



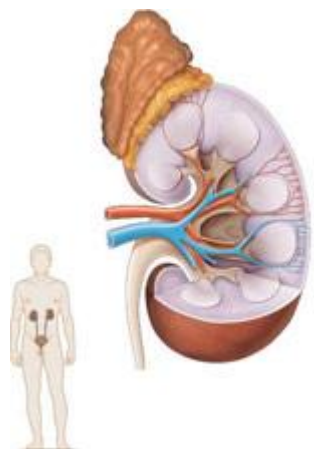
# ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

**Хмельницкий Олег Константинович**

*Кандидат медицинских наук*

*Доцент кафедры госпитальной терапии СПбГУ*

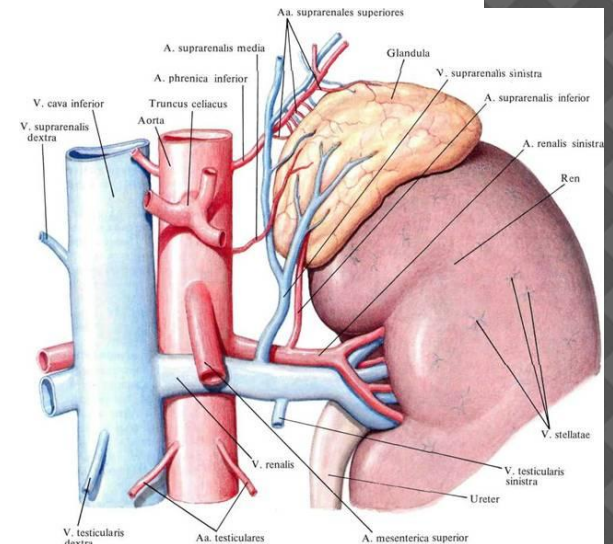
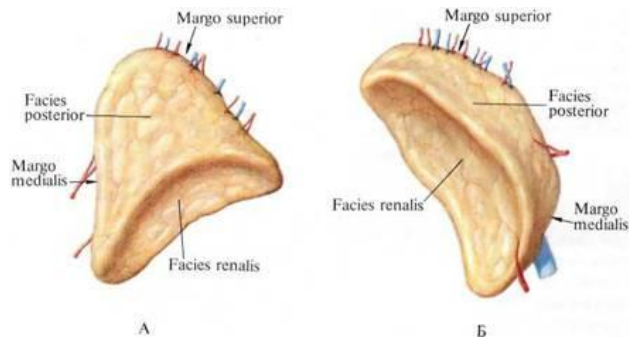
*Покровская больница, эндокринолог*

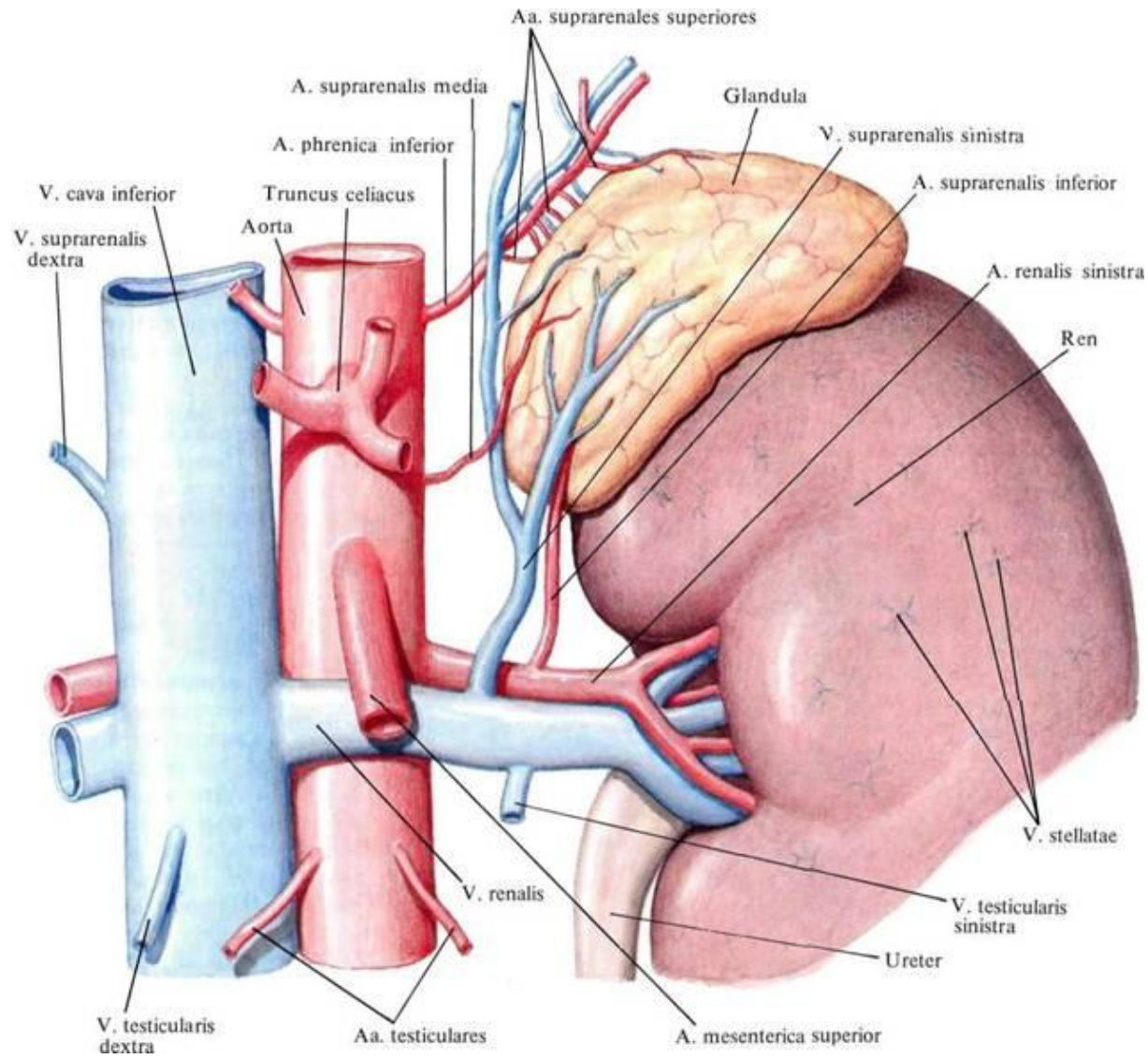


**2015/16**

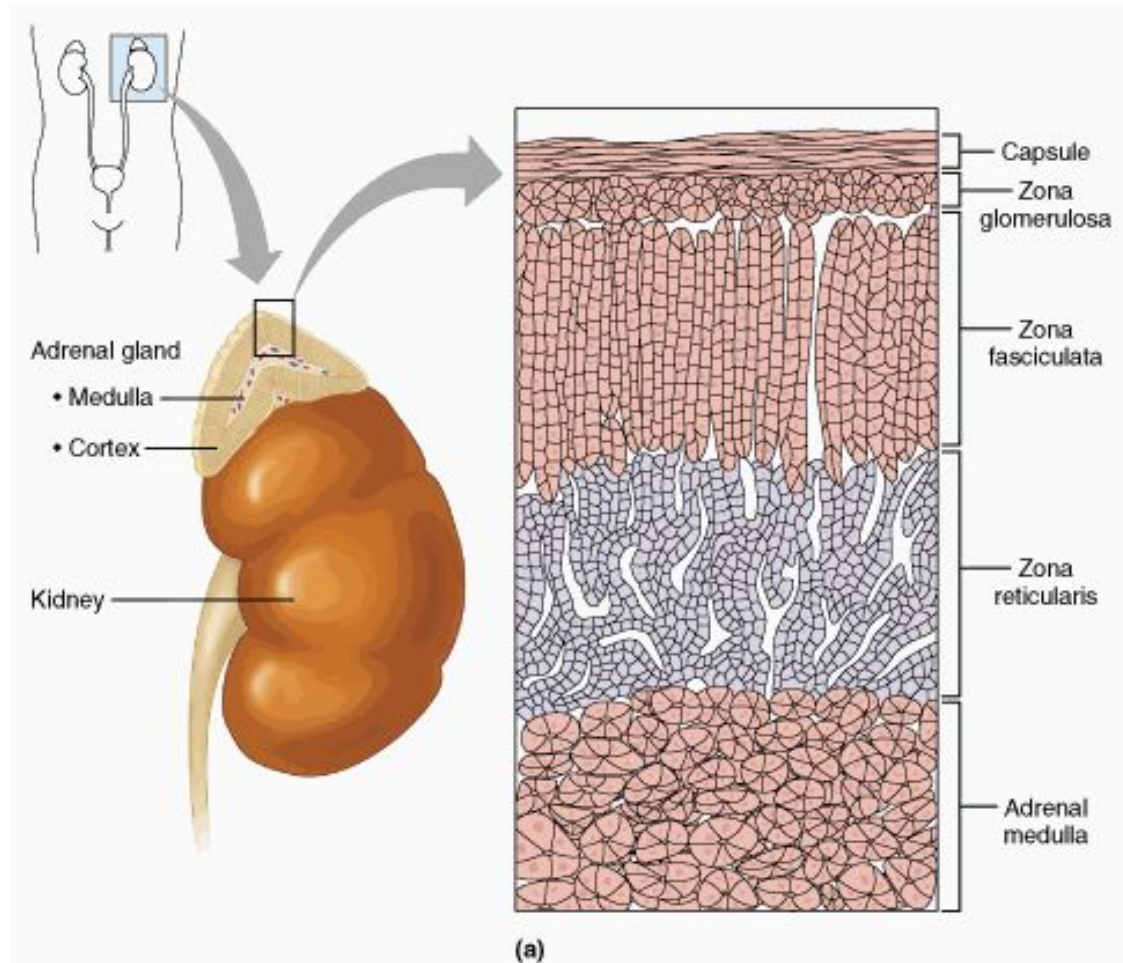
# ПЛАН

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

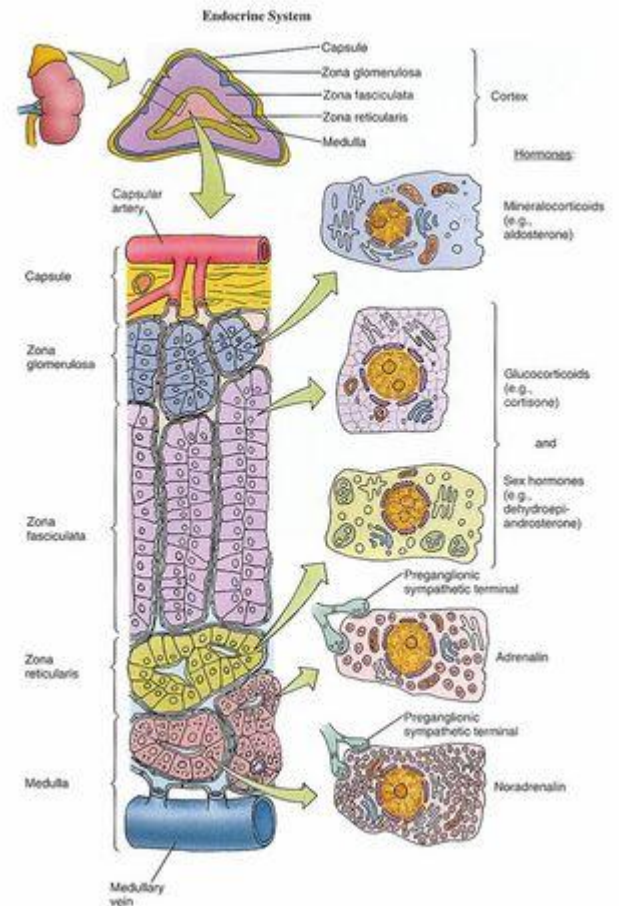




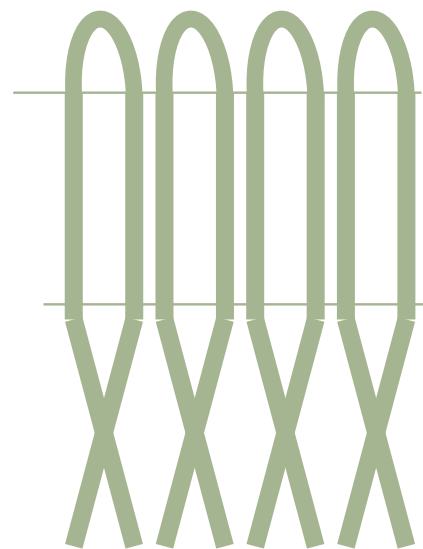
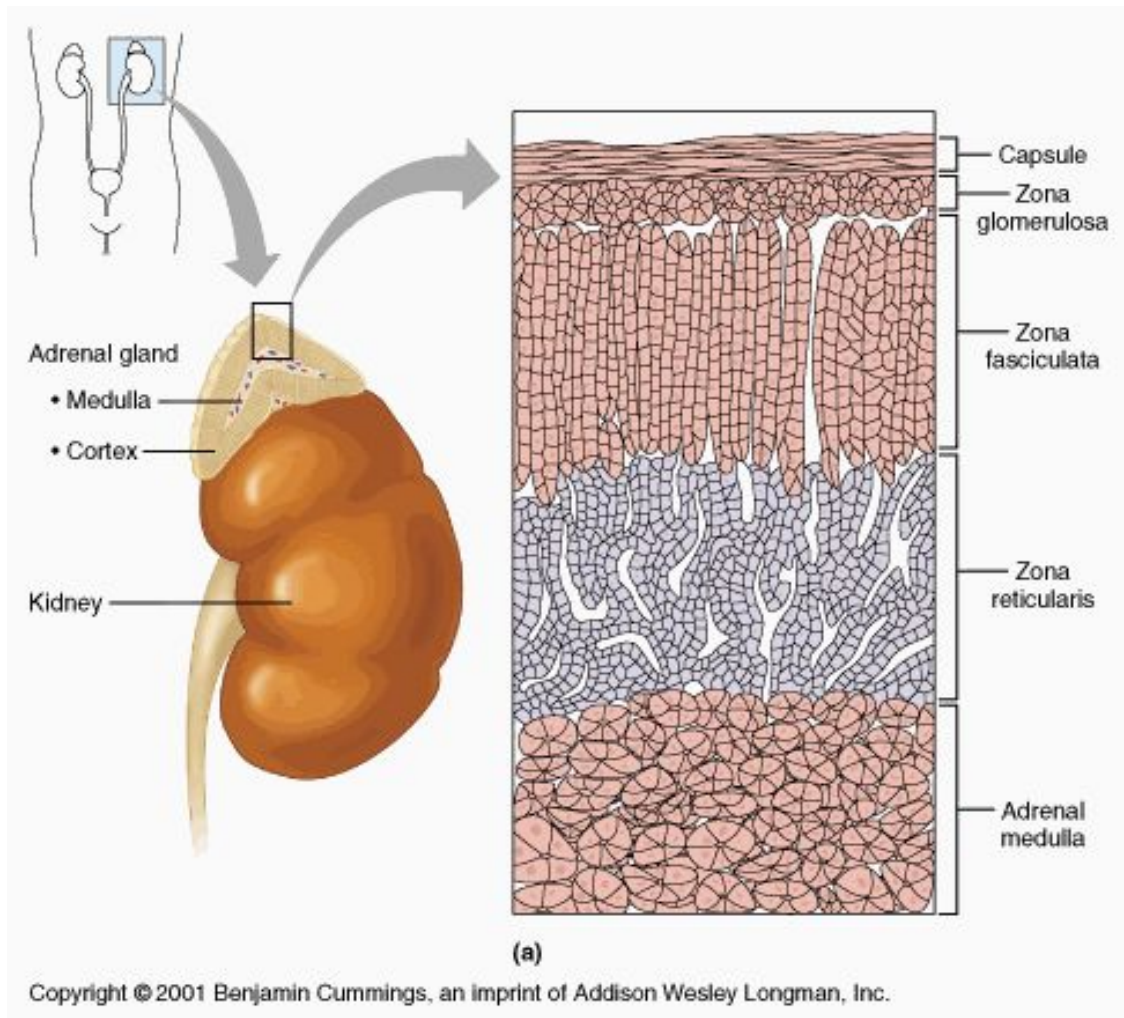
# ЗОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

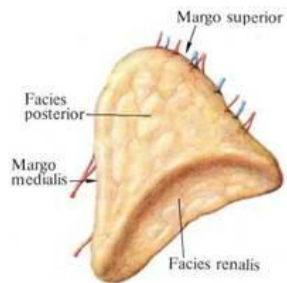


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

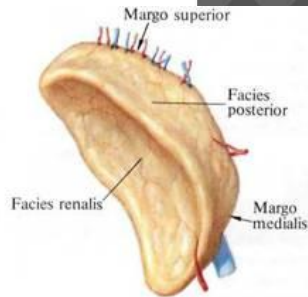


# ЗОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ





A

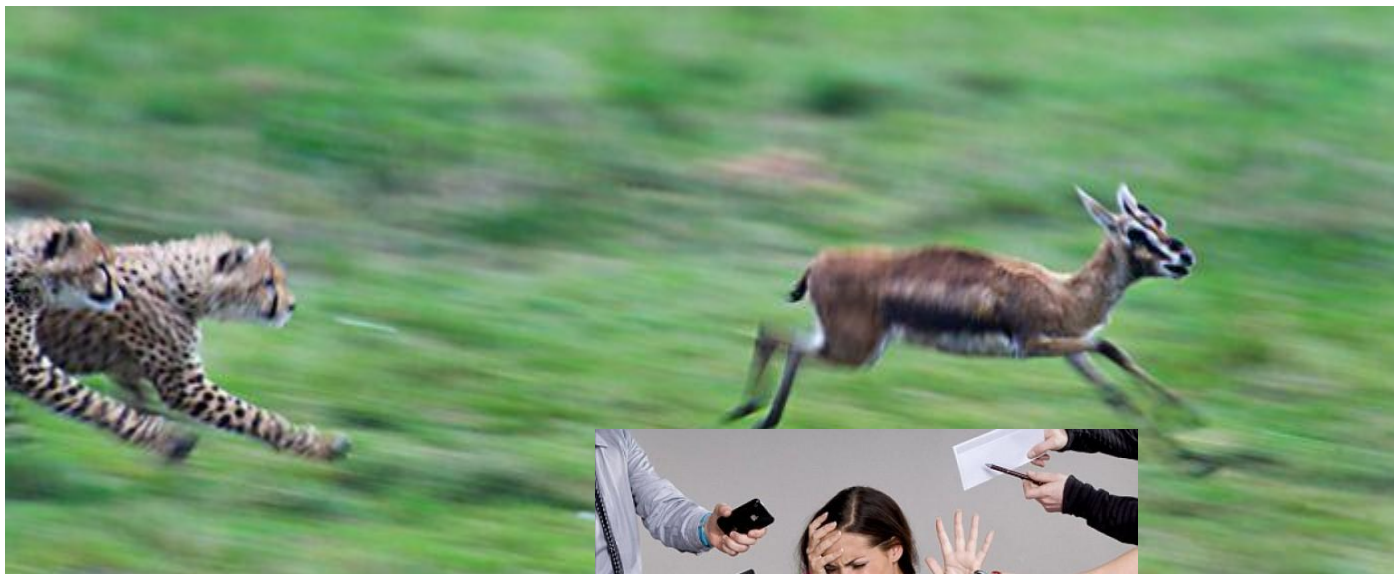


Б

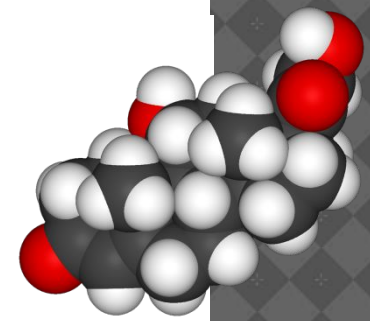


# Гормоны коры надпочечнико В

# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



углеводный обмен

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



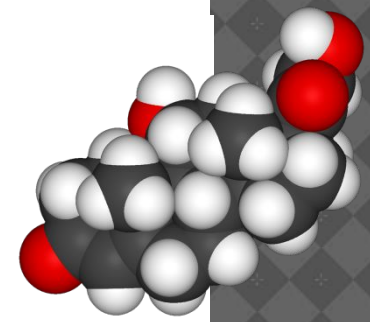
**Глюкагон**  
**Катехоламины**  
**Глюкокортикоиды**  
**СТГ**  
**Тиреодные гормоны**



**Инсулин**



# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



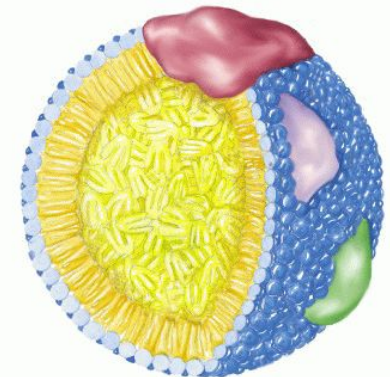
## Белковый обмен

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

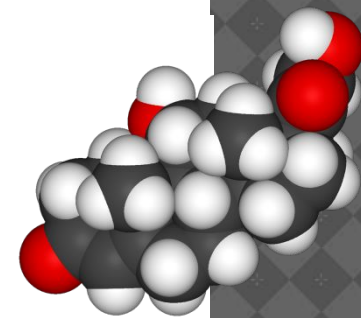


## Липидный обмен

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



# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ

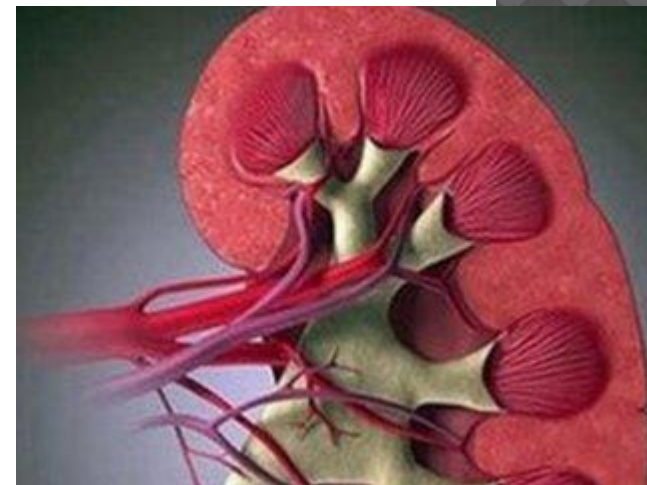
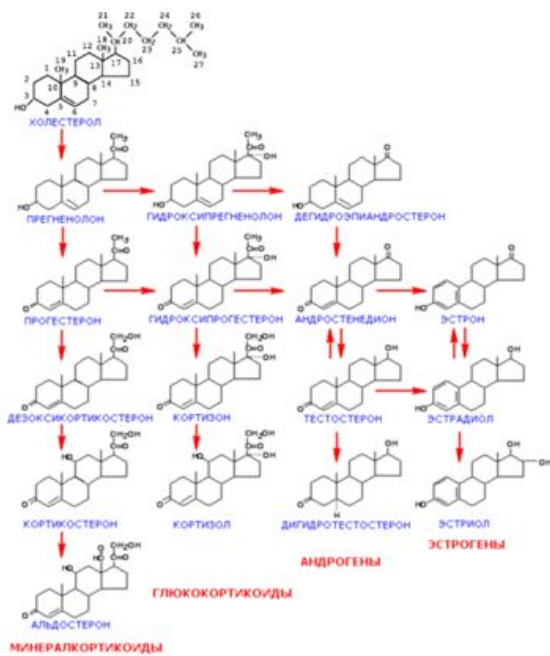


## минералкортикоидная активность

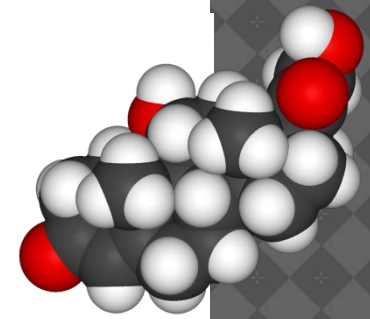
1. Задержка  $\text{Na}^+$
2. Выделение  $\text{K}^+$



## Активация $\text{K}^+$ - $\text{Na}^+$ -транспортера

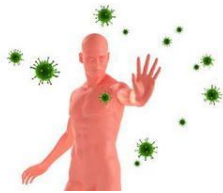


# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



## Иммуномодулирующее действие

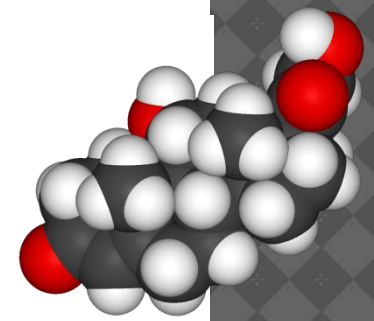
1. **Активация факторов неспецифической защиты** (барьерный иммунитет, нейтрофилы)
2. **Торможение специфического иммунного ответа** (уменьшение антител и лимфоцитов)



## Торможение энергетически затратных процессов

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

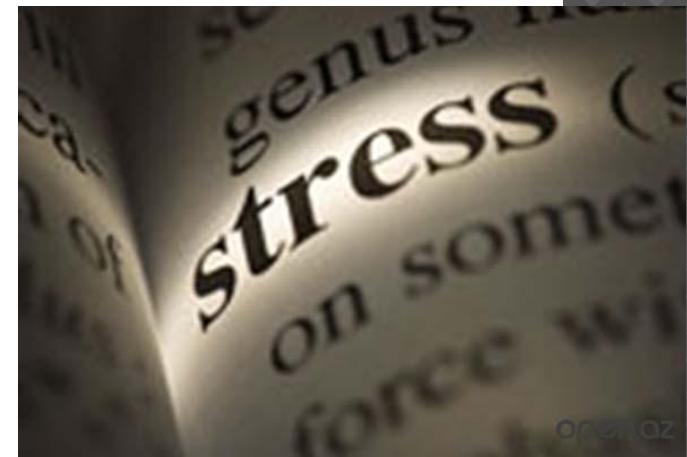
# КОРТИЗОЛ ФУНКЦИИ



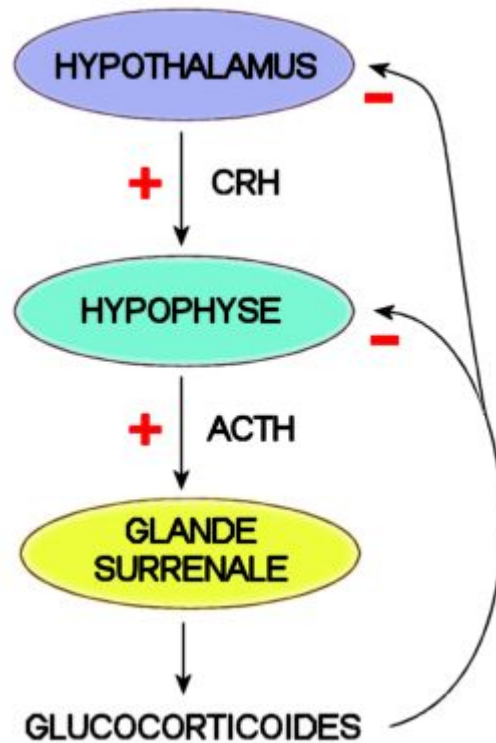
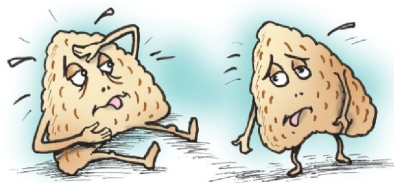
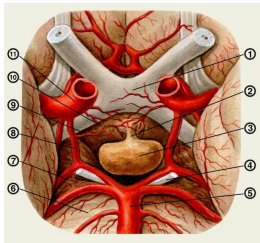
кортизола - стресс

**Увеличение активности симпатической НС**

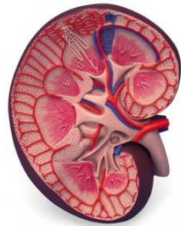
1. повышение АД, тахикардия
2. повышение моторики ЖКТ
3. Периферические вазоспазм
4. Неспецифическая активация НС



# 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

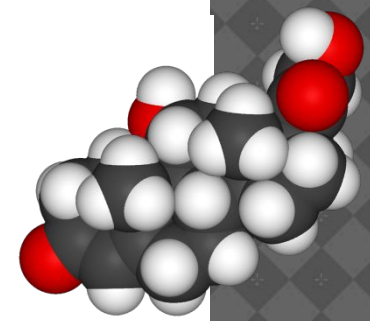
↑ АД

↑ Na

↓ ОСМОТИЧНОСТЬ



# МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ



## Стимуляторы

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

## Физиологические эффекты

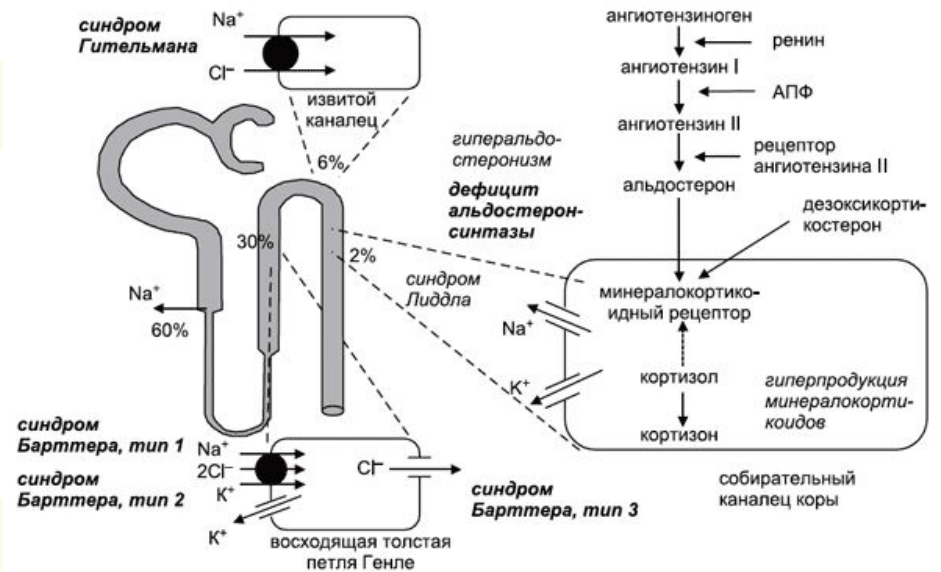
1. Поддержание АД
2. Ионный баланс

## Активация $K$ - $Na$ -транспортера



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

## Альдостерон



# ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ



Гидрокортизон 5мг



Преднизалон 5мг

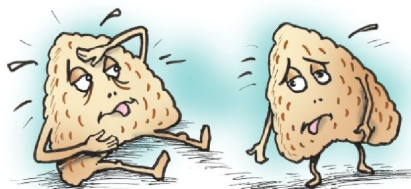
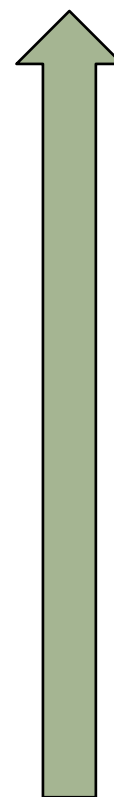


Дексаметазон 0,5 мг

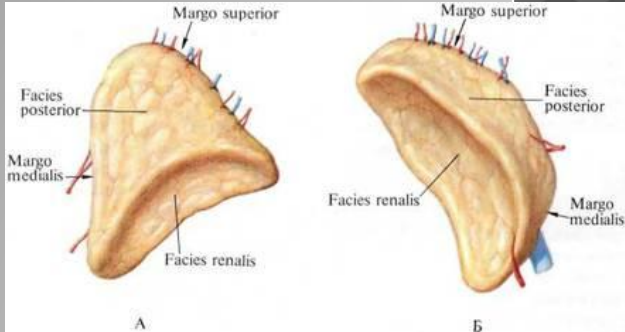


Метилпреднизалон 4мг

*Минералкортикоидный эффект*



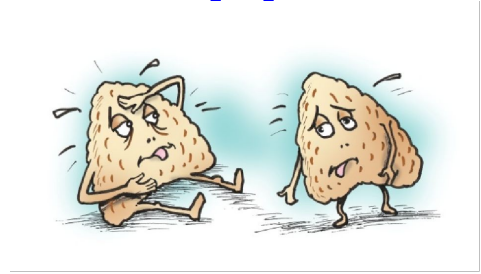




# Надпочечников ая недостаточност

1

# НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



**Первичный АКТГ независимый**

Надпочечники



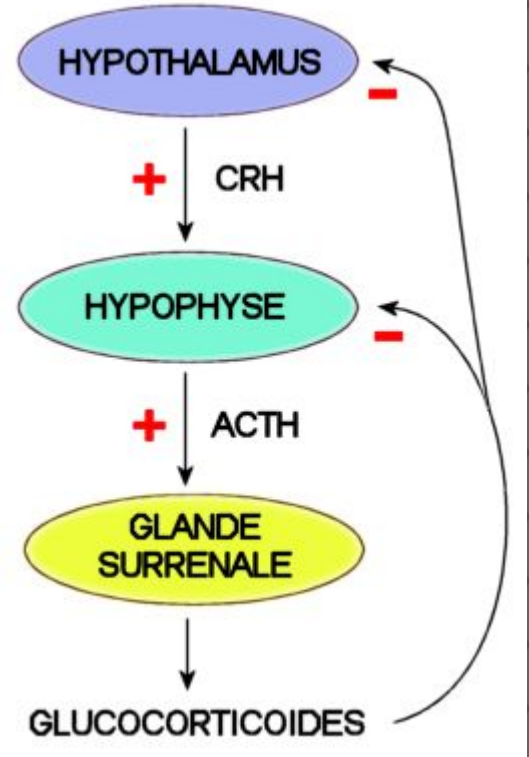
**Вторичный АКТГ зависимый**



Гипофиз

**Третичный КРГ зависимый**

Гипоталамус



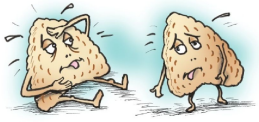
# НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

## 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

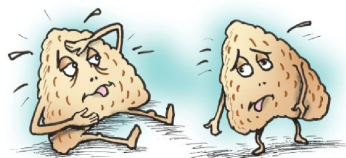


- 1. Энергетический гомеостаз.** Уменьшается глюконеогенез и синтез гликогена в печени. Снижается уровень глюкозы в крови. Уменьшается липолиз и липогенез. В результате у больных слабость, **наклонность к гипогликемии, снижение массы тела.**
- 2. Желудочно-кишечный тракт.** Характерна гипо- или ахлоргидрия, 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 развиваться острая недостаточность коры надпочечников



# НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

## СИМПТОМЫ Недостатка кортизола

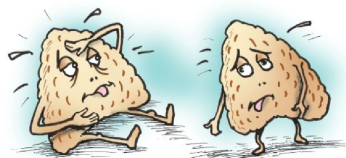


- 1. Желудочно-кишечные:** анорексия, тошнота, рвота, гипохлоргидрия, боли в животе, снижение веса тела.
- 2. Нарушение энергетического метаболизма:** снижение глюконеогенеза, липолиза и липогенеза, гликогенеза. Гипогликемия натощак.
- 3. Психические:** утомляемость, сонливость, апатия, беспокойство, 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.

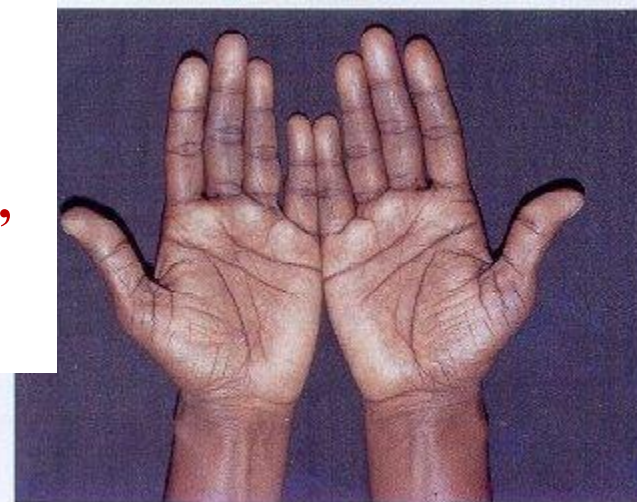


# НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПЕРВИЧНАЯ, АКТГ НЕЗАВИСИМАЯ)

**Клиника**  
**Избыток АКТГ**



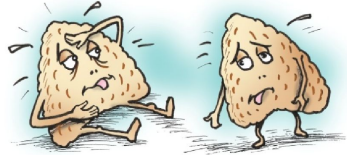
**АКТГ обладает  
меланиностимулирующим действием**  
**Вызывает гиперпигментацию (в местах  
естественной пигментации – половые органы,  
область соска, складки кожи – ладонные,  
паховые, подмышечные)**



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

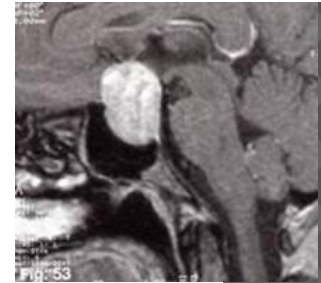
**Дифференциальный диагноз: негроидная  
раса, загар, хронические интоксикации**

# 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

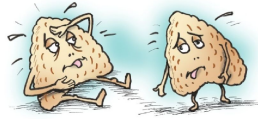
Исследование можно проводить в любое время суток. Внутримышечно или внутривенно вводится 25 ЕД (0,25 мг) синтетического человеческого АКТГ - козинтропин или тетракозакрин. Через 30 или 60 мин исследуется концентрация кортизола в плазме крови. В норме уровень кортизола в крови в ответ на введение козинтропина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

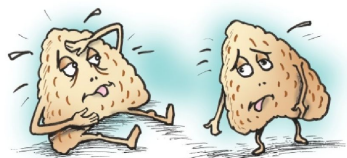
Нормальный ответ

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

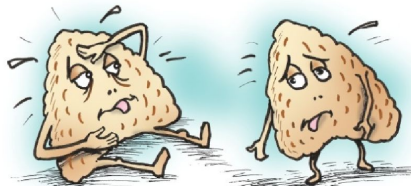
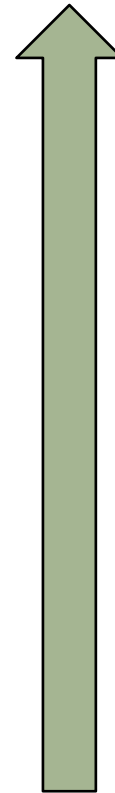


Дексаметазон 0,5 мг



Метилпреднизалон 4мг

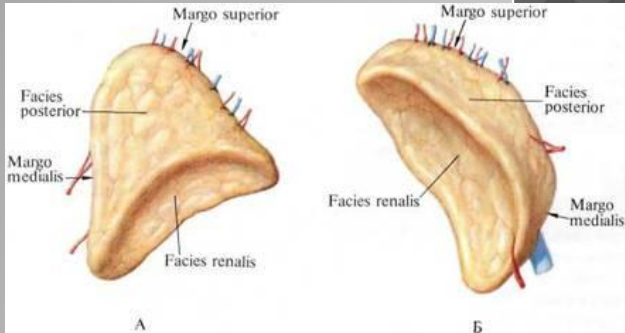
*Минералкортикоидный эффект*



# 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

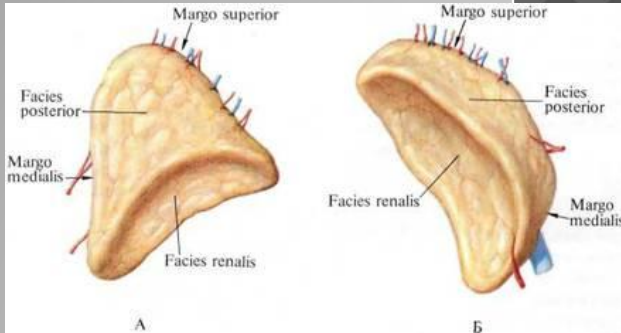
# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- ⦿ 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 гиперкортизолиемией.*



# ГИПЕРКОТИЦИЗМ

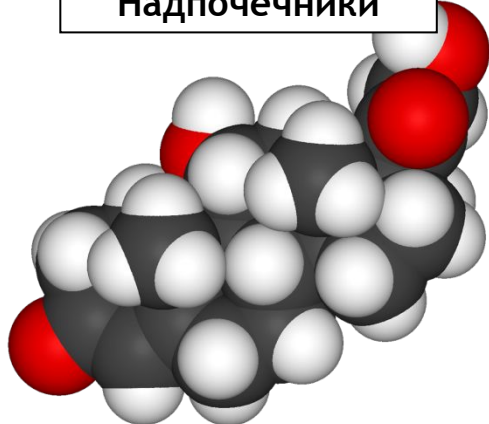


**Ятрогенный**



**Первичный  
АКТГ независимый**

Надпочечники



**Вторичный  
АКТГ зависимый**

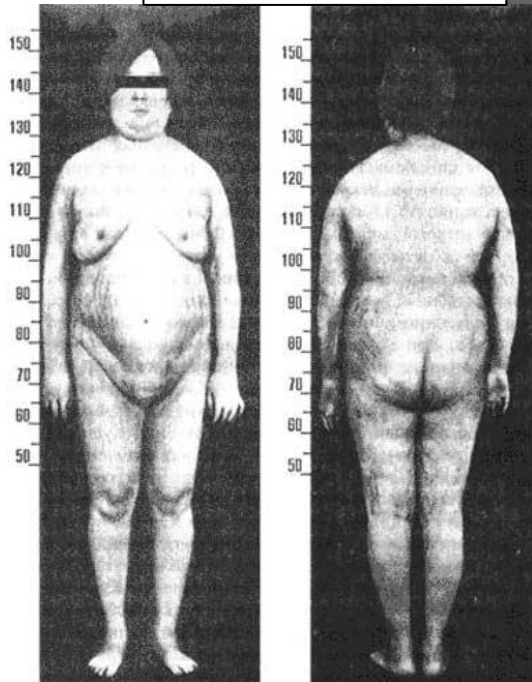


Гипофиз



**Третичный  
КРГ зависимый**

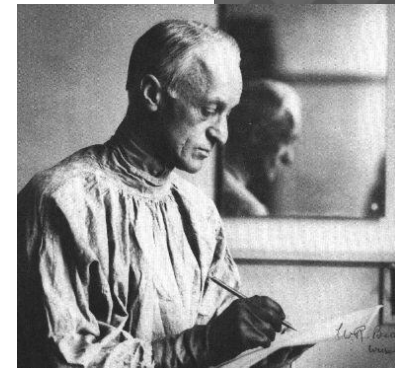
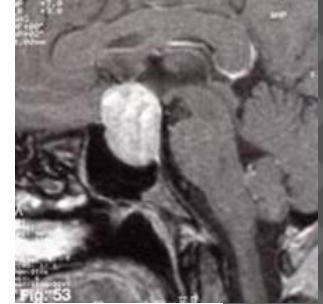
Гипоталамус



# СИНДРОМ КУШИНГА



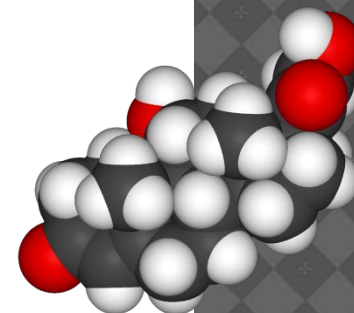
**обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией кортизола опухолью коры надпочечников (аденома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузелковая гиперплазия).**



# СИНДРОМ КУШИНГА

Клиника

Избыток кортизола - катаболизм, стресс



# КОНТРОИНСУЛЯРНЫЕ ГОРМОНЫ



**Глюкагон**

**Кетахоламины**

**Глюкокортикоиды**

**СТГ**

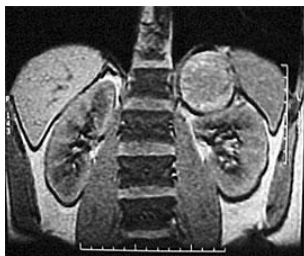
**Тиреодные гормоны**



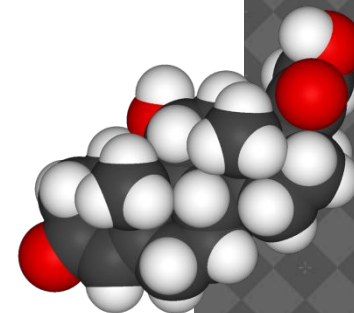
# СИНДРОМ КУШИНГА

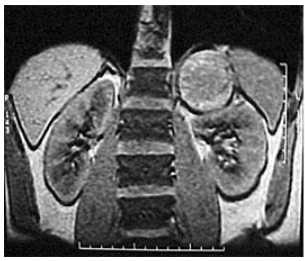
Клиника

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)

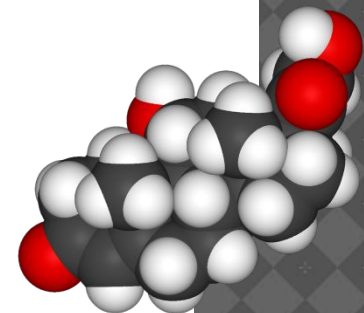




# СИНДРОМ КУШИНГА

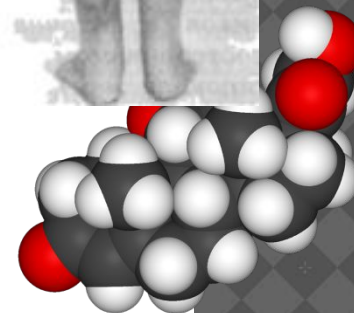
## СИМПТОМЫ Избытка кортизола

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**

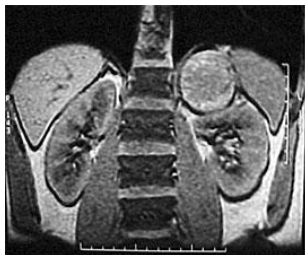




# СИНДРОМ КУШИНГА

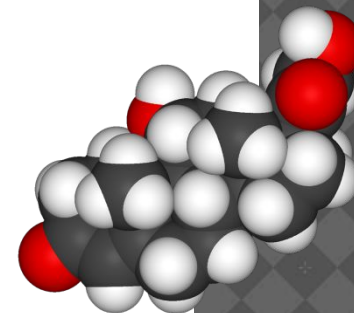


# СИНДРОМ КУШИНГА

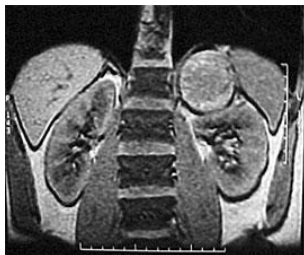


## Лабораторно

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

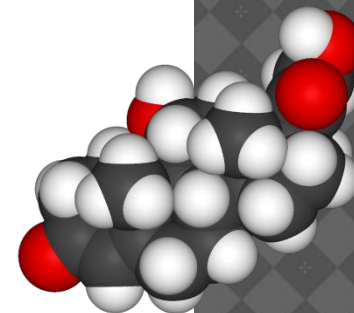


# СИНДРОМ КУШИНГА

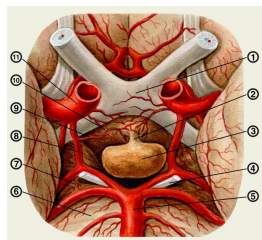


## пробы

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

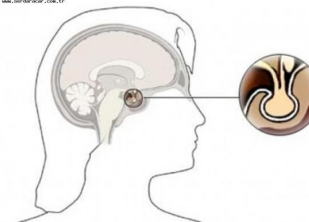
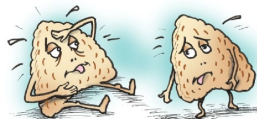
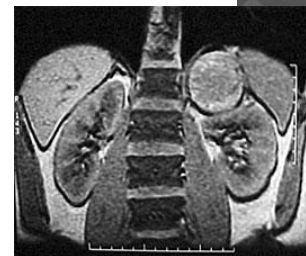
норма

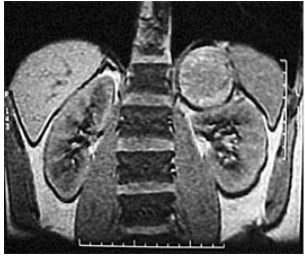
нет подавления

подавление

Синдром Кушинга

Болезнь Кушинга

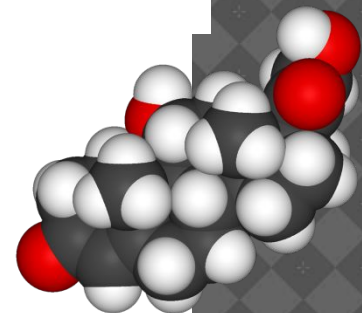




# СИНДРОМ КУШИНГА

## 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

↑ Na

↓ ОСМОТИЧНОСТЬ





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.

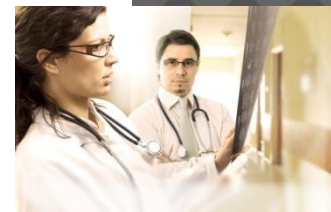
Клетки альдостеромы секретируют альдостерон в ответ на АКТГ, но не на ангиотензин II. Наоборот, при двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников основным регулятором секреции альдостерона является ангиотензин II.

- 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  $\geq 1$  см.
- **Сцинтиграфия надпочечников с  $^{131}\text{I}$ -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**

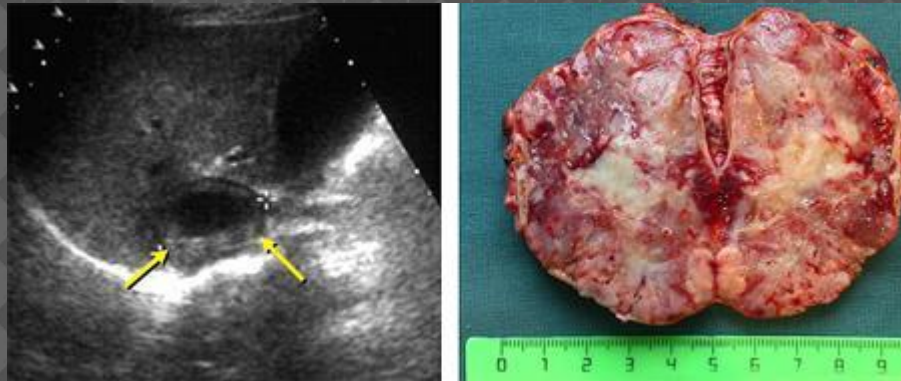


# ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

## 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.

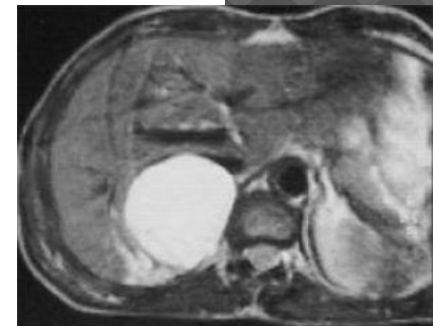
# ФЕОХРОМОЦИТОМА





# ФЕОХРОМОЦИТОМА - ОПУХОЛЬ, СЕКРЕТИРУЮЩАЯ КАТЕХОЛАМИНЫ

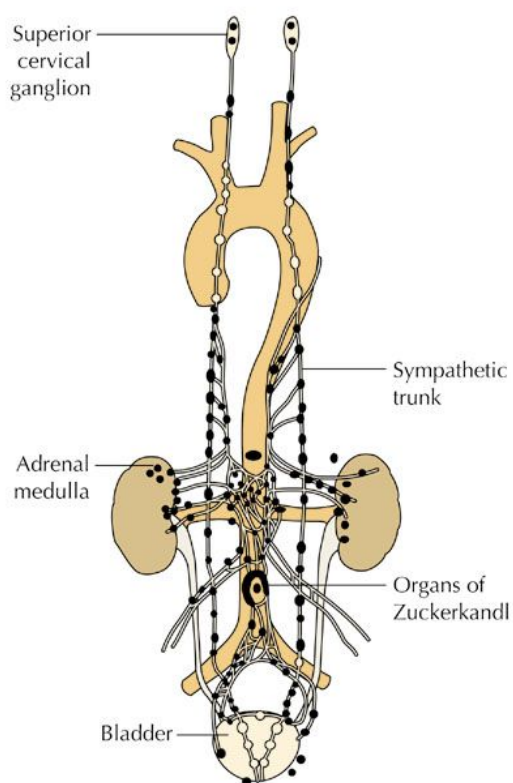
- ⦿ Встречается в 0, 5-1% случаев АГ.
- ⦿ В 50-70% случаев феохромоцитома диагностируется лишь посмертно.
- ⦿ У 5-10% больных феохромоцитома имеет семейный характер. В этих случаях она нередко двусторонняя и может иметь и вненадпочечниковую локализацию.
- ⦿ Она может возникнуть в любом возрасте, но чаще 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)	$\beta$ -1	Увеличивают силу сокращения
	$\beta$ -2	Увеличивают ЧСС
Кровеносные сосуды	$\alpha$	Вазоконстрикция
	$\beta$ -2	Вазодилатация
Почки	$\beta$	Увеличивают секрецию ренина
Панкреас	$\alpha$	Уменьшают секрецию инсулина
	$\beta$	Увеличивают секрецию инсулина
Печень	$\alpha$ , $\beta$	Увеличивают глюкогенолиз
Жировая ткань	$\beta(1,2,3)$	Увеличивают липолиз
Метаболизм в тканях	$\beta$	Увеличивают калоригенез
Потовые железы	$\alpha$	Увеличивают потоотделение
Бронхи и бронхиолы	$\beta$ -2	Стимулируют дилатацию
Матка	$\alpha$	Увеличивают сократимость
	$\beta$ -2	Релаксация
Кишечник и мочевой пузырь	$\beta$ -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

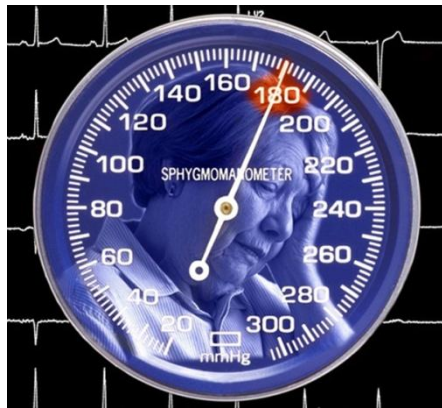
- Головная боль-72-92%
- ⦿ Потливость-60-70%
- ⦿ Сердцебиение-51-73%
- ⦿ Беспокойство, нервозность-40%
- ⦿ Снижение веса-40-70%
- ⦿ Тремор
- ⦿ Бледность
- ⦿ Сердечные и абдоминальные боли-22-50%
- ⦿ Тошнота, рвота-30-40%
- ⦿ Плохое самочувствие-30%
- ⦿ Потливость
- ⦿ Пароксизмальные изменения АД
- ⦿ 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)

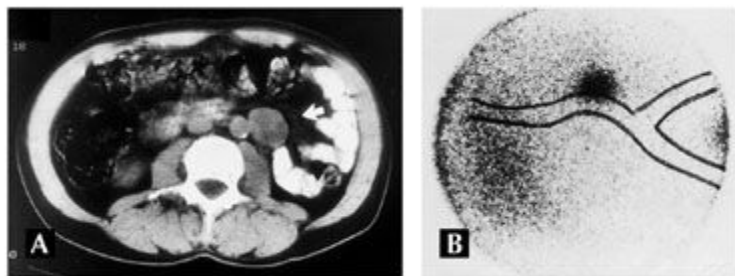
# СОПОСТАВЛЕНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ В НОРМЕ И ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМЕ

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

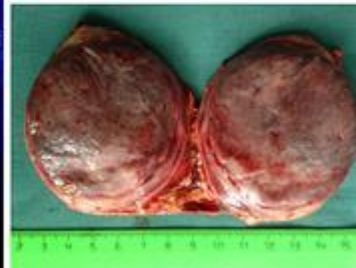
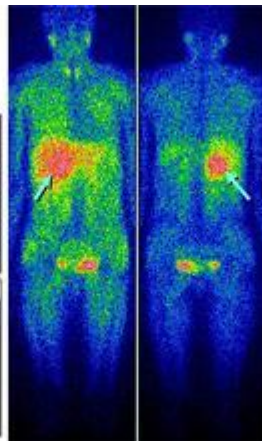
- ⦿ Определение уровня норадреналина и адреналина в крови:
- ⦿ 700-1000 пг/мл (повторить, если в моче повышены)
- ⦿ 1000-2000 пг/мл (тест с клонидином)
- ⦿ >2000 пг/мл - феохромоцитома
- ⦿ КТ, МРТ - чувствительность 77%
- ⦿ Сцинтиграфия с 123-метайодбензил-гуанидином, 111-индий-октреатидом

# 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



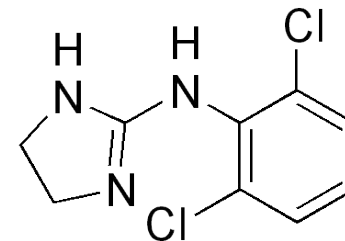


# КЛОНИДИНОВЫЙ ТЕСТ

- 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  $\alpha_2$ -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, магнeзия	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

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

# 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

