



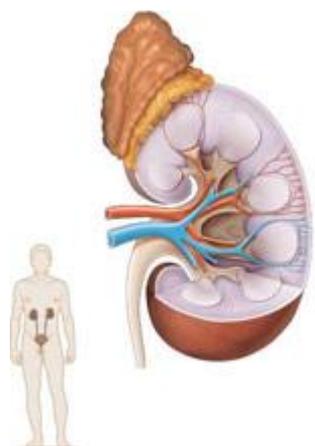
ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Хмельницкий Олег Константинович

Кандидат медицинских наук

Доцент кафедры госпитальной терапии СПбГУ

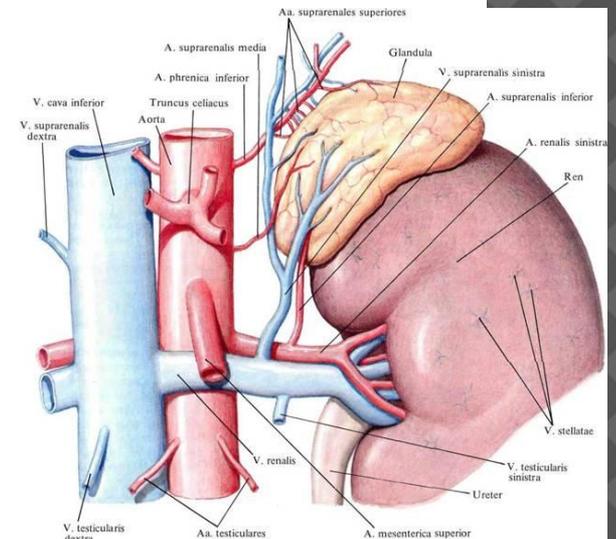
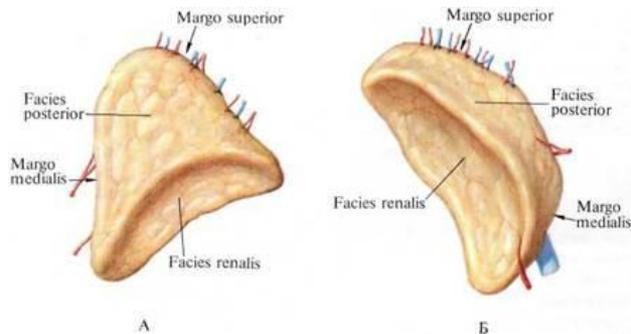
Покровская больница, эндокринолог

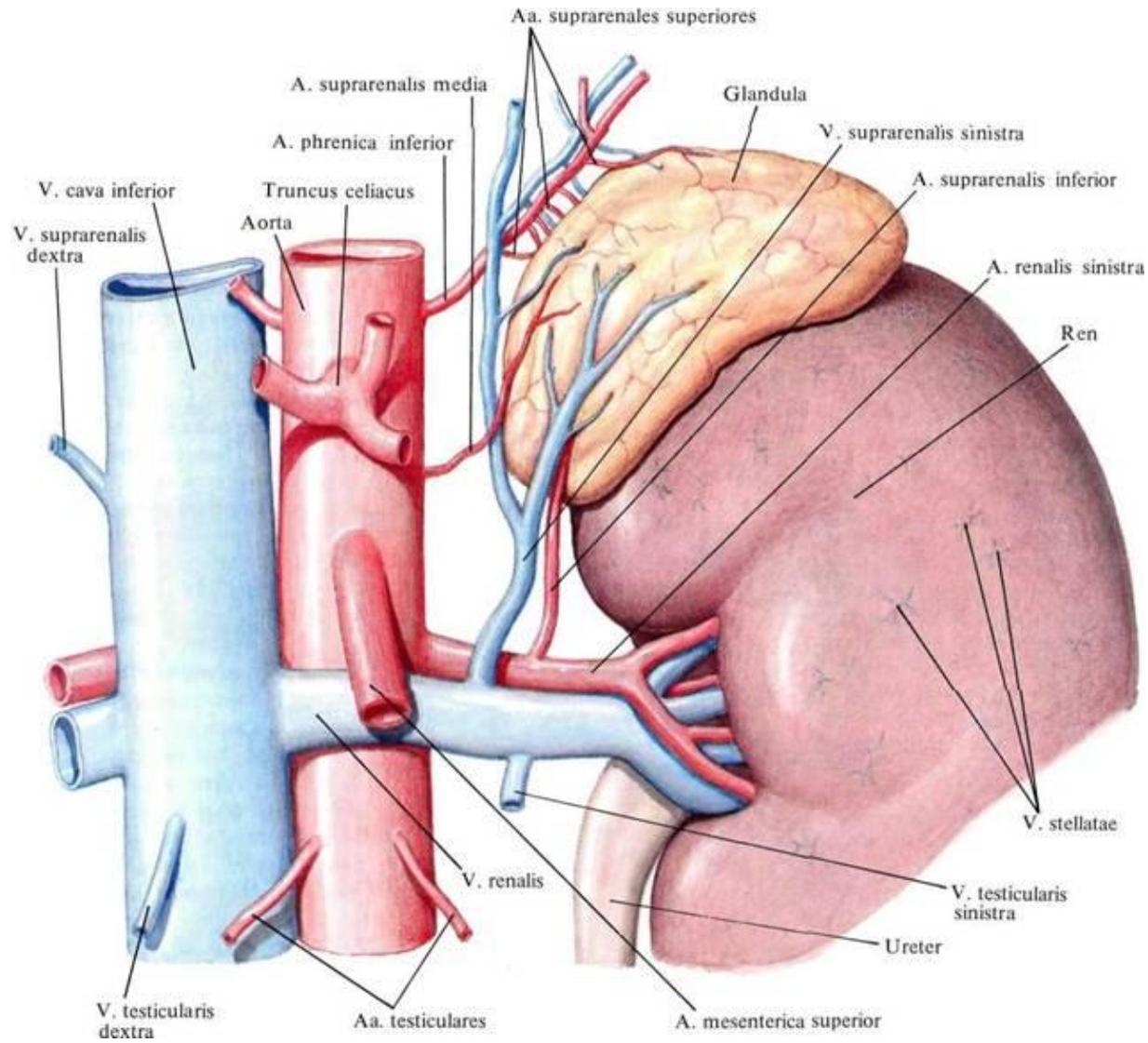


2015/16

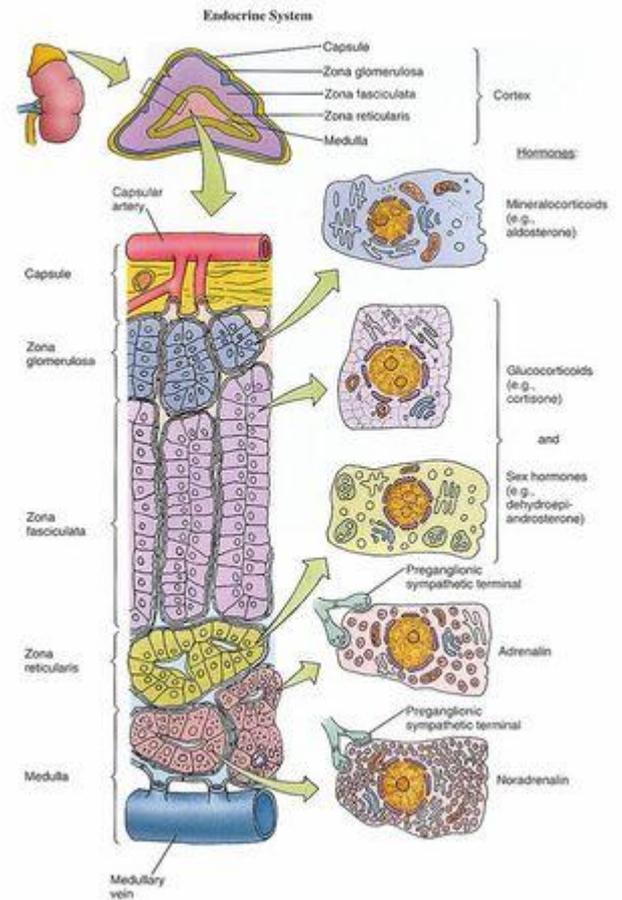
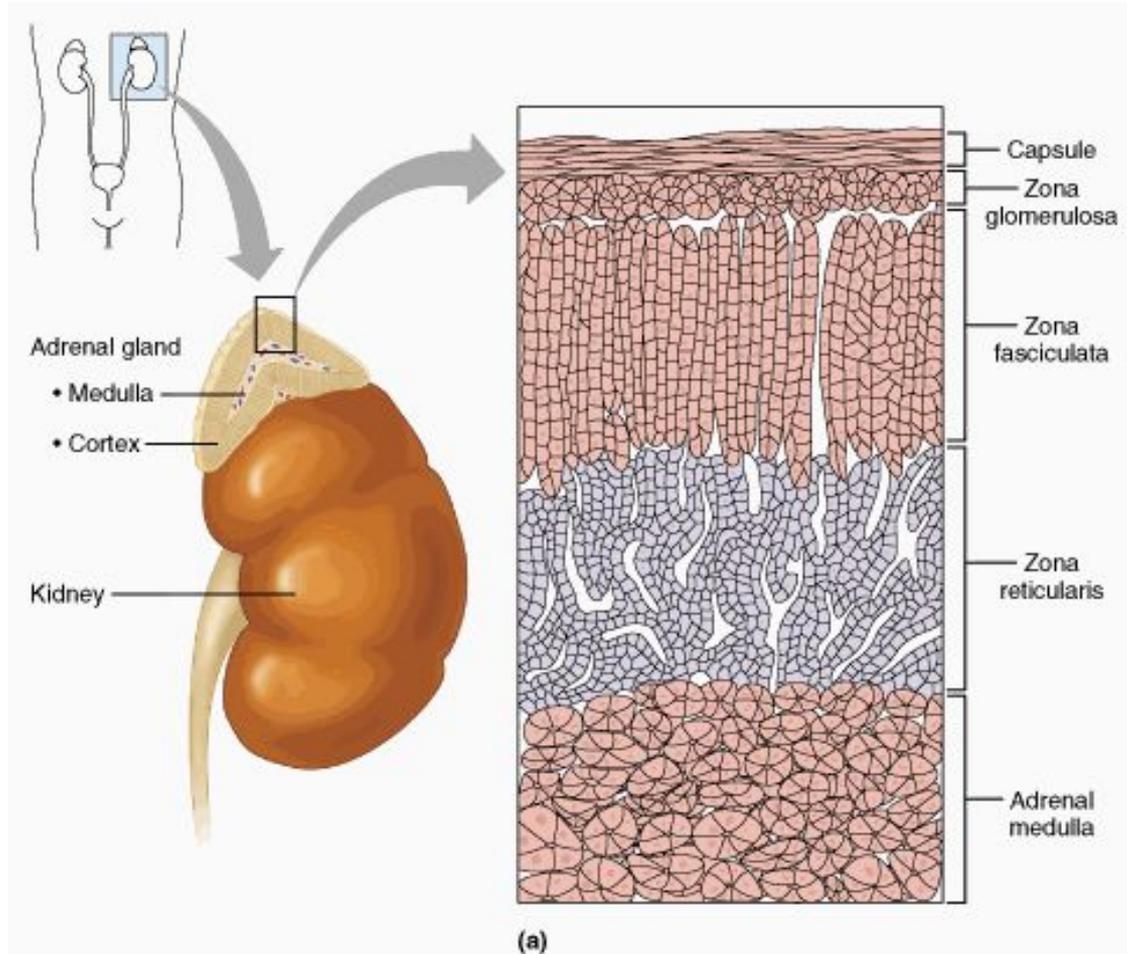
ПЛАН

- ⊙ Анатомия и физиология
- ⊙ Надпочечниковая недостаточность
- ⊙ Синдром Кушинга
- ⊙ Синдром Конна
- ⊙ Феохромацитома

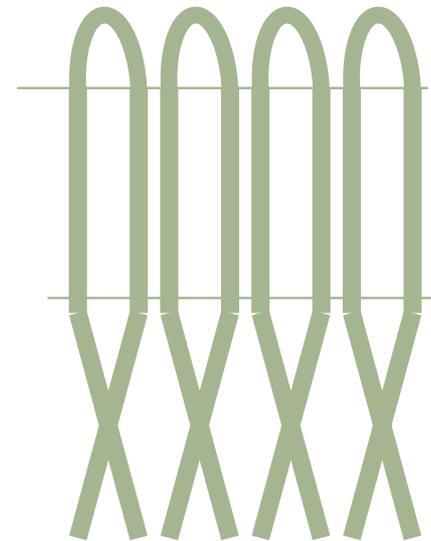
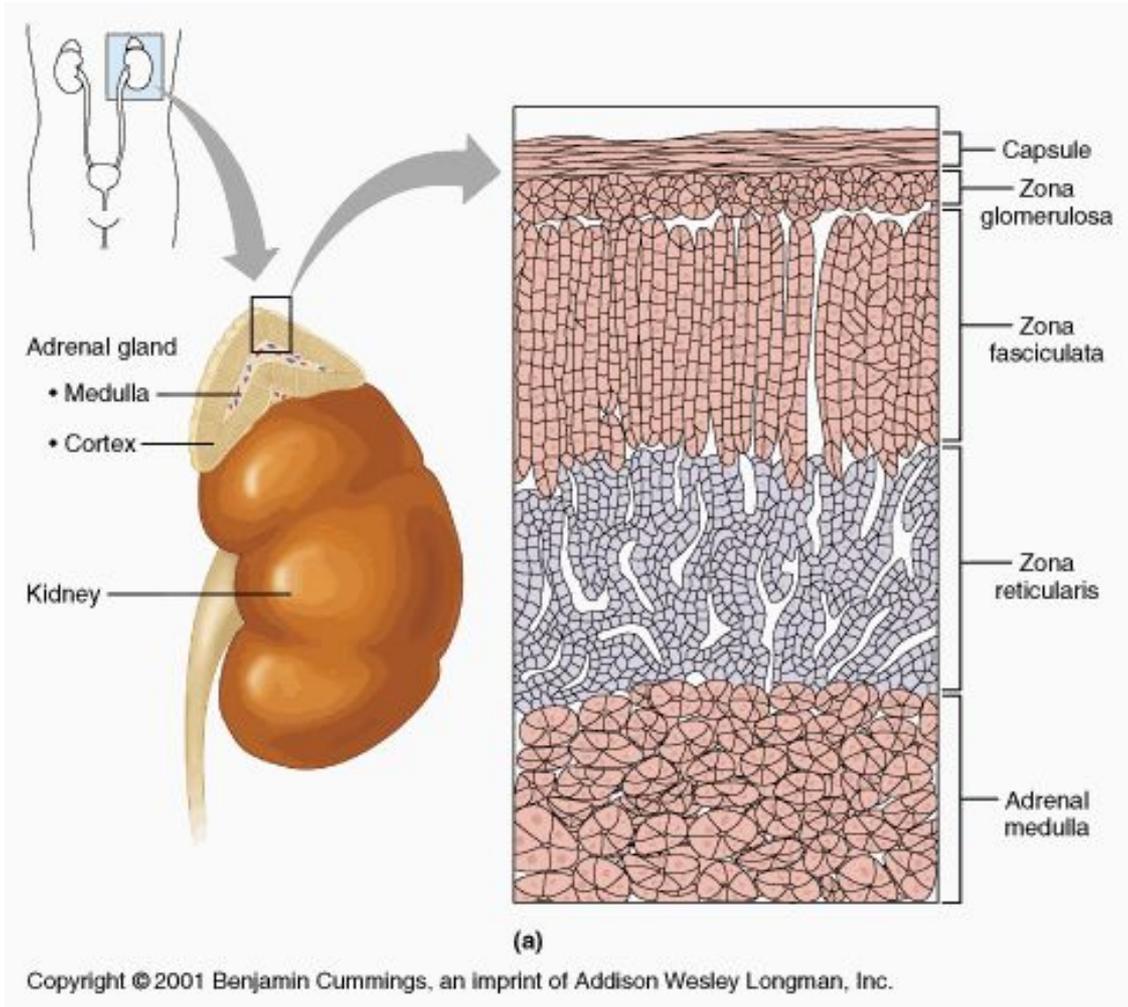


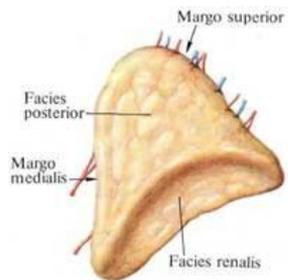


ЗОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

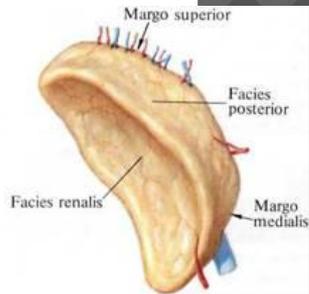


ЗОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ





A



Б

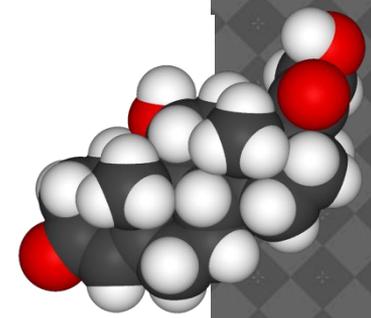


Гормоны коры надпочечнико В

КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



углеводный обмен

1. **Контраинсулярный гормон** (Инсулинорезистентность, активация глюконеогенеза и гликогенолиза)
2. **Вырабатывается при гипогликемии**

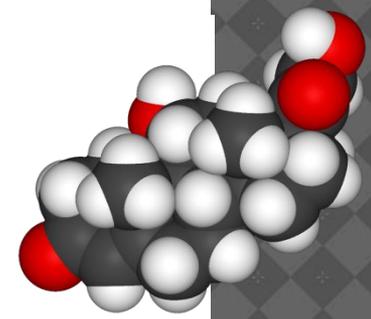


Глюкагон
Катехоламины
Глюкокортикоиды
СТГ
Тиреодные гормоны



Инсулин

КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



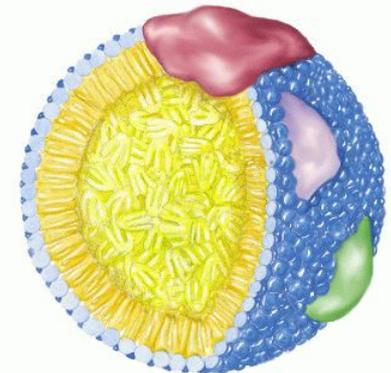
Белковый обмен

1. **Распад белка** (глюконеогенез) использование его как **энергетический субстрат** (мышцы, соединительная ткань, кости, кожа)
2. **Синтез белков** основного обмена

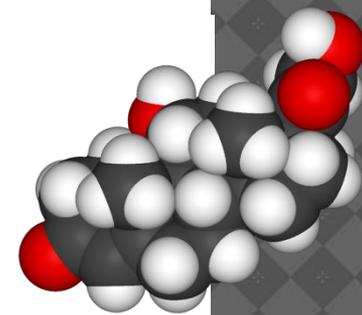


Липидный обмен

1. **Липолиз** энергетический субстрат
2. Увеличение синтеза липопротеидов
3. Повышение ТГ



КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ

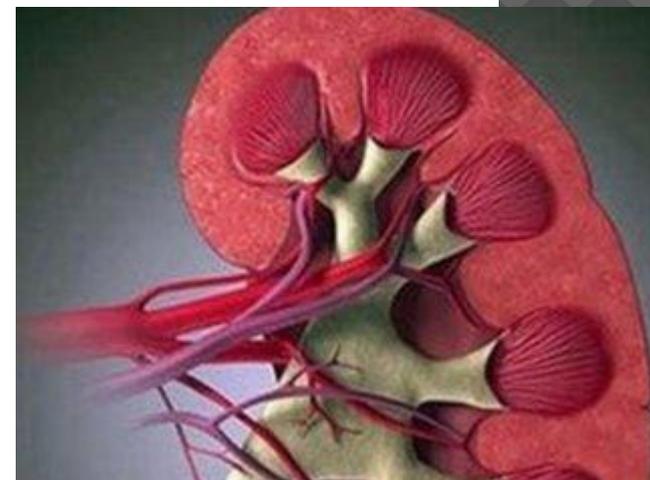
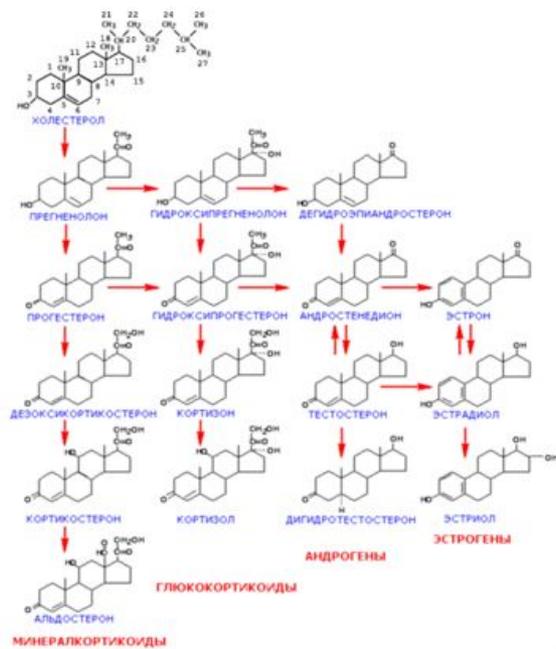


минералкортикоидная активность

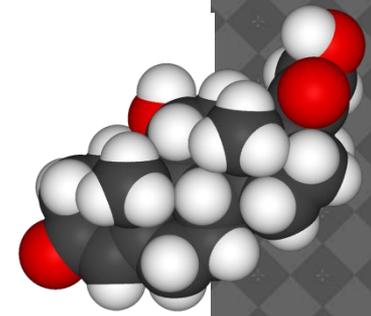
1. Задержка Na^+
2. Выделение K^+



Активация K^+ - Na^+ -транспортера

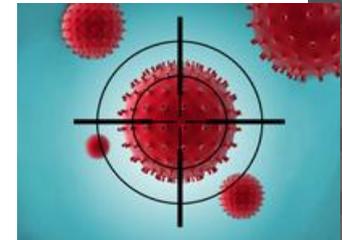


КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



Иммуномодулирующее действие

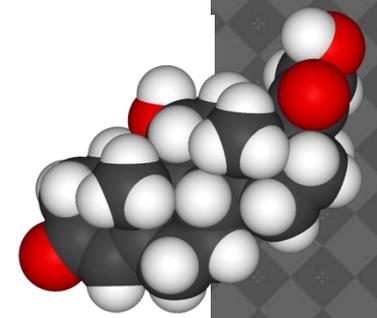
1. **Активация факторов неспецифической защиты** (барьерный иммунитет, нейтрофилы)
2. **Торможение специфического иммунного ответа** (уменьшение антител и лимфоцитов)



Торможение энергетически затратных процессов

1. **Снижение митогенной активности клеток** (эпителий желудка, костный мозг)
2. **Снижение секреторной активности** (слизь желудка)

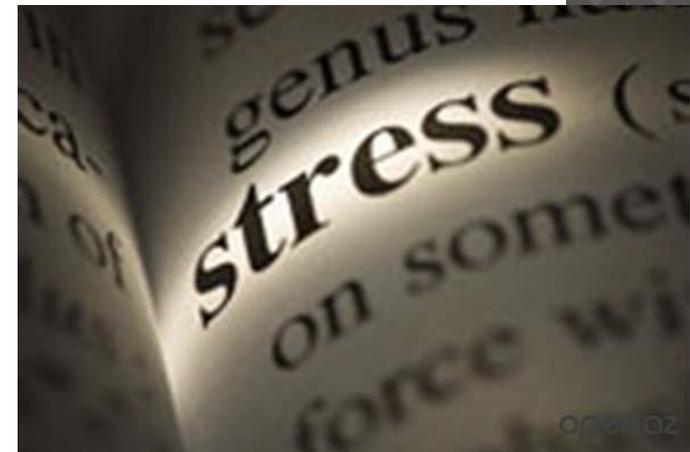
КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



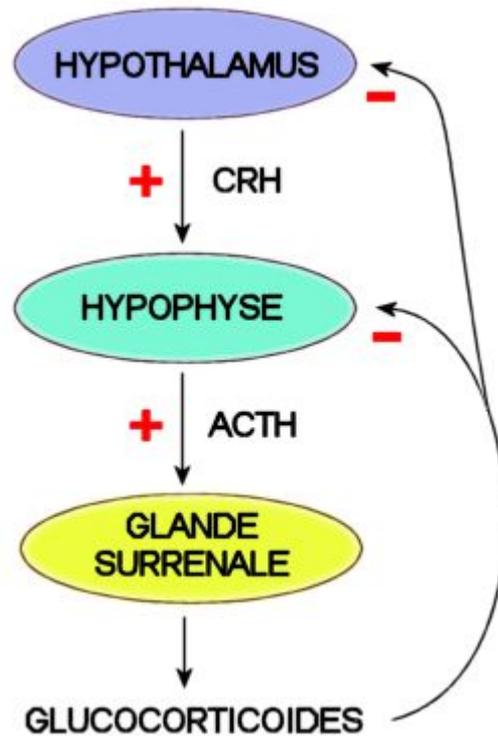
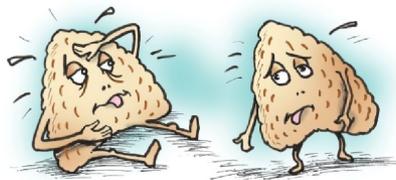
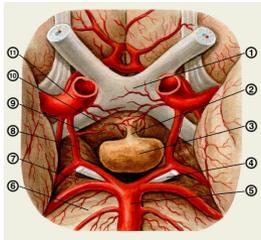
кортизола - стресс

Увеличение активности симпатической НС

1. повышение АД, тахикардия
2. повышение моторики ЖКТ
3. Периферические вазоспазм
4. Неспецифическая активация НС



РЕГУЛЯЦИЯ КОРТИЗОЛА



РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДЕСТЕРОН-ВАЗАПРЕССИН



Снижение АД
гипонатриемия

Ренин

ангиотензиноген

Ангиотензин I

Ангиотензин II



Снижение осмотичности
Снижение АД
Тошнота

Вазопрессин

↑ Симпатическая НС

Гиперкалиемия
Гипонатриемия

Альдостерон

↑ ОПСС

↑ ОЦК

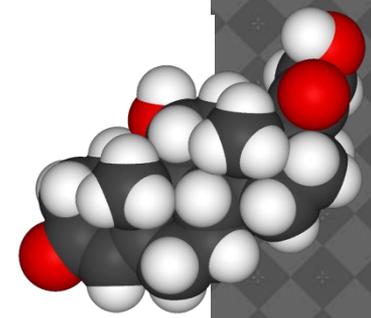
↑ АД

↓ ОСМОТИЧНОСТЬ

↑ Na



МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ



Стимуляторы

1. Ренин
2. Низкое АД
3. Высокий K^+ , низкий Na^+

Физиологические эффекты

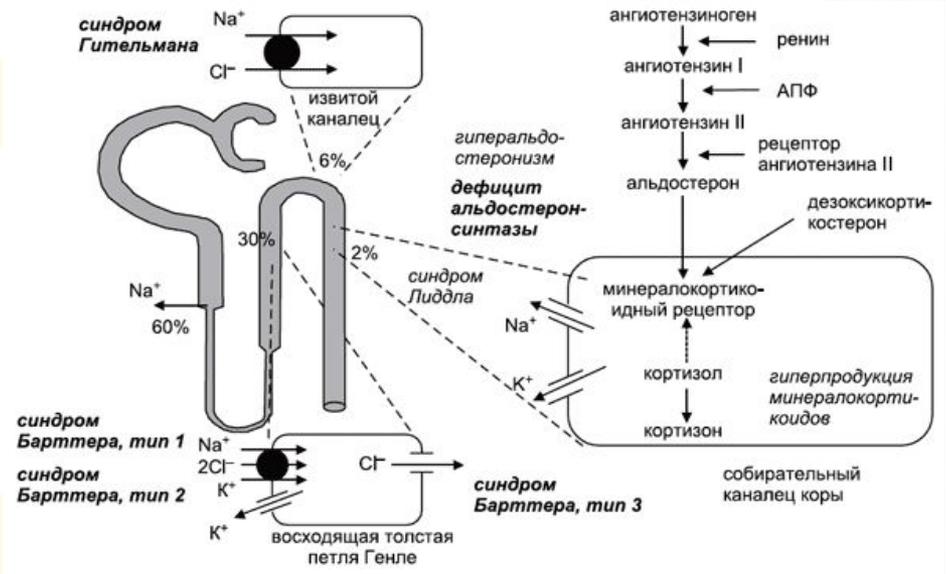
1. Поддержание АД
2. Ионный баланс

Активация K - Na -транспортера



1. Задержка Na^+ и воды
2. Выделение K^+

Альдостерон



ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ



Гидрокортизон 5мг



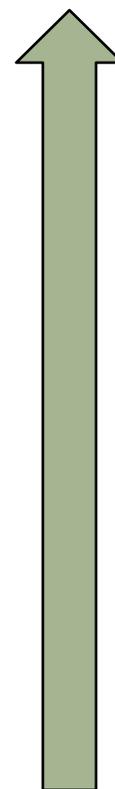
Преднизалон 5мг



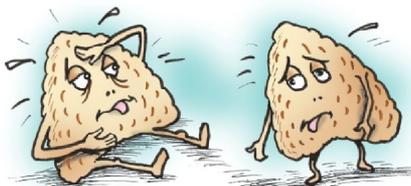
Дексаметазон 0,5 мг

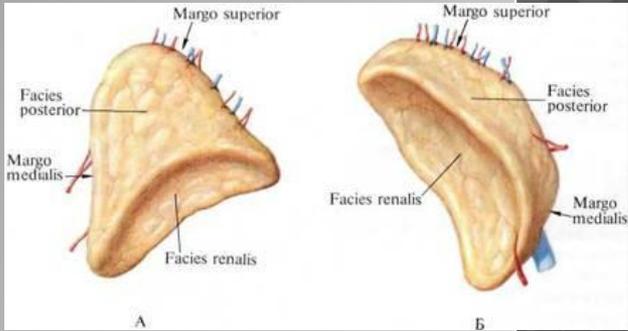


Метилпреднизалон 4мг



Минералкортикоидный эффект

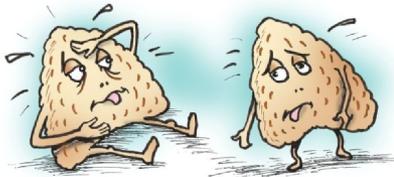




Надпочечников ая недостаточност

1

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Первичный АКТГ независимый

Надпочечники

Вторичный АКТГ зависимый



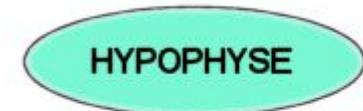
Гипофиз

Третичный КРГ зависимый

Гипоталамус



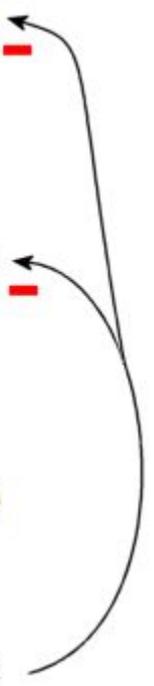
+ CRH



+ ACTH



GLUCOCORTICOIDES



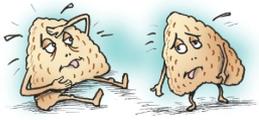
НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

Этиология

- Первичная атрофия коры надпочечников (аутоиммунное поражение)
- Туберкулез надпочечников.
- Системные заболевания (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз).
- Состояние после кровоизлияния в оба надпочечника (синдром Уотерхауза-Фридериксена).
- Метастазы рака в оба надпочечника.
- После двусторонней адреналэктомии.
- Грибковая инфекция (при СПИДе).

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

Патофизиология недостатка кортизола

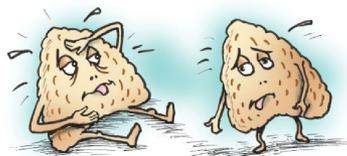


- 1. Энергетический гомеостаз.** Уменьшается глюконеогенез и синтез гликогена в печени. Снижается уровень глюкозы в крови. Уменьшается липолиз и липогенез. В результате у больных слабость, **наклонность к гипогликемии, снижение массы тела.**
- 2. Желудочно-кишечный тракт.** Характерна гипо- или ахлоргидрия, снижается секреторная активность желез желудка, кишечника, поджелудочной железы. Клинически - снижение аппетита, вплоть до анорексии, тошнота, рвота, нередко боли в животе и диарея, но могут быть запоры.
- 3. Сердечно-сосудистая система.** Снижается чувствительность сосудистой стенки к прессорному эффекту катехоламинов, уменьшается сила сердечных сокращений, уменьшается экскреция "свободной воды" в почках, развивается гипотония.
- 4. Психическая деятельность.** Снижается память, появляется апатия, сонливость, могут быть психозы.
- 5. Реакция на стресс.** Снижается толерантность /сопротивляемость/ к стрессовым ситуациям. В период острых болезней, операций, травм, ожогов, охлаждения и при тяжелом эмоциональном стрессе надпочечники не могут ответить нужным увеличением секреции кортизола. В результате, все симптомы болезни нарастают и может развиться острая недостаточность коры надпочечников



НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

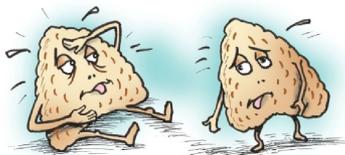
СИМПТОМЫ Недостатка кортизола



- 1. Желудочно-кишечные:** анорексия, тошнота, рвота, гипохлоргидрия, боли в животе, снижение веса тела.
- 2. Нарушение энергетического метаболизма:** снижение глюконеогенеза, липолиза и липогенеза, гликогенеза. Гипогликемия натощак.
- 3. Психические:** утомляемость, сонливость, апатия, беспокойство, психозы.
- 4. Сердечно-сосудистые:** снижение прессорного эффекта катехоламинов, гипотония.
- 5. Снижение толерантности к стрессу.**



НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)



Симптомы Недостатка **альдостерон**

- 1. Снижение ОЦК** - Недостаток резервации натрия, уменьшение объема внеклеточной жидкости; гиповолемия; снижение веса, гипотония; постуральные обмороки; шок.
- 2. Падение АД** - уменьшение ударного объема; уменьшение почечного кровотока; преренальная азотемия; увеличение уровня ренина в плазме;
- 3. Электролитные нарушения** - слабость; гиперкалиемия; фибриляция предсердий или желудочков, асистолия, легкий ацидоз.



НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

Клиника
Избыток АКТГ



**АКТГ обладает
меланиностимулирующим действием**
**Вызывает гиперпигментацию (в местах
естественной пигментации – половые органы,
область соска, складки кожи – ладонные,
паховые, подмышечные)**

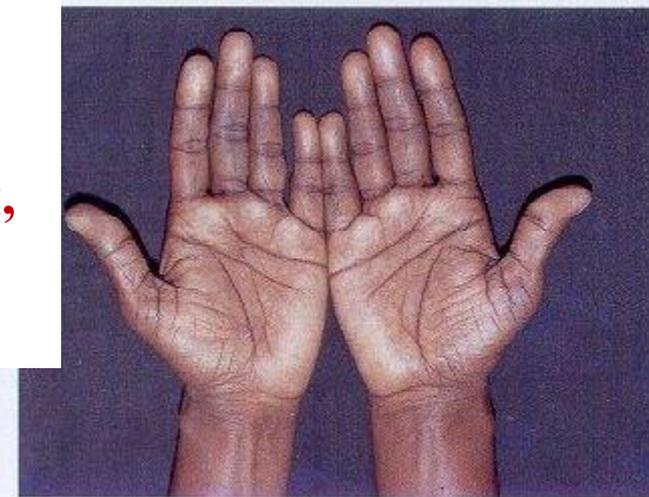
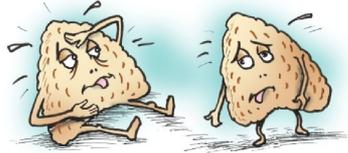


Fig. 2 Addison's disease – hyperpigmentation involving the palms of the hand.

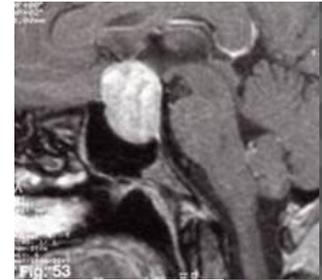
**Дифференциальный диагноз: негроидная
раса, загар, хронические интоксикации**

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)



Лабораторно

1. Повышение АКТГ,
2. Снижение Кортизола
3. Гипогликемия
4. Гипохромная анемия
5. Суточная моча на кортизол или 17ГКС



НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)



пробы



1. Быстрый АКТГ стимуляционный тест

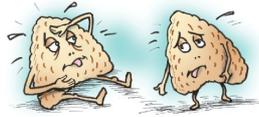
Исследование можно проводить в любое время суток. Внутримышечно или внутривенно вводится 25 ЕД (0,25 мг) синтетического человеческого АКТГ - козинтропин или тетракозакрин. Через 30 или 60 мин исследуется концентрация кортизола в плазме крови. В норме уровень кортизола в крови в ответ на введение козинтропина превышает 20 мкг/дл.

2. метирапоновый стимуляционный тест

Метирапон тормозит фермент 11 бета-гидроксилазу (P450c11), которая превращает деоксикортизол в кортизол. Увеличивается секреция АКТГ и увеличивается продукция предшественника кортизола - деоксикортизола. Методика теста. Больной принимает 30 мг/кг метирапона на ночь per os, а утром следующего дня исследуется уровень деоксикортизола в плазме крови. В норме уровень деоксикортизола в плазме должен повыситься более, чем 7 мкг/дл (0,19 ммоль/л).

3. КРГ-стимуляционный тест. Овечий КРГ в дозе 1 мкг/кг вводится внутривенно и через 15 минут исследуется уровень АКТГ в плазме крови, а через 30 минут уровень кортизола. При вторичной недостаточности надпочечников уровни АКТГ и кортизола в плазме крови в ответ на введение КРГ не увеличиваются

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Подозрение на недостаточность коры надпочечников

Быстрый АКТГ стимуляционный тест

Ответ на АКТГ
недостаточный

Нормальный ответ

Первичный гипокортицизм
исключается,
но не исключена вторичная
недостаточность
надпочечников (недостаток
резервов АКТГ)

АКТГ в плазме

Высокий

Нормальный или низкий

Метирапон или КРГ*
стимуляционные тесты

Недостаточный ответ

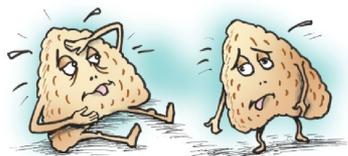
Нормальный ответ

Первичная недостаточность
коры надпочечников

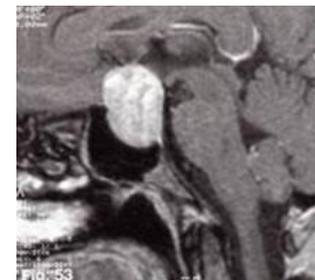
Вторичная недостаточность коры
надпочечников

Вторичной
недостаточности нет

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)



Лечение



Проводится заместительная терапия глюкокортикоидами: **либо гидрокортизоном, либо преднизолоном, в средней дозе от 15 до 30 мг/сут. или 5-7,5 мг/сут. соответственно.** *В отличие от первичной недостаточности коры надпочечников лечение минералокортикоидами не требуется.*



ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ



Гидрокортизон 5мг



Преднизалон 5мг

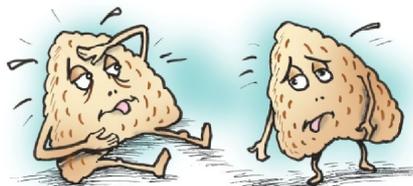
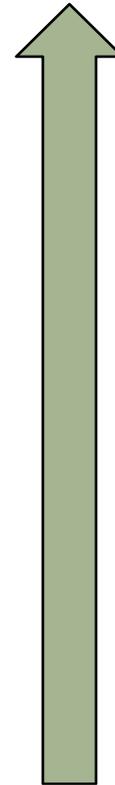


Дексаметазон 0,5 мг



Метилпреднизалон 4мг

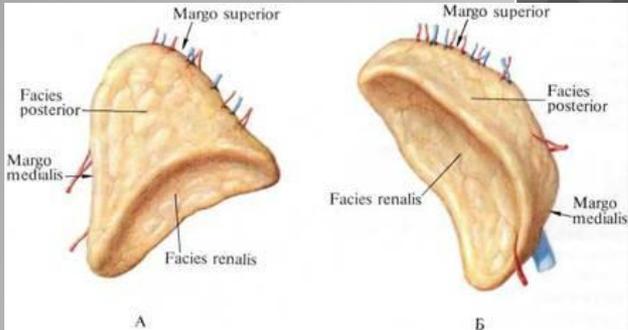
Минералкортикоидный эффект



НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

- При нехватке минералокортикоидной составляющей добавляют **ФЛЮДРОКОРТИЗОН**





острая надпочечниковая недостаточность

ПРИЧИНЫ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

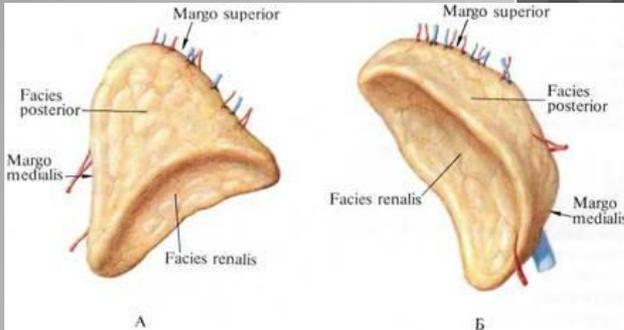
- ⊙ 1 Болезнь Аддисона (Естественное прогрессирование недиагностированной болезни, Во время тяжелого стресса не увеличены дозы заместительной терапии, прекращение заместительной терапии).
- ⊙ 2. Больные с двусторонней адреналэктомией (Прекращение заместительной терапии, Не увеличены дозы при тяжелых стрессовых ситуациях)
- ⊙ 3. Острая геморрагия в оба надпочечника (синдром Уатерхауза-Фредериксена)
- ⊙ 4. Неправильная отмена лечения глюкокортикоидами

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- ⦿ Резчайшая слабость, адинамия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, тахикардия, тяжелая гипотония, шок, преренальная азотемия. Может развиваться асистолия или фибриляция желудочков.
- ⦿ При острейшем развитии острой недостаточности надпочечников в клинике доминирует шок, резистентный к лечению прессорными агентами

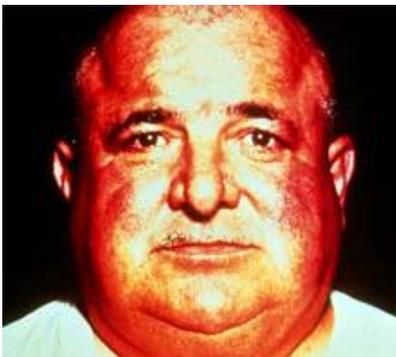
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- ⊙ **Гидрокортизон фосфат или гемисукцинат** (водорастворимые) **100 мг внутривенно струйно через каждые 6 ч /400 мг/день/**. Когда состояние больного стабильно улучшилось, обычно на второй-третий день лечения дозы гидрокортизона уменьшают в два раза - гидрокортизон фосфат или гемисукцинат по **50 мг через каждые 6 ч/200 мг/день/**. В течение 3-4-го дня каждый день дозу уменьшают наполовину (25мг, 12,5 мг через 6 часов), на 5-й день - 10 мг внутривенно через 8 ч (30мг/день), 6-й день - переходят на поддерживающие дозы гидрокортизона перорально (обычно 25-50 мг в сутки в два приема) При тяжелых болезнях, хирургических вмешательствах внутривенное введение гидрокортизона фосфата по 100 мг через 6-8 ч /300-400 мг/день/ продолжается до тех пор, пока не наступает улучшение и стабилизация основного заболевания.
- ⊙ **Минералокортикоиды:** **Флюдрокортизон перорально 0,05-0,1 мг, когда дозы гидрокортизона будут снижены до 50-60 мг в день**
- ⊙ **Жидкости, электролиты и глюкоза.** Физиологический раствор с глюкозой внутривенно капельно 3-5 л в первые сутки, с последующим уменьшением до 2-х литров и переходом на прием жидкости внутрь.
- ⊙ Специфическое лечение основного заболевания (антибиотики).



Синдром Кушинга

*Под названием «синдром Кушинга»
объединяют заболевания,
обусловленные гиперкортизолемией.*



ГИПЕРКОТИЦИЗМ

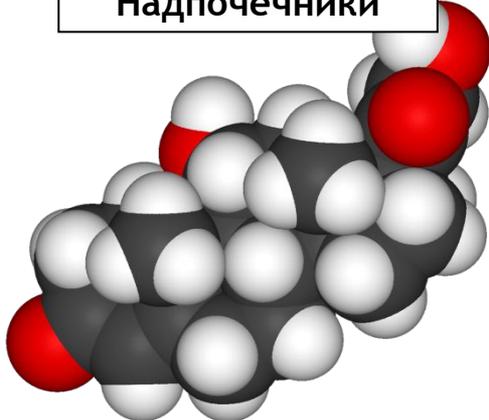


Ятрогенный



**Первичный
АКТГ независимый**

Надпочечники



**Вторичный
АКТГ зависимый**

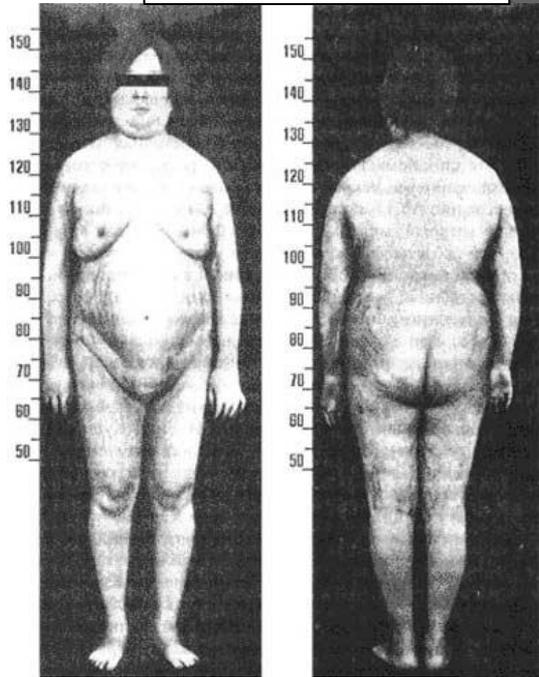


Гипофиз



**Третичный
КРГ зависимый**

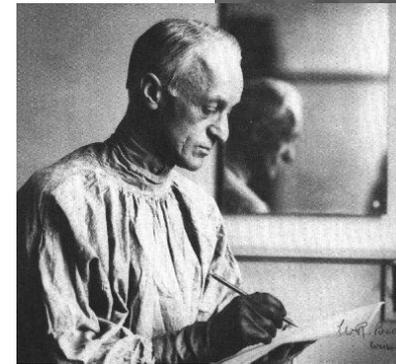
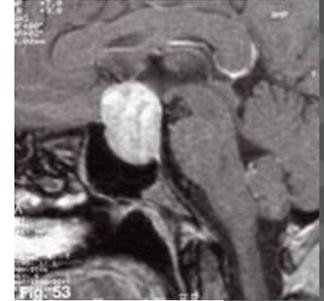
Гипоталамус



СИНДРОМ КУШИНГА



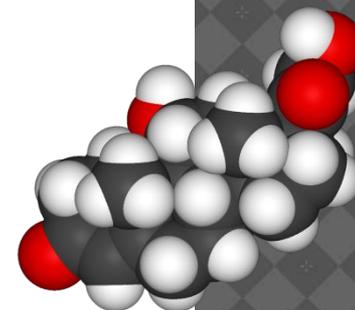
обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией кортизола опухолью коры надпочечников (аденома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузелковая гиперплазия).



СИНДРОМ КУШИНГА

Клиника

Избыток кортизола - катаболизм, стресс



КОНТРОИНСУЛЯРНЫЕ ГОРМОНЫ



Глюкагон

Кетахоламины

Глюкокортикоиды

СТГ

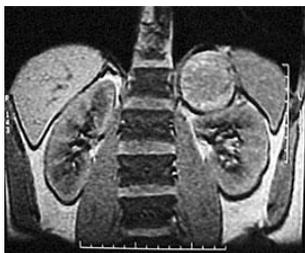
Тиреодные гормоны



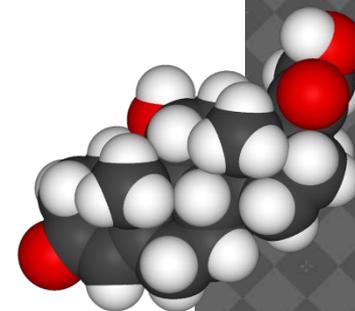
СИНДРОМ КУШИНГА

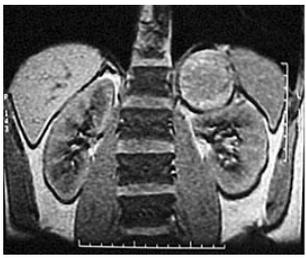
Клиника

Избыток кортизола - катаболизм, стресс



1. **Контраинсулярный гормон** (Инсулинорезистентность, активация глюконеогенеза -Сахарный диабет, НТГ)
2. **Катаболизм белка** (снижение мышечной массы, истончение кожи, стрии, распад кости)
3. **Липолиз** (конечности, отложение жира в живот, лицо, шея, бычий горб)
4. **Задержка соли.**
5. **Увеличение активности симпатической НС**
6. **Иммуномодулирующее действие** (уменьшение антител и лимфоцитов, повышение нейтрофилов, повышение барьерного иммунитета)

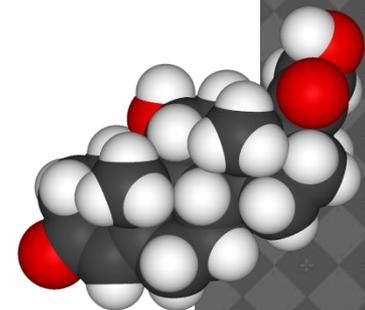




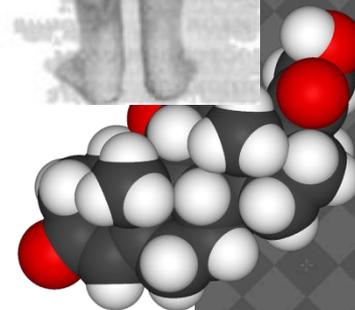
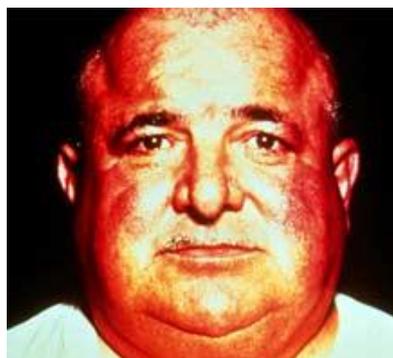
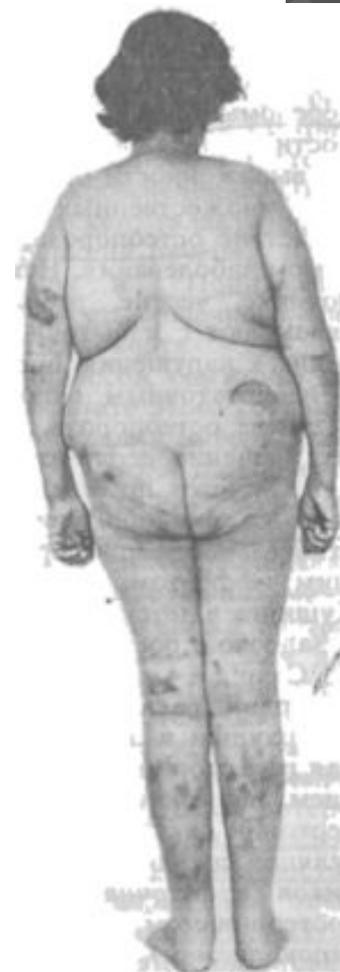
СИНДРОМ КУШИНГА

СИМПТОМЫ Избытка кортизола

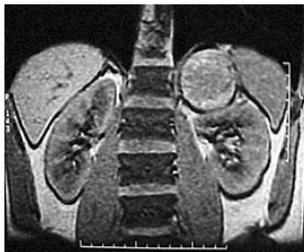
1. **Туловищное ожирение** (худые конечности, отложение жира в живот, лицо, шею, бычий горб, увеличение висцерального жира)
2. **Кожа** (гиперемия лица, истончение мраморность кожи, стрии-кросвечивание сосудов, м.б. язвы)
3. **Гипертония** (за счет задержка соли, увеличение тонуса симпатической НС, тяжело поддается лечению)
4. **Остеопороз** (распад белка костей – перелом шейки бедра, рыбы позвоночника, гиперкальциурия, МКБ)
5. **ЖКТ** (язвы желудка)
6. **Психика** (депрессии)
7. **Сахарный диабет**
8. **Инфекции**
9. **У детей задержка развития**



СИНДРОМ КУШИНГА

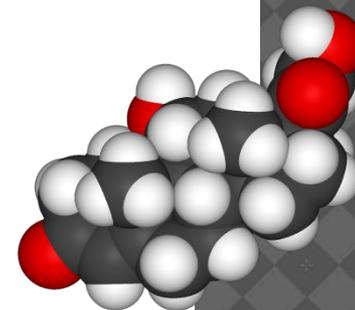


СИНДРОМ КУШИНГА

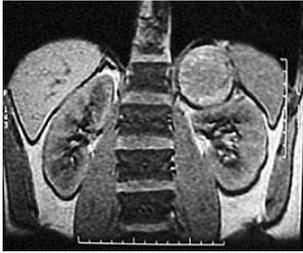


Лабораторно

1. Повышение Кортизола
2. Снижение АКТГ
3. Гипергликемия
4. Гиперкальцийурия
5. Эритроцитоз, лимфопения, лейкоцитоз
6. Вторично - Снижение ренина, увеличение инсулина
7. Снижение иммуноглобулинов
8. Суточная моча на кортизол или 17ГКС

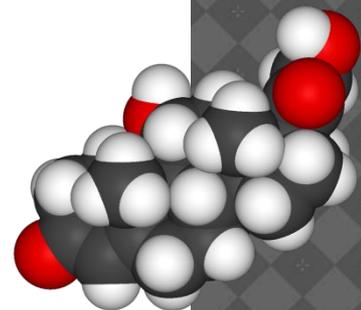


СИНДРОМ КУШИНГА

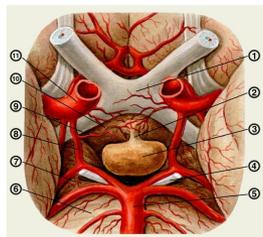


пробы

1. Проба с 1 мг дексаметазона (23-00 2 т дексаметазона, 8-00 кортизол, должен быть ниже трети нормы)
2. Большая проба дексаметазона (1 сутки моча на кортизол или 17ГКС, 2 и 3 сутки принимает каждые 6 часа 2 мг дексаметазона – на 3 сутки моча на кортизол или 17ГКС должно быть от исходного)



БОЛЕЗНЬ КУШИНГА (ВТОРИЧНЫЙ, АКТГ ЗАВИСИМЫЙ)



повышение кортизола крови

Проба с 1 мг дексаметазона

нет подавления

подавление

Большая проба дексаметазона

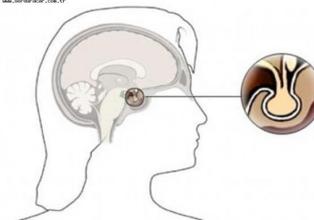
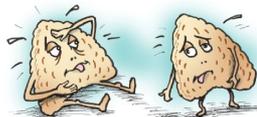
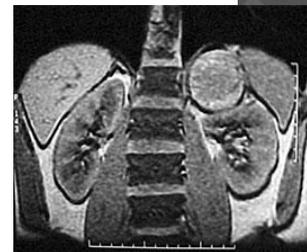
норма

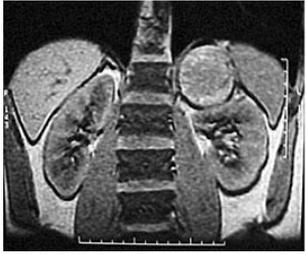
нет подавления

подавление

Синдром Кушинга

Болезнь Кушинга

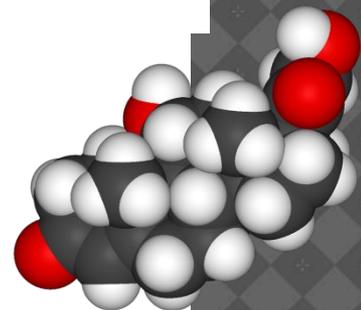




СИНДРОМ КУШИНГА

лечение

- 1. . Одностороннюю аденому удаляют хирургически; частота ремиссий после операции высокая. Поскольку функция противоположного надпочечника у больных с односторонней аденомой подавлена, в течение нескольких месяцев проводят заместительную терапию глюкокортикоидами**
- 2. Рак надпочечников. Метод выбора — хирургическое вмешательство. Лучше использовать черезбрюшинный доступ, поскольку он позволяет оценить широту распространения опухоли и удалить пораженные органы. Если опухоль удалена не полностью или признана неоперабельной, можно назначить митотан внутрь.**



ПРЕПАРАТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ПРОДУКЦИЮ КОРТИЗОЛА КОРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Название препарата	Механизм действия	Показания для использования	Побочные Эффекты	Дозы
Метирапон	Блокирует активность энзима II-бета-гидроксилазы, участвующей в синтезе кортизола	Неоперабельная карцинома надпочечника, зутопический или эктопический избыток АКТГ	Диспептические нарушения, головные боли, Гипотония	2-4,2 г в сутки
Митотан	Блокирует активность энзима 3-бета-гидроксидегидрогеназы, участвующей в синтезе кортизола; вызывает некроз сетчатой и пучковой зон коры надпочечников.	Те же	Тошнота, рвота, гиперхолестеринемия (сейчас редко используется из-за выраженных побочных эффектов)	2- 12 г в сутки
Аминоглюта- тимид	Блокирует активность энзимов 3-β-гидроксидегидрогеназы и II-бета-гидроксилазы, участвующих в синтезе кортизола	Те же	Тошнота, сонливость, миалгии	От 1 до 2г в сутки
Трилостан (win 24,540)	Блокирует активность энзима 3-бета-гидроксидегидрогеназы, участвующей в синтезе кортизола	Те же	Диспептические нарушения, слюнотечение	0,2- 1 г в сутки
Кетоконазол	Блокирует активность энзима II-бета-гидроксилазы, участвующей в синтезе кортизола	Те же	Тошнота, диарея, головная боль, гипогонадизм, повышение трансаминаз	0,6-1 г в сутки
Хлодитан	Вызывает деструктивные изменения коры надпочечников	Те же	Тошнота, рвота снижение аппетита, головная боль, сонливость	2 - 10 г в сутки

ГИПЕРАЛЬДЕСТЕРОНИЗМ



РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДЕСТЕРОН-ВАЗАПРЕССИН



Снижение АД
гипонатриемия

Ренин

ангиотензиноген

Ангиотензин I

Ангиотензин II



Снижение осмотичности
Снижение АД
Тошнота

Вазопрессин

↑ Симпатическая НС

Гиперкалиемия
Гипонатриемия

Альдостерон

↑ ОПСС

↑ ОЦК

↑ АД

↓ ОСМОТИЧНОСТЬ

↑ Na



Первичный гиперальдостеронизм — *это автономная гиперсекреция альдостерона надпочечниками*



Вторичный гиперальдостеронизм — *усиление секреции альдостерона обусловлено вненадпочечниковыми факторами*



ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Этиология

- Альдостерома (альдостеронсекретирующая аденома надпочечников, синдром Конна) – около 60% всех случаев.
- Идиопатический гиперальдостеронизм, обусловленный двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников (примерно 40% случаев).
- Гиперальдостеронизм, поддающийся глюкокортикоидной терапии, – редкое семейное заболевание, обусловленное дефектом гена 18-гидроксилазы. *Клинические признаки и гормонально-метаболические нарушения, характерные для гиперальдостеронизма, исчезают после лечения глюкокортикоидами.*
- Альдостеронсекретирующий рак надпочечников (р



ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Клиническая картина

- ⊙ Наиболее яркий и частый симптом первичного гиперальдостеронизма — **артериальная гипертензия**. Она может быть умеренной или выраженной; диастолическое АД нередко превышает 110 мм рт. ст.
- ⊙ При **гипокалиемии** ($< 3,5$ мэкв/л) у больного могут появиться симптомы дефицита калия: мышечная слабость, утомляемость, судороги; в тяжелых случаях — парезы и миоплегии. При выраженной гипокалиемии нарушается концентрационная способность почек, развиваются **полиурия и полидипсия, резистентные к АДГ**. После восстановления уровня калия эти симптомы исчезают. Поскольку хроническая гипокалиемия нарушает возбудимость миокарда, на ЭКГ отмечаются удлинение интервалов QT и зубцы U.
- ⊙ Гипокалиемия нарушает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Поэтому примерно у 50% больных с первичным гиперальдостеронизмом наблюдается **нарушение толерантности к глюкозе**.
- ⊙ **Легкий метаболический алкалоз** при гиперальдостеронизме обусловлен гипокалиемией, а не непосредственным эффектом альдостерона. Выраженность метаболического алкалоза зависит от степени гипокалиемии.
- ⊙ При первичном гиперальдостеронизме **отеков не бывает**.
- ⊙ Хроническая гипокалиемия может ослаблять некоторые сердечно-сосудистые рефлексы; поэтому иногда наблюдаются ортостатическая гипотония и брадикардия.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Лабораторно



- ◎ **Калий.** Выраженная гипокалиемия (менее 2,7 мэкв/л). При уровне калия в сыворотке < 3,5 мэкв/л экскреция калия, превышающая 30 мэкв/сут, считается чрезмерной и указывает на избыток минералокортикоидов. У больных гипертонической болезнью, получающих диуретики, при уровне калия в сыворотке < 3,5 мэкв/л экскреция калия с мочой через 2–3 сут после отмены диуретиков становится меньше 30 мэкв/сут, тогда как у больных с первичным гиперальдостеронизмом усиленная экскреция калия (> 30 мэкв/сут) обычно сохраняется. Целесообразно 2–3 раза повторить определение калия в сыворотке и моче после отмены диуретиков. При первичном гиперальдостеронизме **отеков не бывает.**
- ◎ **Альдостерон.** Определяют уровень альдостерона в сыворотке или суточную экскрецию альдостерона с мочой. У 30% больных с первичным гиперальдостеронизмом базальный уровень альдостерона не выходит за пределы нормы. При гипокалиемии (< 3,5 мэкв/л) надо сначала восполнить дефицит калия, а после этого повторить определение альдостерона. Для восполнения дефицита калия в течение 5 сут назначают диету, содержащую 200 мэкв/сут калия, либо дают раствор хлорида калия внутрь по 60–120 мэкв/сут.
- ◎ **АРП (активность ренина плазмы)**
- ◎ **Уровень 18-гидрокортикостерона в сыворотке.** 18-гидрокортикостерон — это непосредственный предшественник альдостерона. Так же как альдостерон, 18-гидрокортикостерон образуется в клубочковой зоне коры надпочечников и выбрасывается в кровь. Секреция 18-гидрокортикостерона значительно повышена при альдостероме.





⊙ Проба с изотоническим раствором NaCl

- а. Определяют базальный уровень альдостерона в сыворотке.
- б. В течение 4 ч вводят 0,9% NaCl в/в (скорость инфузии — 500 мл/ч; общий объем — 2 л).
- в. Повторно берут кровь для определения альдостерона и калия. *В норме после инфузии содержание альдостерона в сыворотке снижается не менее чем на 50% (концентрация альдостерона становится меньше 140 пмоль/л). При первичном гиперальдостеронизме концентрация альдостерона превышает 280 пмоль/л*

⊙ Ортостатическая проба. Клетки альдостеромы секретируют альдостерон в ответ на АКТГ, но не на ангиотензин II. Наоборот, при двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников основным регулятором секреции альдостерона является ангиотензин II.

- 1) Кровь для определения АРП и базального уровня альдостерона в сыворотке берут между 8:00 и 9:00. Перед взятием крови больной должен 30 мин лежать на спине.
- 2) Больного отпускают на 3—4 ч, затем опять берут кровь.
- б. *Оценка результатов. У здоровых людей переход в вертикальное положение повышает АРП и, соответственно, уровень альдостерона в сыворотке; при умеренной физической нагрузке эти показатели увеличиваются еще больше. У больных с альдостеромой секреция ренина подавлена, уровень альдостерона не зависит от положения тела*

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Диагностика

- **КТ и МРТ надпочечников.** Если лабораторный диагноз первичного гиперальдостеронизма не вызывает сомнений, для визуализации опухолей надпочечников используют КТ или МРТ. Так можно установить локализацию различных опухолей, особенно аденом диаметром ≥ 1 см.
- **Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I -холестерином** часто помогает дифференцировать причины первичного гиперальдостеронизма. Усиленное накопление изотопа в одном надпочечнике после длительного подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы дексаметазоном (0,5 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 сут) указывает на альдостерому, тогда как симметричное накопление изотопа свидетельствует скорее о двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников.
- **Определение концентраций альдостерона в надпочечниковых венах**

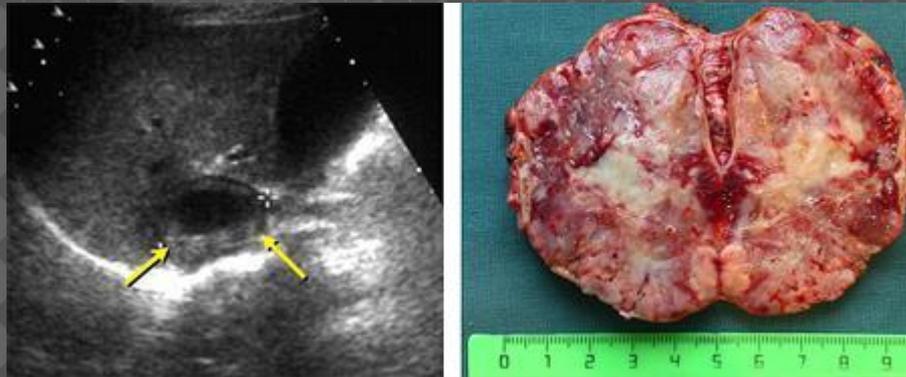


ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Лечение

- ⦿ **Альдостерома.** Лучший способ лечения – удаление пораженного надпочечника. Альдостеромы – небольшие опухоли (обычно < 1 см). В левом надпочечнике они локализуются в 2 раза чаще, чем в правом. Перед операцией восполняют содержание калия в организме. Для этого добавляют калий к пище либо проводят курс лечения конкурентным блокатором рецепторов минералокортикоидов – спиронолактоном (400–600 мг/сут внутрь в течение 2–3 нед).
- ⦿ **Двусторонняя диффузная мелкоузелковая гиперплазия коры надпочечников.** Оперативное вмешательство при двусторонней гиперплазии коры надпочечников малоэффективно (АД нормализуется только в 18% случаев), поэтому таких больных следует лечить консервативно. Чаще всего назначают спиронолактон, однако и это лечение не всегда дает хорошие результаты. Длительный прием спиронолактона нередко вызывает импотенцию и гинекомастию у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин. Показано, что при первичном гиперальдостеронизме эффективен амилорид (40 мг/сут внутрь) – калийсберегающий диуретик, действующий на клетки почечных канальцев независимо от альдостерона. Кроме того, АД часто удается снизить с помощью антагониста кальция нифедипина. Нифедипин прерывает поступление кальция в клетки и тем самым блокирует стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона.

ФЕОХРОМОЦИТОМА



ФЕОХРОМОЦИТОМА - ОПУХОЛЬ, СЕКРЕТИРУЮЩАЯ КАТЕХОЛАМИНЫ

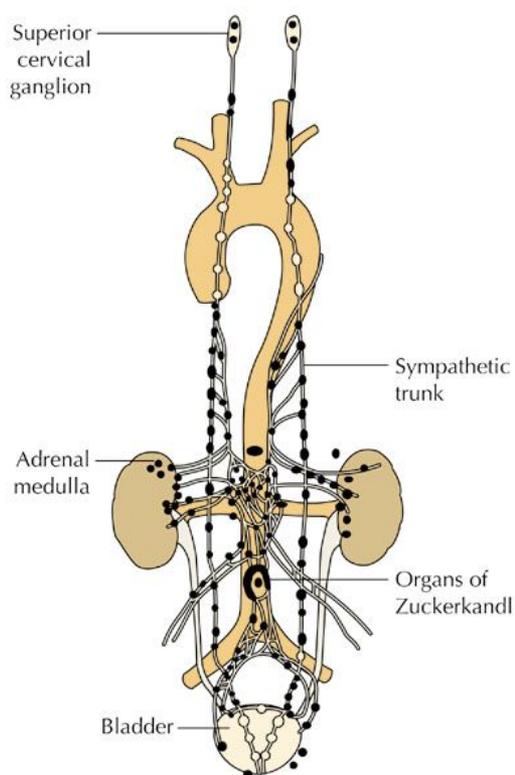
- ⦿ Встречается в 0, 5-1% случаев АГ.
- ⦿ В 50-70% случаев феохромоцитома диагностируется лишь посмертно.
- ⦿ У 5-10% больных феохромоцитома имеет семейный характер. В этих случаях она нередко двусторонняя и может иметь и вненадпочечниковую локализацию.
- ⦿ Она может возникнуть в любом возрасте, но чаще от 30 до 40 лет, с одинаковой частотой у обоих полов.
- ⦿ 60% - постоянная, 40% - пароксизмальная



ФЕОХРОМОЦИТОМА - ПРАВИЛО 90

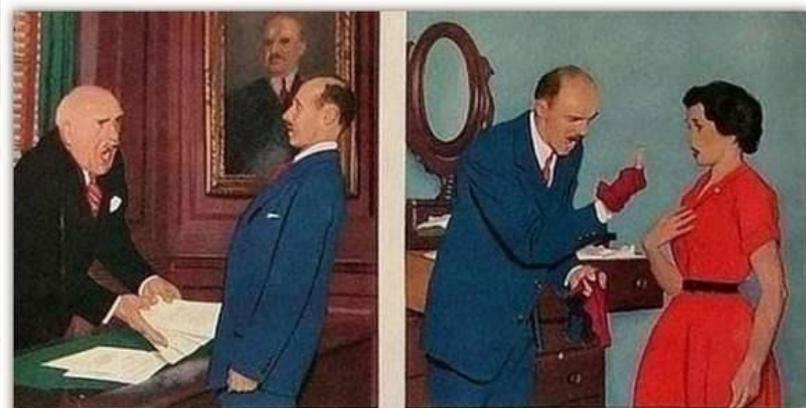
- Свыше 90% феохромоцитом находятся в брюшной полости
- 90% - в мозговом слое надпочечников. В 10% случаев - вненадпочечниковая локализация (мочевой пузырь, орган Цукеркандла).
- 90% односторонняя и 10% двухсторонняя.
- 90% - доброкачественная, 10% - злокачественная

ФЕОХРОМОЦИТОМА - ВОЗМОЖНЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ



- ⦿ Мозговой слой надпочечников-90%
- ⦿ Орган Цукеркандла-8%
- ⦿ Верхний шейный ганглий-0,1%
- ⦿ Стенка мочевого пузыря-1%
- ⦿ Симпатический ствол-0,9%

КАТЕХОЛАМИНЫ ФУНКЦИИ



КАТЕХОЛАМИНЫ УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ

- ЦНС
- Почки
- Сердечно-сосудистой системы
- Эндокринной системы
- Кроветворной системы
- Пищеварительной системы
- Углеводного и жирового обмена
- Миометрия
- Потовых и слюнных желез

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАТЕХОЛАМИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Органы и ткани	Рц(тип)	Эффект
Сердце (миокард)	β -1	Увеличивают силу сокращения
	β -2	Увеличивают ЧСС
Кровеносные сосуды	α	Вазоконстрикция
	β -2	Вазодилатация
Почки	β	Увеличивают секрецию ренина
Панкреас	α	Уменьшают секрецию инсулина
	β	Увеличивают секрецию инсулина
Печень	α , β	Увеличивают гликогенолиз
Жировая ткань	$\beta(1,2,3)$	Увеличивают липолиз
Метаболизм в тканях	β	Увеличивают калоригенез
Потовые железы	α	Увеличивают потоотделение
Бронхи и бронхиолы	β -2	Стимулируют дилатацию
Матка	α	Увеличивают сократимость
	β -2	Релаксация
Кишечник и мочевой пузырь	β -2	Увеличивают релаксацию и усиливают сфинктеры

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

- ⦿ Гипертензия
- ⦿ Гиперметаболизм
- ⦿ Повышение активности симпатoadреналовой системы
- ⦿ Гипергликемия



**Постоянная
форма**

**Параксизмальная
форма**

**Смешенная
форма**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

- Головная боль-72-92%
- ⦿ Потливость-60-70%
- ⦿ Сердцебиение-51-73%
- ⦿ Беспокойство, нервозность-40%
- ⦿ Снижение веса-40-70%
- ⦿ Тремор
- ⦿ Бледность
- ⦿ Сердечные и абдоминальные боли-22-50%
- ⦿ Тошнота, рвота-30-40%
- ⦿ Плохое самочувствие-30%
- ⦿ Потливость
- ⦿ Пароксизмальные изменения АД
- ⦿ Повышение АД на провокацию
- ⦿ Нейрофиброматоз
- ⦿ Пятна на коже цвета кофе с молоком
- ⦿ Отсутствие вен на руке (вазоспазм)
- ⦿ Акроцианоз, м/б коллапс, ДДССВ
- ⦿ Редко - пальпация опухоли

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Гипертензия:

- У 40-50% больных носит пароксизмальный характер
- У 5-10% - злокачественная прогрессия



КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Приступы (катехоламиновые кризы). Приступы могут быть редкими (раз в несколько месяцев) или очень частыми (до 24–30 раз в сутки). Примерно у 75% больных приступы случаются не реже одного раза в неделю. Со временем приступы случаются все чаще, но тяжесть их не увеличивается. Продолжительность приступа обычно менее 1 ч, но некоторые приступы могут длиться целую неделю. Как правило, приступы развиваются быстро, а проходят медленно. Для приступов характерны одни и те же симптомы: чаще всего в начале приступа ощущаются сердцебиение и нехватка воздуха. Опосредуемый альфа-адренорецепторами спазм периферических сосудов обуславливает похолодание и влажность кистей и стоп, а также бледность лица. Возрастание сердечного выброса (бета-адреностимуляция) и сужение сосудов приводят к резкому повышению АД. Уменьшение теплопотерь и ускорение обмена могут вызывать лихорадку или приливы и увеличивать потоотделение. Тяжелые или длительные приступы могут сопровождаться тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, болями в груди или животе, парестезией и судорогами. Часто после приступов остается сильная усталость.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

приступы

Симптомы

- сердцебиение и нехватка воздуха.
- похолодание и влажность кистей и стоп, а также бледность лица
- резкое повышение АД
- тремор
- лихорадка или увеличивать потоотделение
- Мб тошнота, рвота, нарушениями зрения, болями в груди или животе, парестезией и судорогами

Длительность

Обычно менее 1 ч

Как правило, приступы развиваются быстро, а проходят медленно

Частота

Приступы могут быть редкими (раз в несколько месяцев) или очень частыми (до 24—30 раз в сутки). Примерно у 75% больных приступы случаются не реже одного раза в неделю

Предвестники

Мб «аура» перед приступами

Мб провоцирующие факторы, поднятие тяжестей, мочеиспускание.

СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

МЭН 2 (синдром Уиппла) включает:

- ⦿ Феохромоцитому (часто 2-х сторонняя, часто внадпочечниковая)
- ⦿ Медуллярную карциному
- ⦿ Аденоматоз паращитовидных желез

МЭН 3 (или 2б) дополнительно включает:

- ⦿ Ганглионейроматоз, нейромы слизистых
- ⦿ Марфаноидную внешность
- ⦿ Нейрофиброматоз Реклингаузена

Болезнь Hippel-Lindau
(ретиноцеребеллярный
гемангиобластоматоз)

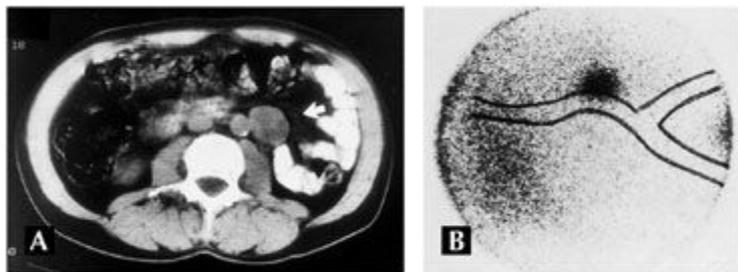
СОПОСТАВЛЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ В НОРМЕ И ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМЕ

Показатель, мкг/ч	Норма	Феохромоцитома
Катехоламины	2,5+/-0,8	10-120
Метадреналин+ метанорадреналин	16+/-5	30-420
Ванилилмандальная кислота	240+/-120	500-3500

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМЕ

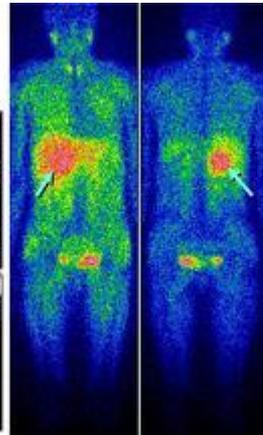
- ⦿ Определение уровня норадреналина и адреналина в крови:
- ⦿ 700-1000 пг/мл (повторить, если в моче повышены)
- ⦿ 1000-2000 пг/мл (тест с клонидином)
- ⦿ >2000 пг/мл - феохромоцитома
- ⦿ КТ, МРТ - чувствительность 77%
- ⦿ Сцинтиграфия с 123-метайодбензил-гуанидином, 111-индий-октреатидом

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИ КТ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ, ЛОКАЛИЗОВАННОЙ В ОРГАНЕ ЦУКЕРКАНДЛА



ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМЕ

- Позитронноэмиссионная томография
- Определение КА в надпочечниковых венах
- УЗИ (при беременности и скрининге)
- В/в пиелография
- Ангиография
- Сцинтиграфия

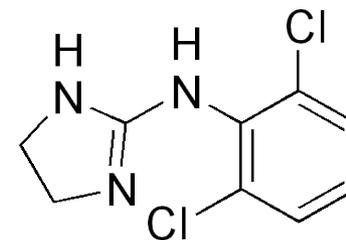


КЛОНИДИНОВЫЙ ТЕСТ

- За 10 минут до введения клонидина берется из вены кровь для определения в ней концентрации катехоламинов.
- Прием 0,3 мг клонидина перорально
- Через 3 часа вновь берется кровь на КА.
- У здоровых лиц после введения клонидина содержание норадреналина и адреналина в плазме крови снижается по сравнению с исходными данными в 2 и более раз.



Механизм действия обусловлен стимуляцией постсинаптических α_2 -адренорецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга и уменьшает поток симпатической импульсации к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне.



ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

С 1950 г. хирургическая смертность снизилась с 15% до менее 1%, благодаря:

- ⦿ дооперационной подготовке
- ⦿ усовершенствованию периоперационного ведения

ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

- ⦿ дооперационная подготовка
- ⦿ Оперативное вмешательство

ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

α-блокатор	Фентоламин 1-5 мг в/в	Контроль АД во время операции, криза
	Феноксibenзамин 10-80 мг/д	Для подготовки к операции и долговременной терапии
α1-блокатор	Празозин, доксазозин, теразозин	->-.Ниже % осложнений, чем на феноксibenзамин
β-блокатор	Пропранолол 10-40 мг per os	После обеспечения альфа блокады
Вазодилататоры	Нитропруссид 1 г/кг/мин, магnezия	При подготовке и во время операции
	Ca-блокаторы	
	ИАПФ	
При злокачественных	Метирозин 1-2 г/д	
	Винкристин+циклофосфамид+дакарбазин – схема Овербаха	
	Йод-131 MIBG	MIBG-позитивные опухоли, можно комбинировать с октреатидом

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

Стадия	Противопоказано	Показано
Премедикация	Морфин, фенотиазины, атропин, фентанил, дроперидол	Транквилизаторы (диазепам, секобарбитал, петидин), миорелаксанты, инфузия жидкости
Наркоз	фторотан	Изофлуран, реже - энфлуран, галотан, закись азота
Операционное ведение	избегать интенсивной пальпации опухоли	Контроль АД: нитропруссид натрия или фентоламин; Купирование аритмий наджелудочковых: пропранолол, эсмолол; желудочковых: лидокаин
Послеоперационное ведение	Прием бета-блокаторов повышает риск развития гипогликемии	При развитии гипогликемии - инфузия глюкозы При гипотонии - инфузия жидкости (дефицит ОЦК) – необходимо исключить: ОИМ, сепсис, абдоминальное кровотечение

НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМЕ

- ⦿ Приподнять изголовье
- ⦿ Фентоламин каждые 5 мин. по 5 мг в/в до нормализации АД или нитропруссид натрия 100 мг в 500 мл 5% глюкозы в/в капельно с коррекцией скорости инфузии по АД
- ⦿ Бета-блокаторы по требованию (аритмии)
- ⦿ Контроль ОЦК, при необходимости - восполнение

Спасибо за внимание

