз». Гипоталамические и гипофизарные гормоны. Пангипопитуитаризм.
- Акромегалия и гигантизм. Соматотропинома. .
- Синдром гиперпролактинемии. Пролактинома.
- Несахарный диабет. Диагностика. Клиника. Лечение.
- Болезнь и синдром Иценко-Кушинга. Клиника, диагностика. Лечение.
- Хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона). Клиника, диагностика. Лечение.
- Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, адреногенитальный синдром)
- Острая надпочечниковая недостаточность
- Инциденталомы надпочечников. Гормонально-активные опухоли коры надпочечников: кортикостерома, альдостерома, феохромоцитома. Клиника, диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение.
- Первичный альдостеронизм (синдром Конна). Феохромоцитома.

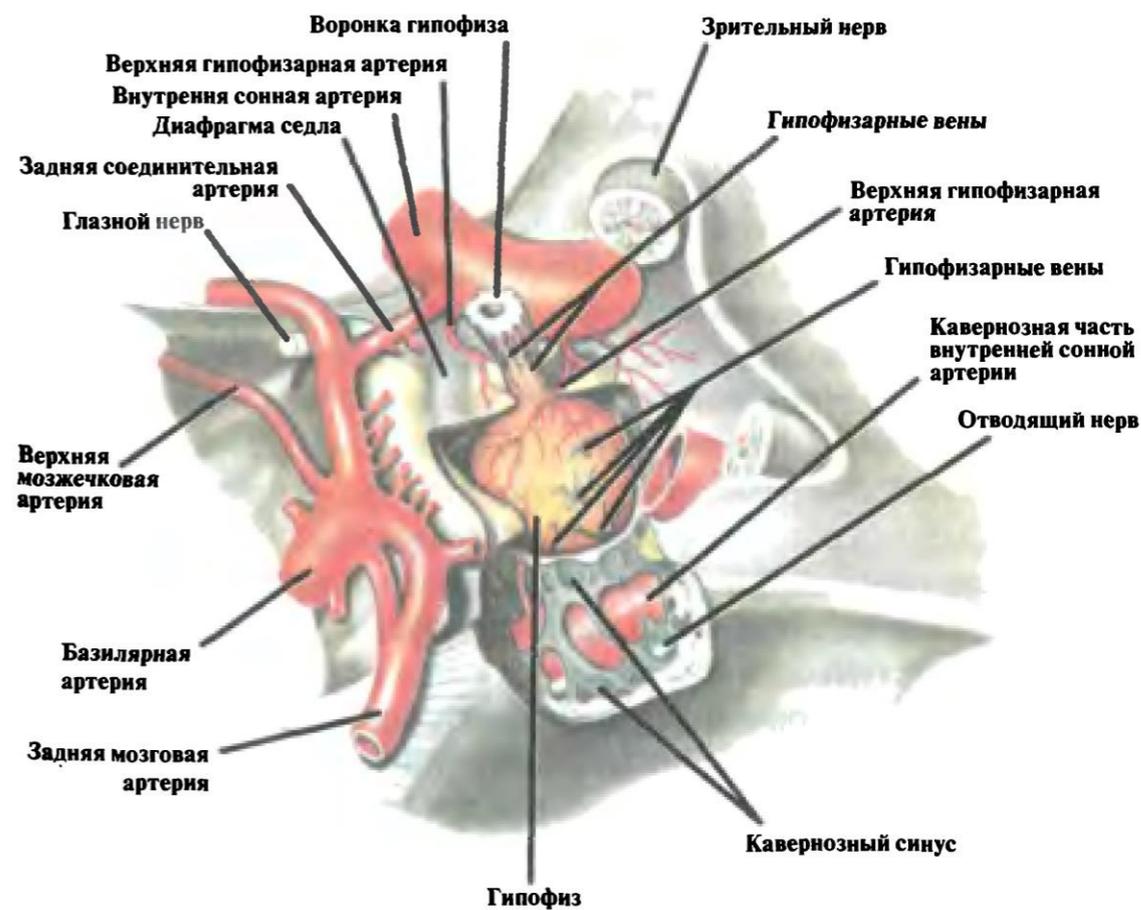
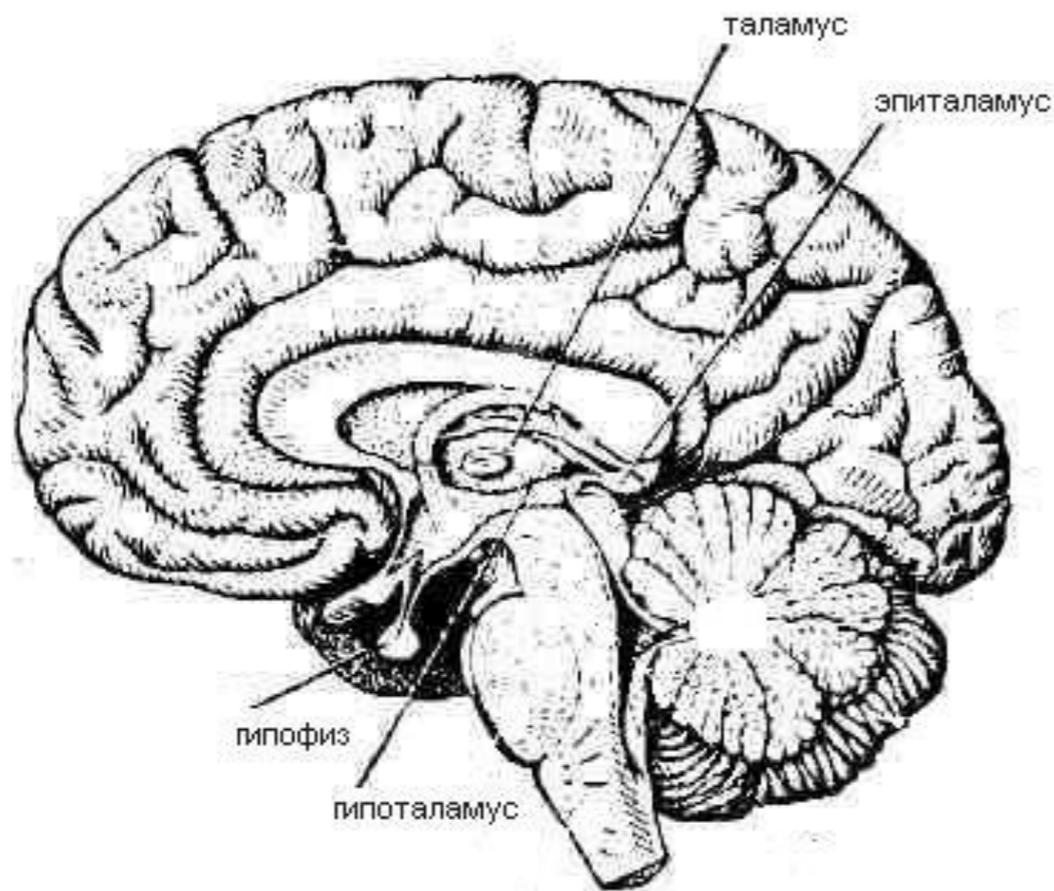
Анатомия надпочечников



Надпочечники – парная эндокринная железа, состоящая из коркового и мозгового вещества.

У взрослого человека надпочечник имеет форму треугольника размером 4x2x0,3 см и массой около 5-7 г. На долю коры приходится около 80% массы надпочечника. В ней определяются 3 зоны: клубочковая, прилегающая к капсуле, пучковая и сетчатая, граничащая с мозговым слоем

Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы



Гормоны гипоталамуса

- Кортиколиберин (+АКТГ)
- Тиролиберин (+ТТГ, ПР)
- Гонадолиберин (+ФСГ, ЛГ)
- Соматолиберин (+ГР)
- Соматостатин (- ГР, АКТГ)
- Дофамин (-ПР)
- Окситоцин
- Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ)

Гормоны гипофиза

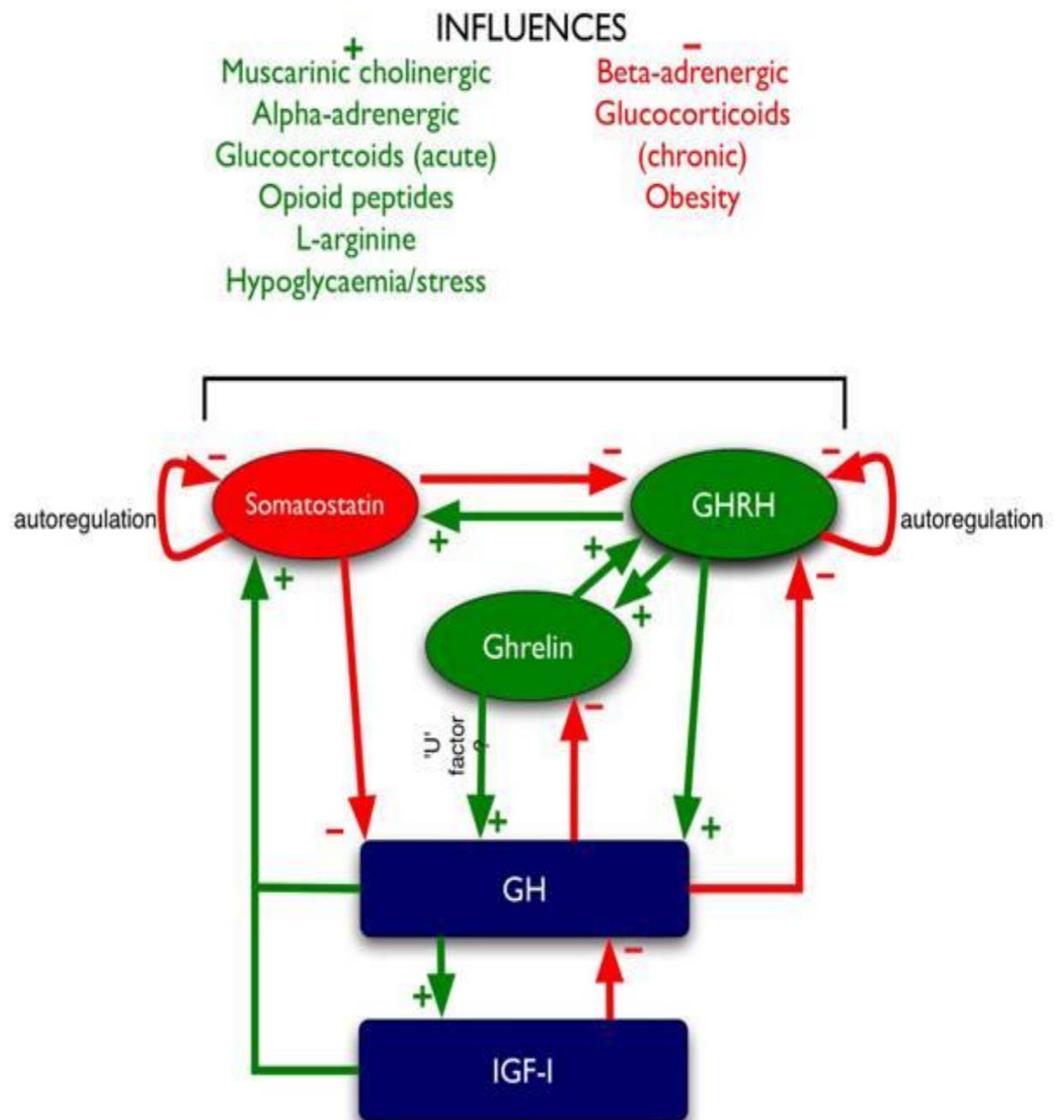
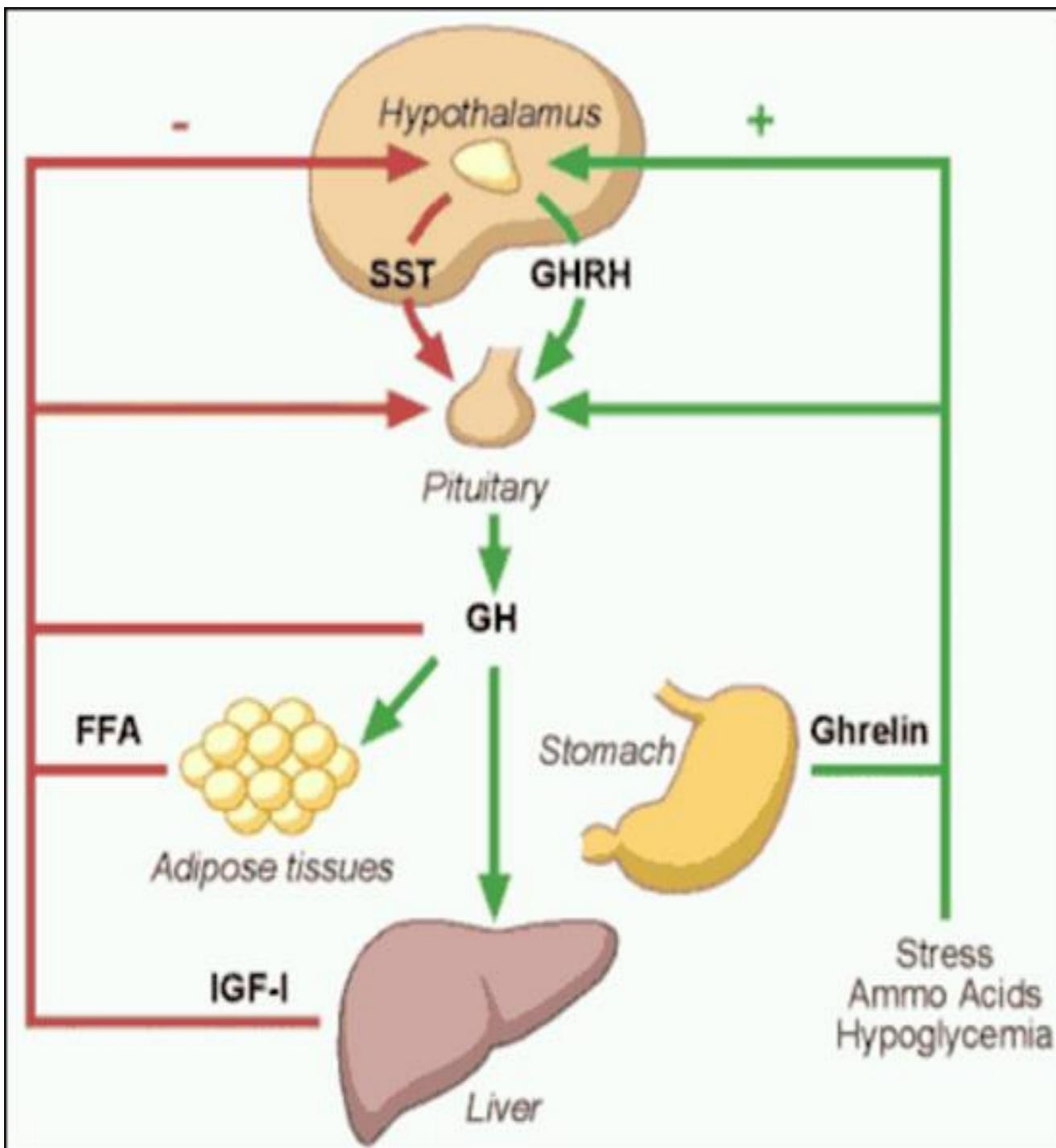
Передняя доля – аденогипофиз

- Гормон роста (ГР)
- Пролактин (Пр)
- Аденокортикотропный гормон (АКТГ)
- Тиреотропный гормон (ТТГ)
- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

■ Задняя доля – нейрогипофиз

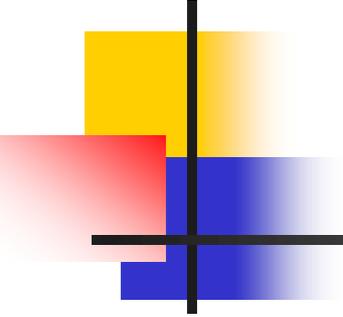
- Вазопрессин (антидиуретический гормон)
- Окситоцин

Регуляция секреции ГР



Гипоталамо-гипофизарные заболевания: методы обследования

- **Физикальные**
- **Лабораторные – определение гормонов**
- **Инструментальные – рентгенокраниография, МРТ, КТ**
- **Периметрия – определение полей зрения**



Эндокринные проявления аденомы гипофиза

- Гипопитуитаризм (Аденогипофизарная недостаточность)
- Несахарный диабет
- Гиперпролактинемия
- Синдром «изолированного» гипофиза
- Хиазмальный синдром (битемпоральная гемианопсия)
- Акромегалия и гигантизм

Гипопитуитаризм

(Гипоталамо-гипофизарная недостаточность)

- заболевание , обусловленное нарушением секреции тропных гормонов в результате деструкции аденогипофиза с последующим снижением функции периферических эндокринных желез

Классификация гипопитуитаризма

По этиологии:

- первичный (аутоиммунный, операция, облучение гипофиза)
- Вторичный (нарушение гипоталамической регуляции)
- **По клиническим проявлениям :**
- **Изолированный гипопитуитаризм - выпадение одной тропной функции гипофиза**
- **Парциальный гипопитуитаризм- выпадение двух и более тропных функций гипофиза**
- **Пангипопитуитаризм - нарушение всех тропных функций гипофиза (90% гипофиза повреждено)**

Вначале снижается секреция СТГ, ГР, затем гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), далее ТТГ и АКТГ

Клиническая картина гипопитуитаризма

Дефицит ГР

Ожирение

Снижение МПКТ, остеопороз

Уменьшение мышечной силы

Снижение основного обмена

Нарушение сна

Апатия, депрессия

Вторичный гипогонадизм

Аменорея, бесплодие

Урогенитальные расстройства

Снижение либидо

Нарушение памяти и интеллекта

Уменьшение оволосения

Остеопороз, гиперлипидемия

Вторичный гипотиреоз

Сонливость, вялость

Брадикардия, снижение АД

Снижение основного обмена

Увеличение массы тела

Атония ЖКТ, запоры

Сухость и бледность кожи,

Выпадение волос

Апатия, депрессия

Вторичный гипокортицизм

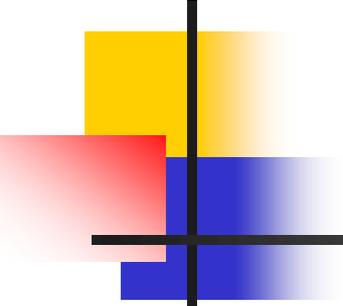
Слабость, утомляемость

Снижение аппетита, массы тела

Гипогликемии

Снижение АД

Тошнота, рвота, боли в животе



Гипопитуитаризм

■ **Диагностика**

- Исследование гормонов аденогипофиза
- ГР при стимуляционных пробах (с инсулином, клофелином)
- Базальный уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона, ТТГ и св. Т4, кортизола
- МРТ головного мозга
- Остеоденситометрия

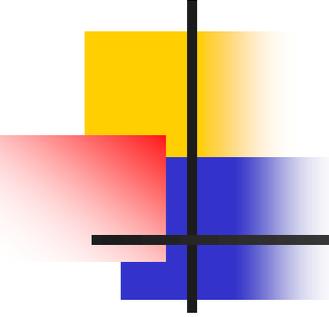
■ **Лечение**

- Заместительная гормональная терапия - восполнение дефицита эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом - кортизола, тироксина, эстрогенов, прогестерона, тестостерона, гормона роста
- Устранение причин гипопитуитаризма

Синдром гиперпролактинемии (ГПР, гиперпролактинемический гипогонадизм)

Этиология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Самостоятельное заболевание (микропролактинома, макропролактинома, идиопатический ГГ) 2. В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (гормонально-неактивные аденомы, синдром «пустого» турецкого седла и прочее) 3. Симптоматический ГГ (медикаментозный, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность)
Патогенез	Блокада пролактином циклического выделения гонадолиберина, ЛГ, ФСГ, гиполютеиновая дисфункция яичников, ановуляция, гипоэстрогения
Эпидемиология	<p>Пролактинома — самая частая функционирующая аденома гипофиза. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин; макропролактиномы — с одинаковой частотой у лиц обоего пола.</p> <p>Гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения.</p> <p>Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8 % женщин с олигоменореей</p>

Основные клинические проявления	Нарушения менструального цикла, бесплодие, патологическая галакторея, снижение либидо, эректильная дисфункция, при макроаденомах хиазмальный синдром, легкий гирсутизм, депрессивные расстройства
Диагностика	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии 2. Исключение симптоматических форм ГГ 3. МРТ головного мозга
Дифференциальная диагностика	Другие аденомы гипофиза, макропролактинемия, соматическая патология (почечная недостаточность и проч.), физиологическая галакторея, нервно-рефлекторная галакторея
Лечение	Агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин); в относительно редких случаях резистентности при макроаденомах — хирургическое

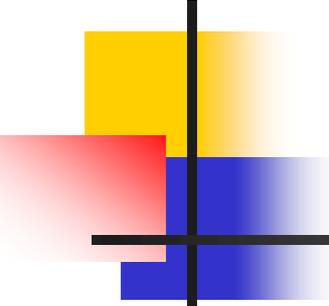


Акромегалия и гигантизм

- Нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции ГР аденомой гипофиза (соматотропиномой). Они являются возрастными вариациями одного патологического процесса, клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза.

Акромегалия и гигантизм





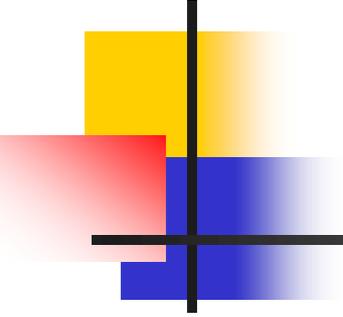
Акромегалия

Клинические симптомы акромегалии

- изменение лица, отеки, разрастание мягких тканей
- Чрезмерная потливость
- Парастезии кистей
- Усталость и апатия
- Головные боли
- Олиго-или аменорея, бесплодие
- Эректильная дисфункция и / или снижение либидо
- Артропатия
- НТУ / сахарный диабет
- Зоб
- Сердечная недостаточность / аритмия, гипертония

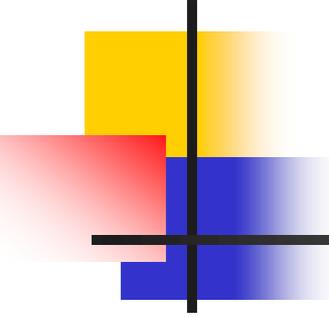
Диагностика

- Базальный СТГ (ГР) более 0,4 нг/мл
- Минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ выше 1,0 нг/мл
- Повышен ИФР-1 в крови
- Боковая краниография
- МРТ головного мозга
- Офтальмолог – глазное дно и периметрия



Лечение акромегалии

- Удаление аденомы гипофиза
- Аналоги соматостатина:
 - octreotide LAR** (Sandostatin LAR, Novartis)
10 mg, 20 mg и 30 mg и
 - lanreotide** (Somatuline Autogel, Ipsen Biotech, Paris, France), 60-120 mg п/к 1 раз в 4 нед.Оба подавляют ГР (<2 ng/ml) и IGF-I
- Блокаторы рецепторов ГР (пегвисомант)
- Лучевая терапия (гамма-нож)



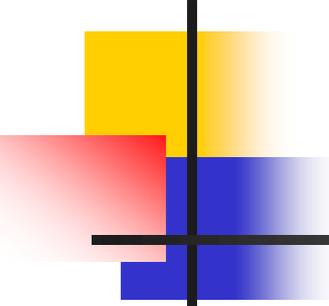
Несахарный диабет

клинический синдром,
обусловленный нарушением
способности почек концентрировать
мочу, связанный с дефицитом
антидиуретического гормона или
с нарушением чувствительности
почечных канальцев к его действию.

Несахарный диабет

Этиология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный): идиопатический, симптоматический (опухоли), врожденный. 2. Почечный: приобретенный (токсический, патология почек), врожденный
Патогенез	<p><i>Центральный НД:</i> дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона.</p> <p><i>Почечный НД:</i> нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину</p>
Эпидемиология	Редкое заболевание, чаще в возрасте 20 – 40 лет; каждый 5-й случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД – казуистически редки
Основные клинические проявления	Полиурия (>4–5 л в день; до 20 и более л/день), полидипсия, никтурия, энурез у детей

Диагностика	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полиурия (>3 л) 2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета) 3. Низкая относительная плотность мочи (не более 1005) 4. Гипоосмолярность мочи (<300 мОсм/кг) 5. <i>Тест с сухоядением:</i> воздержание от жидкости на протяжении 8–12 часов; при НД – снижение веса, нет повышения относительной плотности и осмолярности мочи 6. МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса)
Дифференциальная диагностика	Психогенная полидипсия, почечный НД, причины центрального НД (идиопатический или симптоматический)
Лечение	Десмопрессин 0,1–0,4 мг <i>per os</i> или по 1–3 капли 2–3 раза в день интраназально



Классификация НД

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД

1.1. Идиопатический ($1/3$ всех случаев НД)

1.2. Симптоматический ($2/3$ всех случаев НД)

1.2.1. Приобретенный (травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)

1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром DIDMOAD (Вольфрама): *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, Оптических нервов Атрофия, глухота [англ. Deafness]

2. Почечный НД

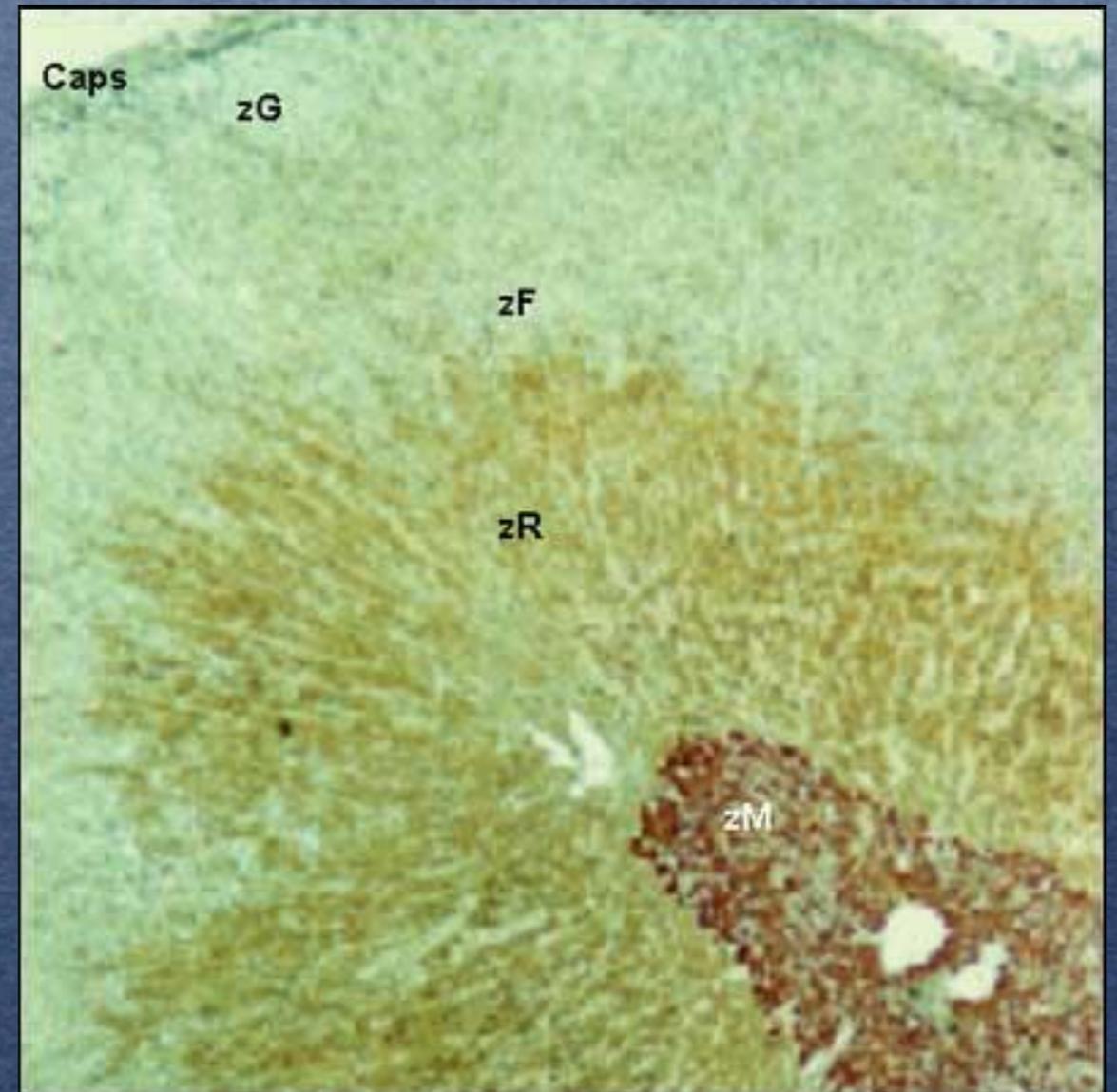
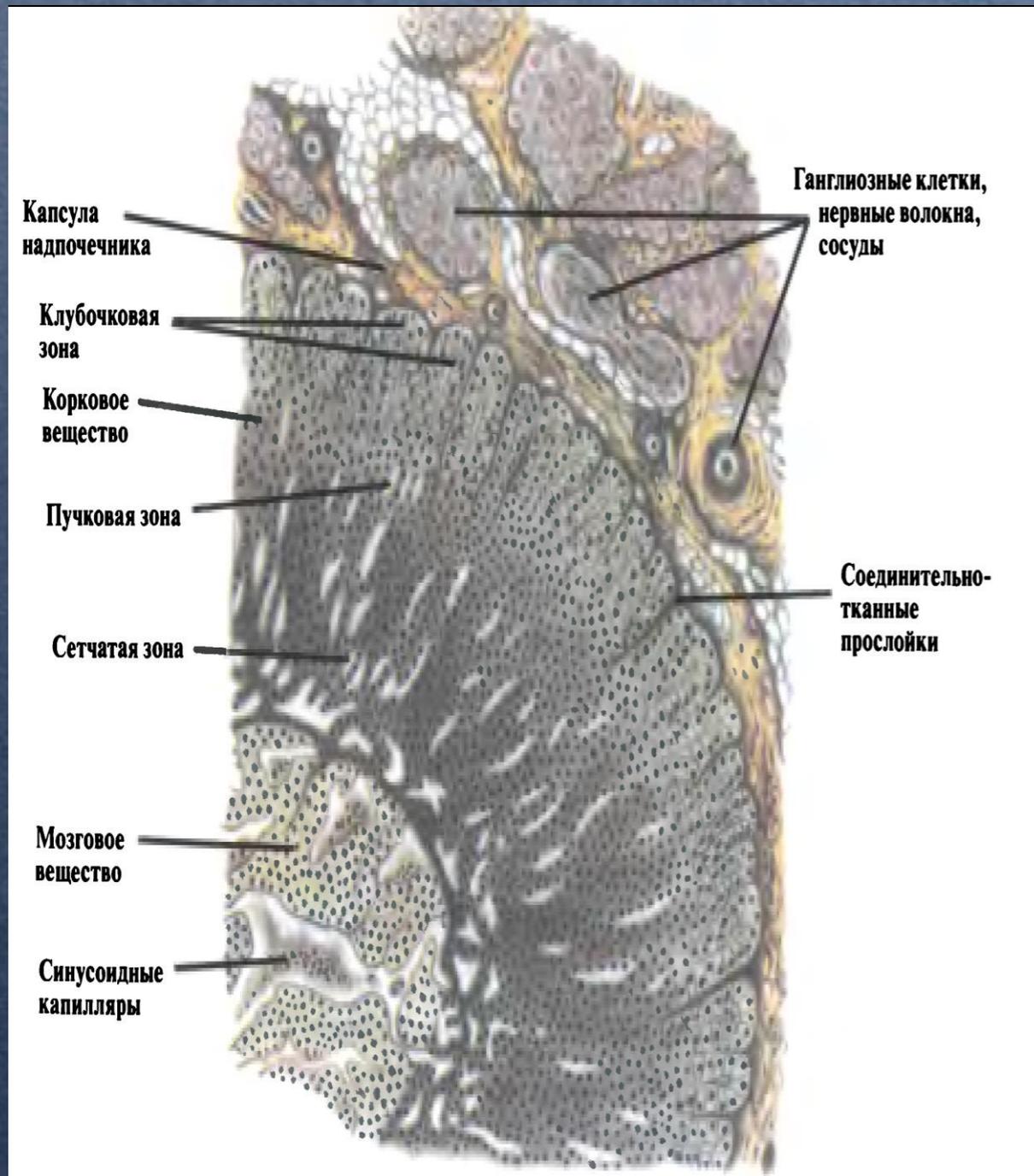
2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)

2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина-2)

Анатомия надпочечников

- **Кора надпочечников**
- **Клубочковая зона (15%)** – самый тонкий слой коры надпочечника, ответственный за образование минералокортикоидов, альдостерона. Клетки этого слоя являются стволовыми для следующих двух зон.
- Большая часть коры надпочечника представлена клетками **пучковой зоны (75%)**. Холестерин, которым богаты надпочечники, содержится в основном в клетках этой зоны. Здесь в основном продуцируются кортизол.
- Внутренний слой коры называется **сетчатой или ретикулярной зоной**. Она ответственна за образование половых гормонов – андрогенов, эстрогенов и небольшого количества кортизола.
- **Мозговой слой**
- надпочечников содержит большие секреторные клетки, продуцирующие адреналин и норадреналин. Они называются хромаффинными клетками

Надпочечники: строение



Капсула надпочечника
Мозговое вещество

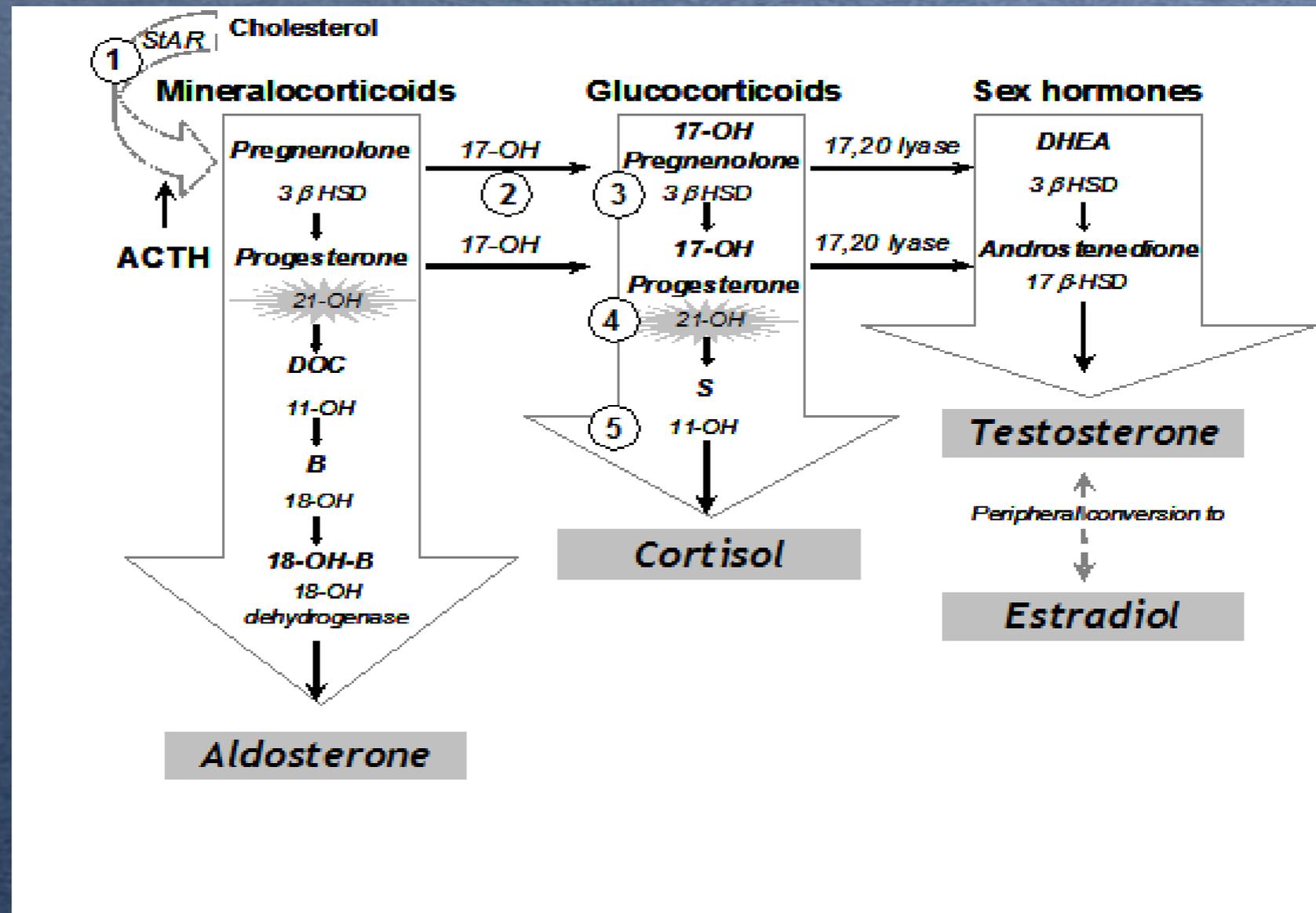
Гломерулярная зона
Пучковая зона
Сетчатая зона

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Исходным продуктом синтеза кортикостероидов является холестерин.

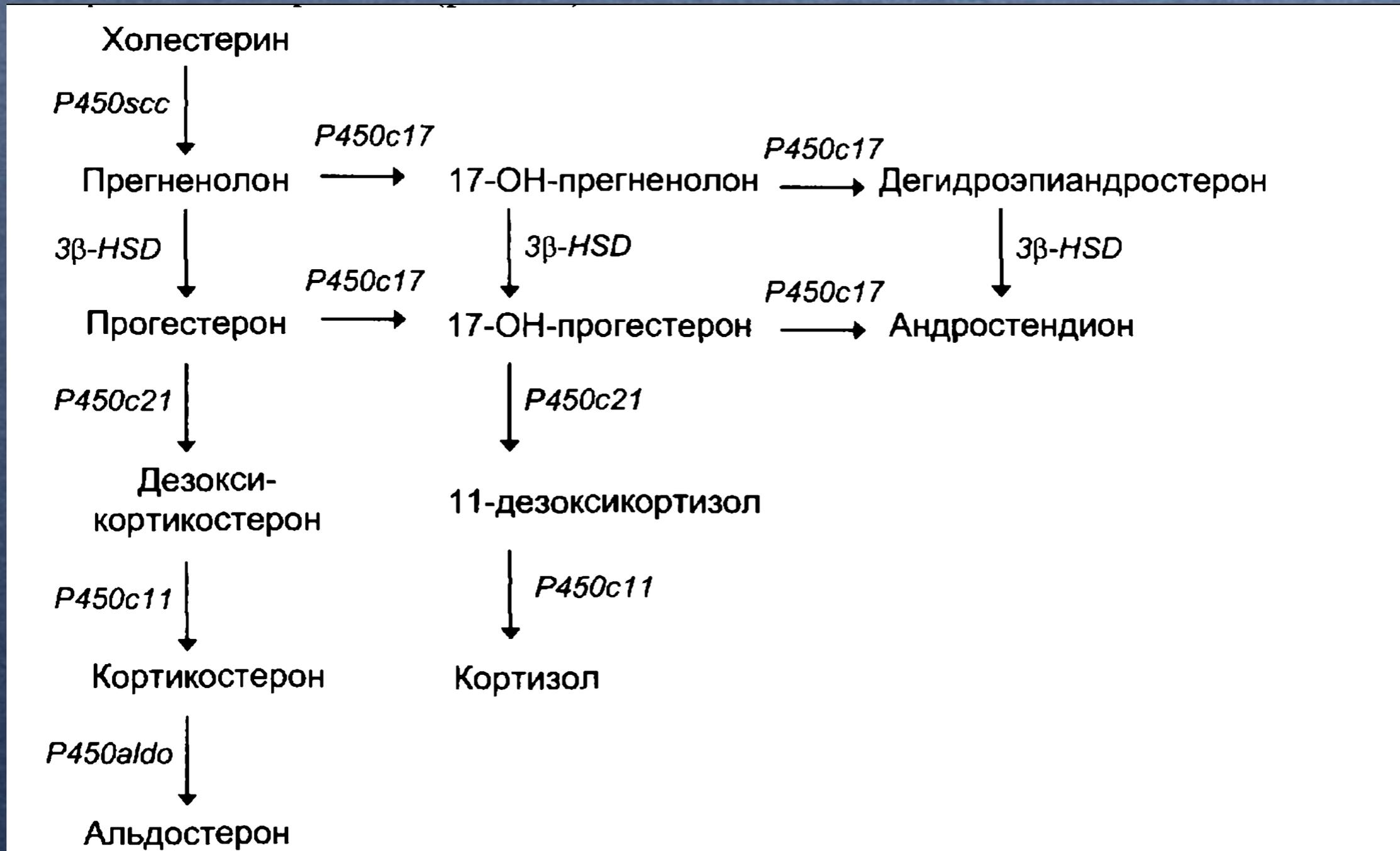
- Кора надпочечников секретирует кортикостероиды (КС), которые разделяются на четыре группы: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены и эстрогены.
- Минералокортикоиды (МК, альдестерон) образуются в клетках клубочковой зоны.
- Глюкокортикоиды (ГК) синтезируются, главным образом, в пучковой зоне коры надпочечников.
- Андрогены (ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион и тестостерон) и эстрогены (эстрон и эстрадиол) образуются в сетчатой зоне.
- В мозговом слое образуются катехоламины.

Надпочечники: стероидогенез



5 ферментов необходимы для продукции кортизола: 1- 20, 22 desmolase, 2 - 17 hydroxylase (17-OH), 3 - 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β HSD), 4 - 21 hydroxylase (21-OHD), 5 - 11β hydroxylase (11-OH)

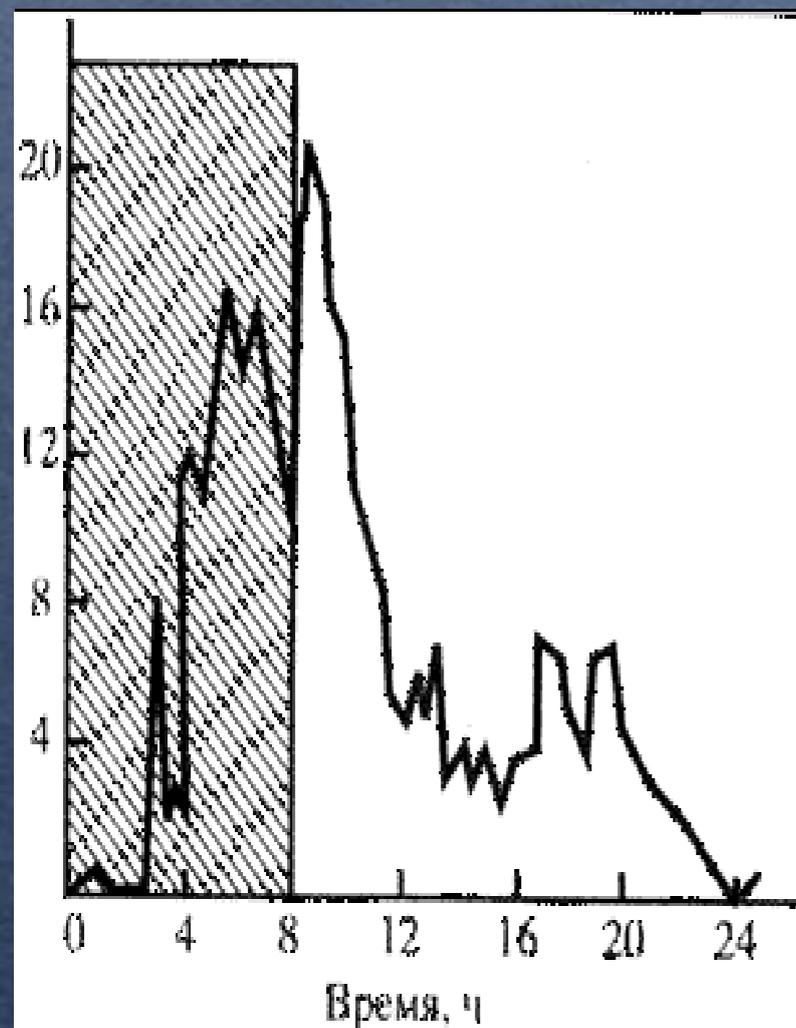
Биосинтез кортикостероидов



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- Самым биологически активным глюкокортикоидом является кортизол (80%). Остальные 20% составляют кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон.
Избыток ГК вызывает гипергликемию за счет увеличения глюконеогенеза в печени и в мышцах, снижения утилизации глюкозы тканями.
- ГК увеличивают распад белков и тормозят их синтез.
- ГК усиливают липолиз в области верхних и нижних конечностей и липогенез - в других частях тела. Это придает больным характерный вид: лунообразное лицо, центральное ожирение, тонкие конечности.
- ГК повышают выделение кальция и уменьшают его всасывание, подавляют активность витамина Д, что приводит к остеопорозу и развитию патологических переломов.
- ГК стимулируют кетогенез в печени в условиях дефицита инсулина
- ГК выступают как иммунодепрессанты за счет способности вызывать подавление клеточных иммунологических реакций.
- ГК оказывают выраженный противовоспалительный эффект путем стабилизации клеточных мембран, снижения проницаемости капиллярного эндотелия, улучшения микроциркуляции и уменьшения экссудации.

Суточный ритм секреции кортизола



Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов – АКТГ, который синтезируется в передней доле гипофиза.

Секреция АКТГ контролируется кортикотропин-рилизинг-гормоном, свободным кортизолом в плазме, стрессом и циклом сон-бодрствование.

Для синтеза секреции АКТГ и кортизола характерна выраженная суточная периодичность (циркадный ритм). Увеличение секреции кортизола достигает максимума при пробуждении.

Минералокортикоиды (МК)

- Биологически активными минералокортикоидами являются альдостерон и дезоксикортикостерон. Основная функция - поддержание баланса электролитов жидкостей организма, осуществляемая посредством увеличения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах. Это приводит к увеличению содержания воды в организме, увеличению ОЦК и повышению АД.
- МК увеличивают реабсорбцию хлора и бикарбонатов и увеличивают экскрецию ионов калия и водорода.
- Альдостерон практически не связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови не превышает 15 минут.
- МК метаболизируются в печени.
- Основной регулятор секреции активность ренин-ангиотензинной системы, концентрация натрия и калия в сыворотке крови.

Система ренин-ангиотензин

Ренин вырабатывается в почках, в юкстагломерулярном аппарате кортикальных нефронов. Под его влиянием ангиотензиноген, образующийся в печени, переходит в ангиотензин I. Последний под воздействием киназы II в легких превращается в ангиотензин II, стимулирующий секрецию альдостерона и сужение артериол. Увеличение выработки ренина является необходимым условием для усиления секреции альдостерона.

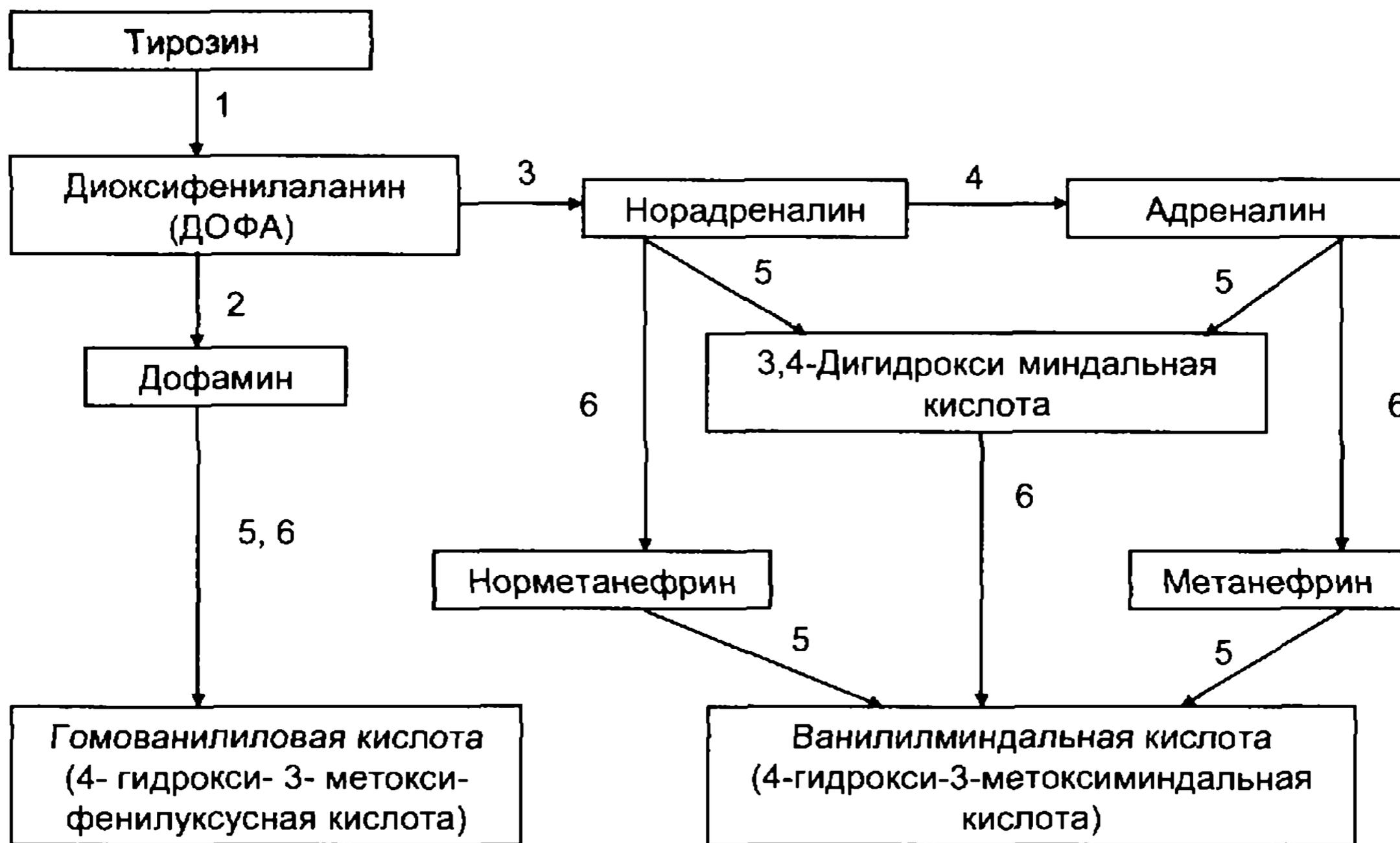
Андрогены

В коре надпочечников синтезируются дегидроэпиандростерон и в меньшей степени андростендион.

Недостаточность какого-либо фермента стероидогенеза приводит к повышению секреции андрогенов и изменениям наружных гениталий у плода, нарушениям электролитного баланса.

У мужчин андрогены надпочечников играют незначительную роль в поддержании общей концентрации андрогенов в плазме.

Биосинтез и метаболизм КАТЕХОЛАМИНОВ



СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ КАТЕХОЛАМИНОВ

АДРЕНАЛИНА, НОРАДРЕНАЛИНА, ДОФАМИНА

Непосредственным предшественником катехоламинов является аминокислота тирозин. В мозговом слое надпочечников образуется адреналин (80%), в органах, иннервируемых симпатическими нервами - норадреналин. В нейронах ЦНС синтез КА завершается дофамином.

Физиологические эффекты катехоламинов:

- Активация метаболических процессов: липолиза, гликогенолиза, торможение утилизации глюкозы тканями
- Увеличение частоты и силы сердечных сокращений, повышение АД
- Увеличение вентиляции легких
- Усиление кровотока, повышение обмена глюкозы в ЦНС

Диагностика нарушения продукции гормонов надпочечников

Гормон	Избыток	Недостаток
Кортизол	Малая и большая дексаметазоновые пробы	Проба с АКТГ, проба с инсулиновой гипогликемией
Альдостерон	Базальный уровень альдостерона и ренина, ортостатическая (маршевая) проба	Базальный уровень альдостерона и ренина.
Надпочечниковые андрогены	Базальный уровень ДЭА (ДАЭ-С), 17-гидроксипрогестеон, проба с АКТГ	Не имеет клинического значения
Катехоламины	Метанефрины в крови и моче, экскреция с мочой ванилилминдальной кислоты	Не имеет клинического значения

Классификация заболеваний надпочечников

Гиперкортицизм	<ol style="list-style-type: none">1. Болезнь и синдром Кушинга2. Первичный гиперальдостеронизм3. Андростерома (вирилизирующая опухоль)4. Кортикоэстрома (феминизирующая опухоль)5. Смешанные опухоли (гиперпродукция нескольких гормонов)
Гипокортицизм	<ol style="list-style-type: none">1. Первичный гипокортицизм2. Вторичный гипокортицизм
Дисфункция коры надпочечников	<ol style="list-style-type: none">1. Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера)2. Дефицит 3 β-гидроксистероиддегидрогеназы3. Дефицит P450c174. Дефицит P450c215. Дефицит P450c11
Эукортицизм	Гормонально неактивные опухоли надпочечников (доброкачественные, злокачественные)
Патология мозгового вещества надпочечников	Феохромоцитома (доброкачественная, злокачественная)

Гиперкортицизм

Синдром Кушинга

- это клинический синдром, развивающийся в результате эндогенной гиперпродукции или длительного приема кортикостероидов.

Этиологическая классификация синдрома Кушинга

Синдром Кушинга	Этиология	Доля в общей структуре
АКТГ-зависимый	Кортикотропинома гипофиза (гиперплазия кортикострофов) — болезнь Кушинга (БК)	70 %
	Актопическая продукция АКТГ	10 %
	Эктопическая продукция КРГ	< 1 %
АКТГ-независимый	Кортикостерома надпочечника	10 %
	Карцинома надпочечника	8 %
	Нодулярная гиперплазия надпочечников	1 %
Экзогенный	Прием препаратов глюкокортикоидов	

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО - КУШИНГА

- Болезнь Иценко-Кушинга, или гиперкортицизм - тяжелое нейроэндокринное заболевание, возникающее в случае нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, когда образуется избыток гормонов надпочечников - кортикостероидов.
- Женщины страдают заболеванием в 10 раз чаще, чем мужчины, в группе риска находятся женщины от 25 до 40 лет.
- Симптомы болезни были описаны в разное время двумя учеными – американским нейрохирургом Харви Кушингом и одесским невропатологом Николаем Иценко.
- Американский специалист связал болезнь с опухолью гипофиза, советский ученый предположил, что причина заболевания кроется в изменениях гипоталамуса. Сегодня ученые пришли к мнению, что болезнь Иценко-Кушинга возникает в результате сбоя в работе гипоталамо-гипофизарной системы - правы оказались оба исследователя.

Синдром Кушинга

Этиология	Кортикотропинома гипофиза (болезнь Кушинга), кортикостерома (доброкачественная, злокачественная) надпочечника, эктопированный АКТГ-синдром (опухоль легких, средостеня и проч., паранеопластически продуцирующая АКТГ), назначение глюкокортикоидов извне
Патогенез	Катаболические, контринсулярные и минералокортикоидные эффекты избытка кортизола
Эпидемиология	Частота новых случаев БК — 2 на 1 млн. В год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. В 8–15 раз чаще встречаются у женщин; чаще в возрасте 20–40 лет

Диагностика	Малая и большая дексаметазоновые пробы, МРТ гипофиза, КТ (МРТ) надпочечников
Дифференциальная диагностика	Ожирение подросткового периода, алкогольный «псевдокушинг», сочетание характерных симптомов (ожирение, гипертензия, остеопороз)
Лечение	Ингибиторы стероидогенеза, трансфеноидальная аденомэктомия, протонотерапия на область гипофиза, односторонняя (двусторонняя) адреналэктомия
Прогноз	При отсутствии лечения смертность в первые 5 лет 30–50 %. Наиболее благоприятен при доброкачественной кортикостероме, наименее — при эктопированном АКТГ-синдроме

Клиника СК

Кушингоидное ожирение. Жир располагается в области живота, груди, шеи, лица. Лицо приобретает лунообразный вид ("матронизм").

- Истончение кожи. Кожа имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, шелушащаяся.
- Характерный специфический "овечий запах".
- Образованием багрово-красных или фиолетовых полос растяжения - стрий, в результате сочетания прогрессирующего ожирения и распада коллагена. Стрии располагаются преимущественно на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез и плеч.
- Остеопороз развивается вследствие разрушения белковой матрицы кости и вымывания кальция. Переломы.
- Нарушения электролитного баланса. Увеличивается концентрация натрия, снижается уровень калия, развивается гипокалиемический алкалоз.
- Стероидная миокардиопатия, артериальная гипертензия, аритмии (мерцание предсердий, экстрасистолия), сердечная недостаточность, которая может явиться непосредственной причиной смерти больных.
- Психо-эмоциональные нарушениями (стероидный психоз).
- Развитие стероидного сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе.
- Аменоррея. Гипертрихоз и гирсутизм.
- Снижение иммунитета, склонность к инфекциям из-за иммуносупрессивного действия **КС**.



Диагностика СК

- Определение суточной экскреции кортизола
- Малая дексаметазоновая проба (1 мг)
- Большая дексаметазоновая проба (8 мг)
- МРТ с целью выявления аденомы гипофиза
- КТ или МРТ надпочечников
- Рентгенография позвоночника
- Биохимический анализ крови
- **Дифференциальная диагностика**
- Пубертатно-юношеский диспитуитаризм,
Алкогольный «псевдокушинг»

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КУШИНГА

- Ингибиторы стероидогенеза
- Трансфеноидальное удаление кортикотропиномы гипофиза
- Протонотерапия на область гипофиза
- Адреналэктомия при кортикостероме
- При эктапированном АКТГ- синдроме двусторонняя адреналэктомия
- Симптоматическая терапия

- При легком и средне-тяжелом СК течении проводят лучевую терапию межуточно-гипофизарной области (гамма-терапия или протонотерапия).
- В случае отсутствия эффекта от лучевой терапии удаляют один надпочечник или проводят курс лечения хлодитаном (ингибитор биосинтеза гормонов в коре надпочечников) в комбинации с парлоделом, дифенином, перитолом.
- У тяжелобольных применяют двустороннюю адреналэктомию; после операции развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая постоянной заместительной терапии.

ПРОГНОЗ БИК

- Зависит от длительности, тяжести заболевания и возраста пациента:
- при небольшой длительности заболевания, лёгкой его форме и возрасте пациента до 30 лет прогноз благоприятный;
- в средне-тяжёлых случаях с длительным течением заболевания после нормализации функции коры надпочечников часто сохраняются необратимые нарушения сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз;
- двусторонняя адреналэктомия ведёт к развитию ХНН, что требует постоянной заместительной гормональной терапии с целью профилактики развития синдрома Нельсона.
- В случае полного регресса симптомов заболевания трудоспособность можно сохранить.
- При тотальной адреналэктомии трудоспособность утрачивается.

Гипокортицизм

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

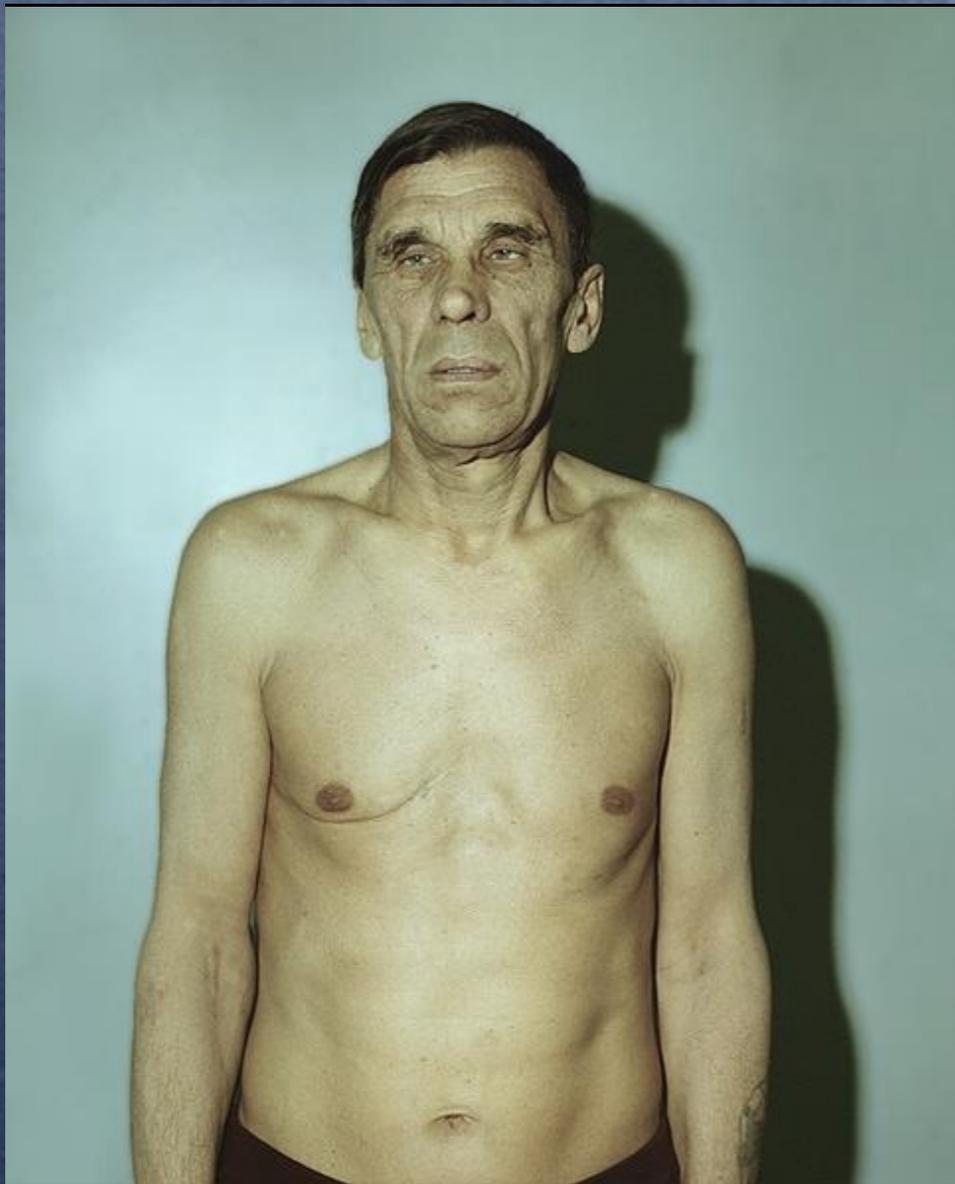
КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКОРТИЦИЗМА

- **Первичный** гипокортицизм - уменьшение продукции гормонов коры надпочечников в результате деструктивного процесса в самих надпочечниках (95% случаев).
- **Центральный** (гипоталамо-гипофизарный) :
 - Вторичный гипокортицизм - снижение или отсутствие секреции АКТГ гипофизом.
 - Третичный - неспособность гипоталамуса вырабатывать кортикотропин-рилизинг-гормон из-за различных повреждений.

Гипокортицизм

Этиология	<p><i>Первичный гипокортицизм (1-НН):</i> аутоиммунный адреналит, туберкулез, аденолейкодистрофия</p> <p><i>Вторичный гипокортицизм (2-НН):</i> опухоли и другие деструктивные процессы гипоталамо-гипофизарной области</p>
Патогенез	Дефицит альдостерона и кортизола, потеря натрия, обезвоживание, электролитные сдвиги, снижение адаптивных возможностей организма
Эпидемиология	1-НН встречается с частотой 40–60 новых случаев в год на 1 млн. взрослого населения
Основные клинические проявления	Гиперпигментация*, гипотония*, похудение, общая слабость, диспепсия* (тошнота, рвота, диарея), пристрастие к соленой пище*
Диагностика	Кортизол, АКТГ, альдостерон, ренин, калий, натрий, тест с $^{1-24}$ АКТГ, тест с инсулиновой гипогликемией. Этиологическая диагностика: антитела к P450c21, уровень длинноцепочечных жирных кислот, туберкулез легких

БОЛЕЗНЬ АДИССОНА



ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА

- Симптомы надпочечниковой недостаточности развиваются после разрушения 90% ткани надпочечников.
- Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушениям углеводного, белкового, липидного и водно-солевого обменов.
- Развивается дегидратаци с понижением уровня натрия и повышением уровня калия, гипогликемией и кетозом.
- Уменьшение объема циркулирующей крови приводит к нарастанию внутриклеточной дегидратации с развитием метаболического ацидоза, выраженной артериальной гипотензии, снижением сердечного выброса и клубочковой фильтрации вплоть до анурии.
- При первичной хронической надпочечниковой недостаточности дефицит кортизола приводит к гиперпродукции АКТГ гипофизом (отрицательная обратная связь), что объясняет появление гиперпигментации.

- Наряду с гиперпигментацией кожи у больных при Аддисоновой болезни выявляется отложение пигмента на слизистой оболочке рта, губ, значительное снижение артериального давления, гипотермия, анемия, резкая мышечная слабость, анорексия, нарастающее истощение, поносы, рвота, боли в животе, обезвоживание, апатия, головокружение

КЛИНИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА

- Развивается постепенно
- Гиперпигментация
- Гипотония
- Похудение
- Общая и мышечная слабость
- Диспепсия (тошнота, рвота, диарея)
- Пристрастие к соленой пище

Лечение хронической надпочечниковой недостаточности

Препарат	Доза, режим приема
Глюкокортикоид	Гидрокортизон: 10–20 мг утром, 5–10 мг днем или Преднизолон: 5 мг утром, 2,5 мг днем
Минералокортикоид	Флудрокортизон: 0,05–0,1 мг утром

Острая надпочечниковая недостаточность

- ургентный клинический синдром, обусловленный
внезапным значительным снижением функции
коры надпочечников

Клиническая картина ОНН

- **Причинами ОНН** являются декомпенсация хронической НН, кровоизлияние в надпочечники и синдром отмены глюкокортикоидов
Различают три варианта течения.
- **Сердечно-сосудистая форма:** доминируют явления острой недостаточности кровообращения - бледность лица, акроцианоз, похолодание конечностей, выраженная артериальная гипотензия, нитевидный пульс, анурия, коллапс.
- **Желудочно-кишечная форма:** по симптоматике близка к острому животу. Беспокоят боли в животе спастического характера, постоянная тошнота, неукротимая рвота, иногда с примесью крови, жидкий стул, метеоризм.
- **Нервно-психическая форма:** преобладает головная боль, менингеальные симптомы, судороги, очаговая симптоматика, бред, заторможенность, ступор.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

- Массивная заместительная терапия гидрокортизоном: 100 мг в/в, затем каждые 3-4 часа по 50-100 мг в/в или в/м.
- Регидратационная терапия: изотонический раствор хлорида натрия 2-3 л в первые сутки в сочетании с 10-20% раствором глюкозы.
- Лечение заболевания, вызвавшего декомпенсацию ХНН

Летальность при ОНН может достигать 40-50%.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Этиология	Опухоль мозгового вещества надпочечников (90 %; в 10 % — двусторонняя) или экстраадреналовой хромаффинной ткани (симпатические ганглии). В 10 % — в рамках синдрома МЭН-2 (п. 9.2.2), в 10 % — злокачественная
Патогенез	Гиперсекреция опухолью адреналина и норадреналина
Эпидемиология	Обуславливает менее 0,1 % случаев артериальной гипертензии, в возрасте 30–50 лет — 1 %. Распространенность — от 1 на 10 тыс. до 1 на 200 тыс. населения, а заболеваемость — 1 случай на 1,5–2 млн человек в год

Клинические проявления

1. Артериальная гипертензия может быть постоянной, но чаще носит кризовый характер, при этом АД зачастую достигает очень высокого уровня (систолическое более 250 мм Hg). АГ часто сочетается с ортостатической гипотензией в межприступном периоде. Характерны сердцебиения, диспноэ, болевые ощущения различной локализации (в груди, животе)

2. Общие симптомы: потливость, ощущение жара, беспокойство, тошнота, запоры.

3. Неврологические проявления: головная боль, парестезии, нарушения зрения. Зачастую приступы протекают по типу панических атак с выраженным психомоторным возбуждением (симпато-адреналовый криз).

4. Злокачественные феохромоцитомы помимо гиперпродукции катехоламинов характеризуются инвазивным ростом и метастазированием (лимфатические узлы, кости, печень, средостение).

Диагностика

1. Лабораторная диагностика: определение уровня свободных метанефринов (метанефрин и норметанефрин) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче. Менее информативно определение экскреции конечного метаболита катехоламинов – ванилил-миндальной кислоты (ВМК) и катехоламинов с мочой
2. КТ (МРТ) надпочечников
3. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином
4. Скрининговое исследование на синдром МЭН-2 (уровень кальцитонина и кальция крови)

Дифференциальная диагностика

Эссенциальная гипертензия кризового течения,
тиреотоксикоз, панические атаки (симптоад-
реналовые кризы), истерический невроз, ней-
роциркуляторная дистония, инциденталомы
надпочечника

Лечение

Открытая или эндоскопическая адреналэктомия. После постановки диагноза и в рамках предоперационной подготовки пациенты должны получать комбинированную терапию, состоящую из α -адренолокаторов (доксазозин, феноксибензамин, празозин) и β -адреноблокаторов (пропранолол).

Врожденная дисфункция коры
надпочечников (ВДКН,
адреногенитальный синдром)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, адреногенитальный синдром)

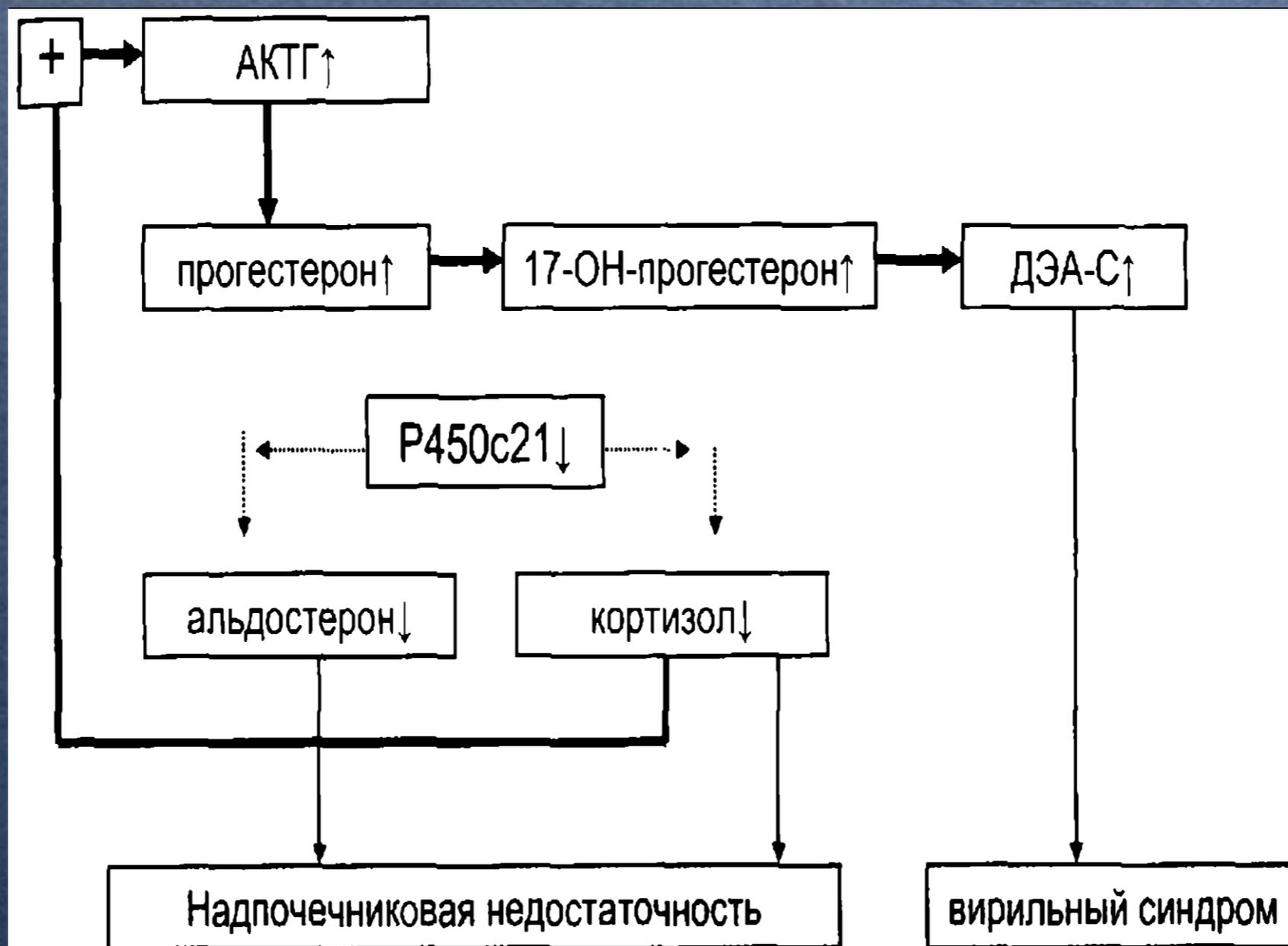
- Группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект синтеза одного из ферментов, участвующих в биосинтезе кортизола. Более 90% случаев ВДКН обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы (мутации гена 3450с21).
- Снижение биосинтеза кортизола приводит к повышению секреции АКТГ, к развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефекту стероидогенезаю.
- В основе лежат дефекты генов, кодирующих ферменты биосинтеза стероидов.

ВДКН

Этиология	Мутация гена P450c21, аутосомно-рецессивное наследование
Патогенез	Снижение продукции кортизола и альдостерона, гиперпродукция АКТГ и надпочечниковых андрогенов
Эпидемиология	Распространенность классических вариантов среди европейцев составляет примерно 1 на 14000 новорожденных; значительно выше среди отдельных наций
Основные клинические проявления	<p>Сольтеряющая форма: женский псевдогермафродитизм, преждевременное половое развитие у мальчиков в сочетании с явлениями надпочечниковой недостаточности (обезвоживание, гипотония, электролитные нарушения).</p> <p>Простая вирильная форма: аналогично, но надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона) отсутствует</p> <p>Постпубертатная (неклассическая) форма: гирсутизм, акне, олигоменорея, бесплодие</p>

Диагностика	17-гидроксипрогестерон (17-ОНРg)↑, ДЭА↑, андростендион↑, АКТГ↑, ренин↑, Na↓, K↑; тест с 1-24АКТГ с определением уровня 17-ОНРg. В ряде стран проводится неонатальный скрининг
Дифференциальная диагностика	Андрогенпродуцирующие опухоли гонад и надпочечников, преждевременное половое созревание другого генеза, синдром поликистозных яичников, физиологическое повышение уровня 17-ОНРg (беременность)
Лечение	При классических формах: заместительная терапия глюкокортикоидами, при сольтеряющей — в комбинации с флудрокортизоном. При постпубертатной форме лечение назначается при косметических дефектах (акне, гирсутизм) и снижении фертильности: 0,25–0,5 мг дексаметазона на ночь и/или антиандрогены (ципротерон)
Прогноз	При классических формах благоприятен как в плане психосоциальной адаптации, так и фертильности при своевременной диагностике, адекватной заместительной терапии, своевременном проведении пластики наружных гениталий

Патогенез ВДКН: дефицит 21-гидроксилазы



ДИАГНОЗ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- Неонатальный скрининг ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (в РФ с 2006 г.)
- Высокий уровень 17-ОН-Рg в крови
- Высокие уровни АКТГ, ДЭАС и андростендиона в крови
- Проба с синактеном для диагностики неклассической формы ВДКН
- Исследование ренина и электролитов в плазме

Лечение ВДКН

- 1. **Глюкокортикоиды** (кортеф (Pfizer), преднизолон, дексаметазон).
- Суточная доза гидрокортизона 10-15 мг/м² дается в 3 приема в равных дозах (7ч-15ч-22ч)
- Преднизолон 2-4 мг/м²; 1/3 дозы в 7ч и 2/3 дозы в 23ч
- Дексаметазон 0,25-0,35 мг/м² в 1 прием вечером
- 2. **Минералокортикоиды** (высокая рениновая активность плазмы, гиперкалиемия, клинические симптомы потери соли) – кортинеф 0,05-0,2 мг/сут.

Спасибо за внимание!