



Lecture №3: Diseases of the adrenal glands. Pheochromocytoma. Neuroblastoma.

Lecturer: Aysacheva Maftunabonu
Andijan state medical institute



План лекции

1. Болезни коры надпочечников
2. Надпочечниковая недостаточность
3. Феохромоцитома
4. Нейробластома
5. Врожденная гиперплазия коры надпочечников

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

Классификация

Выделяют 2 вида синдрома Кушинга

- **Эндогенный синдром Кушинга**
 - ✓ Гипофизарный синдром Кушинга
 - ✓ Надпочечниковый синдром Кушинга
 - ✓ Эктопический синдром Кушинга
- **Экзогенный синдром Кушинга**

Гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга)

обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией АКТГ в аденогипофизе. Избыток АКТГ стимулирует продукцию глюкокортикоидов в коре надпочечников, что приводит к гиперкортизолемии. По данным патологоанатомических исследований, источником АКТГ в 90% случаев является микроаденома, в 5—7% случаев — макроаденома, а в остальных случаях обнаруживается гиперплазия кортикотропных клеток. Большинство исследователей считают, что АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза возникают *de novo* в результате спонтанной опухолевой трансформации кортикотропных клеток. Согласно другой точке зрения, гиперплазия и опухолевая трансформация кортикотропных клеток могут быть вызваны гиперсекрецией кортиколиберина в гипоталамусе.

Надпочечниковый синдром Кушинга

Обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией кортизола опухолями коры надпочечников (аденома, рак) или гиперпластической тканью коры надпочечников (узловая, реже — мелкоузелковая гиперплазия). При надпочечниковом синдроме Кушинга уровень АКТГ в плазме понижен.

Эктопический синдром Кушинга

обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией АКТГ негипофизарными злокачественными новообразованиями и характеризуется сильным повышением уровня АКТГ в плазме. В большей части случаев эктопический синдром Кушинга вызван злокачественным новообразованием легких (например, овсяноклеточным раком). На долю гипофизарного, надпочечникового и эктопического синдромов приходится соответственно 68, 17 и 15% всех случаев эндогенного синдрома Кушинга.

Экзогенный синдром Кушинга (его называют также лекарственным, или ятрогенным)

обусловлен длительным лечением глюкокортикоидами или другими стероидами, связывающимися с рецепторами глюкокортикоидов. Экзогенный синдром Кушинга может развиваться и после короткого курса лечения стероидами у больных с нарушениями периферического метаболизма стероидов (например, при гипотиреозе и заболеваниях печени). Отличительная черта экзогенного синдрома Кушинга — снижение уровня кортизола в сыворотке и моче из-за угнетения гипофизарно-надпочечниковой системы. Экзогенный синдром Кушинга встречается гораздо чаще, чем эндогенный: его доля среди всех случаев синдрома Кушинга составляет 60—80%. Диагностика и лечение экзогенного синдрома Кушинга не представляют трудности, поэтому далее в этой главе речь пойдет только об эндогенном синдроме.

Клиническая картина

Главные симптомы:

- 1. Ожирение туловища (имеется у 90% больных).
- 2. Артериальная гипертензия (у 85%). 3. Нарушение толерантности к глюкозе (у 80%).
- 4. Лунообразное лицо, багровый румянец (у 80%).
- 5. Стрии красно-фиолетового цвета на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 65%).
- 6. Вирилизация (у 65%).
- 7. Нарушения менструального цикла (у 60%).
- 8. Гипотрофия мышц конечностей и живота (у 60%).
- 9. Петехии, кровоподтеки (у 40%).
- 10. Остеопороз (у 40%).



Другие симптомы:

- изменения психики,
- гиперпигментация кожи,
- угри,
- гипокалиемический алкалоз.

Диагностика.

- При подозрении на эндогенный синдром Кушинга обследование включает три этапа: выявление гиперкортизолемии, дифференциальную диагностику вариантов синдрома и установление локализации основного патологического процесса. На каждом этапе могут быть использованы разные пробы, однако ни одна из них в отдельности не позволяет точно диагностировать болезнь. Окончательный диагноз устанавливают по результатам нескольких разных проб.

Выявление гиперкортизолемии

Короткая проба с дексаметазоном

Методика. Пробу можно проводить амбулаторно. В 23:00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующее утро в 8:00 определяют концентрацию кортизола в сыворотке.

Оценка результата. Концентрация кортизола > 10 мкг% свидетельствует о гиперкортизолемии; концентрация < 5 мкг% позволяет исключить гиперкортизолемию. Ложноположительные результаты встречаются при активации коры надпочечников, обусловленной депрессией, алкоголизмом или стрессом. Ложноотрицательные результаты встречаются у больных с нарушениями метаболизма дексаметазона (например, на фоне приема противосудорожных средств, ускоряющих распад дексаметазона).

Экскреция кортикостероидов с мочой.

- Высокий уровень кортикостероидов в моче подтверждает диагноз синдрома Кушинга. Для анализа используют суточную мочу; полноту ее сбора контролируют по общему объему и по содержанию креатинина.
- 17-ГКС в моче.
- Уровень свободного кортизола в моче

17-ГКС в моче.

- 17-ГКС — это любые стероиды, содержащие альфаОН-группу при С-17, в том числе кортизол и его предшественники. Содержание 17-ГКС в суточной моче повышено у 76—89% больных с синдромом Кушинга. Диагностическая ценность этого показателя ограничена, поскольку экскреция 17-ГКС зависит от веса и не вполне соответствует продукции кортизола. Тем не менее уровень 17-ГКС в моче определяют при проведении проб с дексаметазоном.

Уровень свободного кортизола в моче

- Точно соответствует содержанию свободного (не связанного с белками-переносчиками) кортизола в сыворотке и является самым надежным и ценным показателем скорости секреции этого гормона. Поскольку определяют именно кортизол, а не его метаболиты, суточные колебания экскреции метаболитов кортизола не влияют на результаты анализа. Уровень свободного кортизола в моче повышен примерно у 95% больных с синдромом Кушинга. Если за сутки экскретируется > 250 мкг кортизола, диагноз синдрома Кушинга не вызывает сомнений.

Суточный ритм секреции кортизола.

У здоровых людей содержание кортизола в сыворотке максимально в 6:00—8:00 (5—25 мкг%), постепенно снижается в течение дня и в 22:00—24:00 становится в 2—5 раз ниже утреннего уровня (0—10 мкг%). Почти у всех больных с синдромом Кушинга уже на самых ранних стадиях заболевания этот ритм нарушен.

Методика.

Секреция кортизола имеет импульсный характер, поэтому между 6:00 и 8:00 и между 22:00 и 24:00 берут многократные пробы с интервалами 30 мин. Кровь лучше брать с помощью постоянного венозного катетера. За 30 мин до взятия первой пробы нужно установить катетер и уложить больного на спину; во время исследования больной также должен лежать на спине.

Оценка результатов.

- В норме средний уровень кортизола между 6:00 и 8:00 не менее чем на 50% превышает средний уровень между 22:00 и 24:00, причем это различие статистически достоверно. Проба весьма чувствительна: она выявляет даже незначительные нарушения ритма секреции кортизола у больных с легкой и умеренной гиперкортизолемией (когда уровень свободного кортизола в моче не превышает нормы) и позволяет отличить синдром Кушинга от состояний, сопровождающихся активацией коры надпочечников (при которых сохраняется нормальный суточный ритм секреции кортизола).

Дифференциальная диагностика

Длинная проба с дексаметазоном. Длительный прием дексаметазона при гипофизарном (но не при надпочечниковом или эктопическом) синдроме Кушинга должен снижать содержание кортизола в моче или сыворотке более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. С помощью этой пробы примерно в 85% случаев удастся отличить гипофизарный синдром Кушинга от других его разновидностей.

Дифференциальная диагностика

Длинная проба с дексаметазоном.

Длительный прием дексаметазона при гипофизарном (но не при надпочечниковом или эктопическом) синдроме Кушинга должен снижать содержание кортизола в моче или сыворотке более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. С помощью этой пробы примерно в 85% случаев удастся отличить гипофизарный синдром Кушинга от других его разновидностей.

Методика. 1-е сутки: собирают суточную мочу для определения исходного уровня 17-ГКС. 2-е и 3-и сутки: каждые 6 ч больной принимает по 2 мг дексаметазона внутрь. Собирают суточную мочу для определения 17-ГКС.

Оценка результатов

- 1) Снижение уровня 17-ГКС в моче на 3-и сутки более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем указывает на гипофизарный синдром Кушинга. В противном случае можно заподозрить надпочечниковый или эктопический синдром Кушинга.
- 2) Исключения: а) Эктопический синдром Кушинга, обусловленный АКТГ-секретирующим раком легкого (дексаметазон подавляет секрецию АКТГ клетками этой опухоли, поэтому уровень 17-ГКС в моче снижается).
- б) Парадоксальное повышение уровня 17-ГКС (наблюдается у 10— 15% больных с гипофизарным синдромом Кушинга).

Уровень АКТГ в плазме

Базальный уровень АКТГ.

Современные методы РИА, иммунорадиометрического анализа и ИФА позволяют точно определять базальную концентрацию АКТГ в плазме и упрощают дифференциальную диагностику синдрома Кушинга. Определение АКТГ, особенно в сочетании со стимуляцией кортикорелином и отбором крови из нижних каменистых синусов, дает лучшие результаты, чем длинная проба с дексаметазоном. Так, если у больного с гиперкортизолемией обнаружено хотя бы минимальное количество (базальный уровень) АКТГ, следует диагностировать эктопический или гипофизарный синдром Кушинга (АКТГ-зависимые варианты синдрома).

Стимуляционная проба с кортиколиберином.

Кортиколиберин избирательно стимулирует секрецию АКТГ в кортикотропных клетках. При гипофизарном синдроме Кушинга быстрое в/в введение кортикорелина трифлутата в дозе 1 мкг/кг повышает уровни АКТГ и кортизола почти на 90%. У больных с эктопическим и надпочечниковым синдромом секреторной реакции на кортиколиберин нет. Проба с кортиколиберином позволяет отличить АКТГ-зависимые варианты синдрома Кушинга от АКТГ-независимого варианта, но не всегда позволяет дифференцировать гипофизарный и эктопический синдромы, поскольку у некоторых больных с гипофизарным синдромом реакция на кортиколиберин отсутствует. В таких случаях для установления источника АКТГ требуются более точные методы, например — взятие крови из нижних каменистых синусов путем их катетеризации.

Пробы крови из нижних каменистых синусов.

Для решения вопроса о центральной или эктопической локализации источника АКТГ определяют концентрации АКТГ в плазме из нижних каменистых синусов (места венозного дренажа гипофиза) и в плазме из периферической вены и вычисляют отношение этих концентраций. У здоровых людей это отношение равно 20, у больных с гипофизарным синдромом Кушинга > 2 , а при эктопическом синдроме Кушинга ≤ 2 . Через 3 мин после в/в введения кортикорелина трифлутата это отношение у больных с гипофизарным синдромом возрастает до 3,3 и более, а при эктопическом синдроме не превышает 2.

Лечение

Гипофизарный синдром Кушинга.

В большей части случаев метод выбора — селективная трансфеноидальная аденомэктомия или гипофизэктомия. Селективное удаление микроаденом гипофиза приводит к ремиссии болезни в 85% случаев (до 93% при изолированных опухолях и менее 50% при их инвазивном росте). Взятие крови из левого и правого нижнего каменистого синуса позволяет установить, в какой половине гипофиза локализуется микроаденома, и в отдельных случаях выполнить гемигипофизэктомию. Смертность при гипофизэктомии и гемигипофизэктомии невысока, а осложнения (преходящий несахарный диабет, истечение СМЖ из носа, кровотечение) наблюдаются примерно у 5% больных. Рецидивы гиперкортизолемии после гипофизэктомии наблюдаются редко (в 5% случаев).

это лечение особенно эффективно у молодых. Гиперкортизолемиа полностью исчезает через 12—18 мес после облучения; для предупреждения рецидива опухоли и для лечения проявлений гиперкортизолемиа назначают митотан внутрь в дозе 3 г/сут. Таким способом удается излечивать примерно 85% больных. Частота ремиссии после облучения у взрослых больных составляет только 20%, а у детей достигает 70—80%. После облучения протонами или альфа-частицами ремиссия наступает быстрее и наблюдается у большего числа больных.

Надпочечниковый синдром Кушинга

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

Рак надпочечников.

Метод выбора — хирургическое вмешательство. Лучше использовать чрезбрюшинный доступ, поскольку он позволяет оценить широту распространения опухоли и удалить пораженные органы. Если опухоль удалена не полностью или признана неоперабельной, можно назначить митотан внутрь. Начинают с 250 мг 4 раза в сутки; увеличивают дозу до порога переносимости (24 г/сут). У 80% больных возникают тяжелые желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, понос). Поскольку митотан жирорастворим, нередко наблюдаются неврологические нарушения (сонливость, дурнота, головокружение).

- Возможно развитие надпочечниковой недостаточности, поэтому за больными, получающими митотан, необходимо постоянно наблюдать (определять уровни кортизола в сыворотке, свободного кортизола в моче). Иногда локализацию и скорость роста опухоли удается оценить с помощью МРТ (путем анализа T2-взвешенных томограмм); результаты этого исследования имеют прогностическое значение.

Эктопический синдром Кушинга

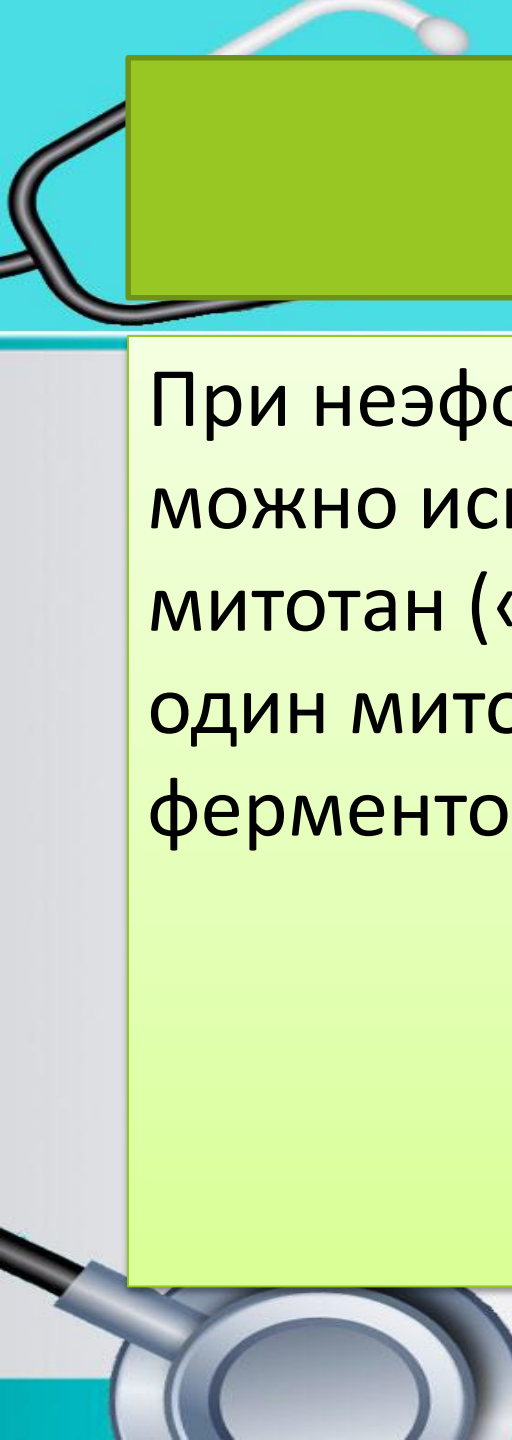
Хирургическое вмешательство.

Удаление АКТГ-секретирующей опухоли — предпочтительное лечение, но операция далеко не всегда выполнима (например, при мелкоклеточном раке легкого). В тех случаях, когда опухоль выявляют на неоперабельной стадии (как это бывает при некоторых формах медуллярного рака щитовидной железы), можно прибегнуть к адреналэктомии.


Ингибиторы ферментов стероидогенеза позволяют снизить уровень кортизола при эктопическом синдроме Кушинга.

Метирапон, ингибитор 11бета-гидроксилазы, в дозе 250—500 мг 3 раза в сутки эффективно снижает уровень кортизола. Однако прием метирапона может привести к артериальной гипертензии и гипокалиемии, поскольку метирапон вызывает накопление 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью.

- Можно использовать также аминоглутетимид, блокирующий превращение холестерина в прегненолон. Начальная доза составляет 250 мг 4 раза в сутки внутрь; ее повышают до 2 г/сут. Из-за опасности развития надпочечниковой недостаточности необходимо периодически определять уровни кортизола в сыворотке и свободного кортизола в моче. Аминоглутетимид ускоряет метаболизм дексаметазона и может вызвать гипоальдостеронизм.

A decorative graphic of a stethoscope is positioned on the left side of the slide, with its chest piece at the bottom and its earpieces at the top.

При неэффективности метирапона или аминоглутетимида можно использовать адренолитические средства, такие, как митотан («медикаментозная адреналэктомия»). Назначают один митотан либо митотан в сочетании с ингибиторами ферментов синтеза кортизола.



При выборе средств, подавляющих функцию коры надпочечников, предпочтение следует отдавать кетоконазолу, поскольку этот препарат дает мало побочных эффектов. Кетоконазол блокирует стероидогенез на нескольких уровнях; наибольшее значение имеет подавление активности 20,22-десмолазы, катализирующей превращение холестерина в прегненолон. Кетоконазол назначают внутрь в дозах от 400 до 2000 мг/сут. Препарат гепатотоксичен, поэтому необходимо следить за активностью печеночных ферментов. С помощью кетоконазола у больных удается годами поддерживать нормальный уровень кортизола. Поскольку кетоконазол блокирует ранние этапы биосинтеза кортикостероидов, промежуточные токсичные метаболиты не накапливаются. Кетоконазол можно сочетать с другими препаратами (метирапоном, аминоглутетимидом).

Надпочечниковая недостаточность

Под этим названием объединяют болезни, вызванные гипофункцией коры надпочечников. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности обусловлены дефицитом глюкокортикоидов и (реже) дефицитом минералокортикоидов.

Этиология

- Первичная надпочечниковая недостаточность
- Вторичная надпочечниковая недостаточность
- Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Классификация

Надпочечниковая недостаточность может быть острой и хронической. Причины острой надпочечниковой недостаточности: быстрое разрушение коры надпочечников 119 (например, при двустороннем кровоизлиянии в надпочечники), повреждение надпочечников при травме или хирургическом вмешательстве.



Хроническая надпочечниковая недостаточность

Хроническая надпочечниковая недостаточность может быть первичной и вторичной; клиническая картина в этих случаях несколько различается. В последнее время самой распространенной причиной первичной надпочечниковой недостаточности является аутоиммунное поражение коры надпочечников (примерно 80% случаев). Аутоиммунное поражение надпочечников может сопровождаться другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями, например инсулинозависимым сахарным диабетом и гипотиреозом, а иногда и гипогонадизмом, гипопаратиреозом и аутоиммунным гастритом (аутоиммунный полигландулярный синдром типа I).

Клиническая картина

Общие для первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловлены в первую очередь дефицитом глюкокортикоидов и включают утомляемость, слабость, гипогликемию, потерю веса и желудочно-кишечные нарушения. При первичной надпочечниковой недостаточности поражаются и клетки клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующие минералокортикоиды, что приводит к гипоальдостеронизму. Симптомы гипоальдостеронизма: потеря натрия, повышенное потребление соли, гиповолемия, артериальная гипотония, гиперкалиемия, легкий метаболический ацидоз. Поскольку при первичной надпочечниковой недостаточности гипофиз не повреждается, дефицит кортизола вызывает компенсаторное повышение секреции АКТГ и МСГ, что приводит к гиперпигментации кожи и слизистых.

Гипоадреналовый криз

Тяжелые инфекции, прием метирапона, травма или хирургическое вмешательство у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут спровоцировать гипоадреналовый криз.

. Клиническая картина.

- Высокая лихорадка, дегидратация, тошнота, рвота и падение АД, которое быстро приводит к обмороку. При дефиците минералокортикоидов наблюдаются гиперкалиемия и гипонатриемия. Дегидратация приводит к повышению АМК и (не всегда) к гиперкальциемии. Гипоадреналовый криз может быть вызван двусторонним кровоизлиянием в надпочечники, например при передозировке гепарина.

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность.

Длительное лечение глюкокортикоидами угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Устойчивость этой системы к экзогенным глюкокортикоидам у разных больных неодинакова. Обычные симптомы угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после отмены глюкокортикоидной терапии: слабость, утомляемость, депрессия, артериальная гипотония. При тяжелом стрессе, если вовремя не увеличить дозу глюкокортикоидов, у больного может развиваться гипoadреналовый криз. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы иногда проявляется резкой слабостью во время или после незначительных стрессов или недомоганий, например при респираторных заболеваниях.

Клинические симптомы могут отсутствовать, и только биохимические сдвиги (например, сниженная секреция кортизола в пробах с АКТГ) свидетельствуют о недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Ятрогенную надпочечниковую недостаточность следует заподозрить в следующих случаях:

- У любого больного, получавшего преднизон в дозе 15—30 мг/сут на протяжении 3—4 нед. У таких больных после отмены глюкокортикоидной терапии угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 8—12 мес.
- У любого больного, получавшего преднизон в дозе 12,5 мг/сут на протяжении 4 нед. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может сохраняться в течение 1—4 мес.
- У любого больного с синдромом Кушинга после удаления аденомы или злокачественного новообразования надпочечника.
- У любого больного со снижением секреции кортизола в ответ на АКТГ, получающего глюкокортикоиды (независимо от дозы и продолжительности глюкокортикоидной терапии).

Лабораторная диагностика


- Короткая проба с АКТГ. Используют синтетический аналог АКТГ — тетракозактид — мощный и быстродействующий стимулятор секреции кортизола и альдостерона. Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно, причем ни время суток, ни прием пищи не влияют на точность результатов.

Методика

- Берут кровь для определения базальных уровней кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.
- б. В/в или в/м вводят 0,25 мг тетракозактида. Для в/в введения тетракозактид разводят в 2—5 мл физиологического раствора; продолжительность инфузии — 2 мин.
- в. Через 30 и 60 мин после введения тетракозактида берут кровь для определения уровней кортизола (и при необходимости — альдостерона и АКТГ).

Оценка результатов.

В норме уровень кортизола после введения тетракозактида повышается не менее чем на 10 мкг%. Если базальная концентрация кортизола превышала 20 мкг%, результаты пробы недостоверны. Нормальная секреторная реакция позволяет с уверенностью исключить первичную надпочечниковую недостаточность. У больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью реакция на тетракозактид обычно снижена, но иногда бывает нормальной. Первичную надпочечниковую недостаточность можно отличить от вторичной, измерив базальный уровень АКТГ и уровень альдостерона до и после введения тетракозактида.

- 
- При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень АКТГ повышен (обычно > 250 пг/мл), тогда как при вторичной он снижен или находится в пределах нормы. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен, а после введения тетракозактида секреция альдостерона не усиливается. При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона в пределах нормы или снижен, но через 30 мин после введения тетракозактида концентрация альдостерона возрастает не менее чем на 111 пмоль/л.

Короткая проба с метирапоном

- Метирапон дают внутрь в 24:00. При весе < 70 кг доза метирапона составляет 2 г, при весе 70—90 кг — 2,5 г, при весе > 90 кг — 3 г. Препарат принимают с едой, чтобы уменьшить тошноту.
- На следующее утро в 8:00 определяют содержание кортизола и 11- дезоксикортизола в сыворотке.

Оценка результатов.

В норме концентрация 11-дезоксикортизола после введения метирапона должна превышать 7,5 мкг%. При первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация 11-дезоксикортизола не достигает 5 мкг%. Метирапоновая блокада считается полной при концентрации кортизола < 5 мкг%. Если у больного с почти нормальной реакцией на АКТГ уровень 11- дезоксикортизола после введения метирапона < 5 мкг%, диагностируют вторичную надпочечниковую недостаточность.

При обследовании больных, получающих фенитоин, дозу метирапона увеличивают, так как фенитоин ускоряет его выведение почками. Короткая проба с метирапоном проще и безопаснее длинной пробы с многократным приемом препарата (см. приложение А, п. XIV.Б). Однако и при проведении короткой пробы необходимо соблюдать осторожность, особенно при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность, поскольку есть угроза гипoadреналового криза. Перед назначением проб с метирапоном нужно убедиться в том, что клетки коры надпочечников реагируют на АКТГ (провести пробу с АКТГ). Если реакция на АКТГ резко ослаблена, пробы с метирапоном нецелесообразны.

Лечение

Хроническая надпочечниковая недостаточность

При первичной надпочечниковой недостаточности необходима заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Некоторым больным с гипогонадизмом требуется заместительная терапия половыми гормонами

Заместительная глюкокортикоидная терапия.

Назначают преднизон внутрь в дробных дозах: 5 мг утром и 2,5 мг вечером. Такое лечение покрывает потребность в глюкокортикоидах у больных любого роста и веса. Следует учитывать, однако, что уровень секреции кортизола прямо пропорционален площади поверхности тела и повышается при физической нагрузке, а при ожирении обмен кортизола ускоряется. Поэтому при ожирении или больших физических нагрузках могут потребоваться большие дозы преднизона. Увеличивать дозы приходится и в тех случаях, когда больные одновременно получают лекарственные средства, ускоряющие обмен кортикостероидов (например, барбитураты, фенитоин, рифампицин).

Заместительная минералокортикоидная терапия

Также необходима при первичной надпочечниковой недостаточности. Назначают синтетический минералокортикоид флудрокортизон внутрь в дозе 0,05—0,3 мг 1 раз в сутки. После восстановления ОЦК и устранения гипонатриемии можно начать прием флудрокортизона по 0,1 мг/сут при неограниченном потреблении соли. Если имеется стойкая артериальная гипотония в положении лежа или ортостатическая гипотония либо стойкая гиперкалиемия, дозу флудрокортизона увеличивают. Наоборот, артериальная гипертензия, гипокалиемия и отеки — показания для уменьшения дозы. Дозу флудрокортизона изменяют постепенно (на 0,05 мг/сут).

Обучение больных.

Прежде всего больного предупреждают о том, что при сопутствующих заболеваниях необходимо корректировать дозы глюкокортикоидов. Больной должен всегда носить жетон или браслет с надписью «надпочечниковая недостаточность» и с указанием потребности в глюкокортикоидах. Для длительных поездок рекомендуют иметь с собой флаконы с кортизона ацетатом для в/м инъекций, а также ампулы с гидрокортизоном (100 мг) для в/в введения (на случай оказания неотложной помощи медицинскими работниками).

Вторичная надпочечниковая недостаточность. При вторичной надпочечниковой недостаточности лечение минералокортикоидами не требуется. При сопутствующем дефиците ЛГ и ФСГ может возникнуть необходимость в заместительной терапии половыми гормонами.


Гипоадреналовый криз

- 1. Гидрокортизон в дозе 100 мг в/в струйно.
- 2. Инфузионная терапия (0,9% NaCl и 5% глюкоза в/в).
- 3. Инфузия гидрокортизона в течение 24 ч со скоростью 100 мг за 8 ч.
- 4. Когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают (на треть в сутки). Когда доза гидрокортизона станет ниже 100 мг/сут, добавляют флудрокортизон (0,1 мг/сут). Обычно для достижения поддерживающей дозы гидрокортизона требуется 5 дней.

Ятрогенная надпочечниковая недостаточность

Прием глюкокортикоидов через день.


На начальном этапе лечения глюкокортикоиды принимают каждый день. Желателен однократный прием всей суточной дозы в ранние утренние часы, что наиболее соответствует биоритму секреции эндогенного кортизола. Чтобы предупредить осложнения, используют глюкокортикоиды короткого действия (гидрокортизон, преднизон), а не длительно действующие препараты (дексаметазон, беклометазон). Интервал между приемами короткодействующих препаратов достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Затем постепенно переходят с однократного ежедневного приема глюкокортикоидов на однократный прием через день.



Первый вариант смены режима лечения: больного одномоментно переводят на прием глюкокортикоидов через день; суточную дозу глюкокортикоидов при этом удваивают (например, преднизон по 50—100 мг в ранние утренние часы через день). Второй вариант: по 5 мг из ежедневной дозы преднизона переносят на следующий день. Когда доза, приходящаяся на «разгрузочный» день, снизится до 5 мг, ее продолжают уменьшать со скоростью 1 мг/сут.

Снижение дозы глюкокортикоидов.

Как только доза преднизона снизится до 5 мг/сут, переходят на гидрокортизон по 20—25 мг каждое утро. Поскольку гидрокортизон быстро выводится из крови, интервал между приемами препарата достаточен для частичного восстановления функции гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы. Ежемесячно определяют уровень кортизола в сыворотке в 8:00. Уровень кортизола < 10 мкг% свидетельствует о том, что функция гипоталамогипофизарно-надпочечниковой системы еще не восстановилась. Когда уровень кортизола в 8:00 превысит 10 мкг%, гидрокортизон можно отменить.



Для детальной оценки функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят пробу с АКТГ. Повышение концентрации кортизола в сыворотке более чем на 6 мкг% или максимальная концентрация кортизола > 20 мкг% указывают на полное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если уровень кортизола в 8:00 > 10 мкг%, но реакция на АКТГ снижена, то при тяжелых сопутствующих заболеваниях могут вновь потребоваться экзогенные глюкокортикоиды. Эта потребность будет сохраняться до тех пор, пока секреторная реакция надпочечников на АКТГ не нормализуется.

Феохромоцитома

Чаще всего наблюдаются артериальная гипертензия или гипертонические кризы, головная боль, сердцебиение и потливость. Поскольку симптомы определяются эффектами секретируемых веществ, заболевание может иметь крайне разнообразные проявления.

Приступы (катехоламиновые кризы).

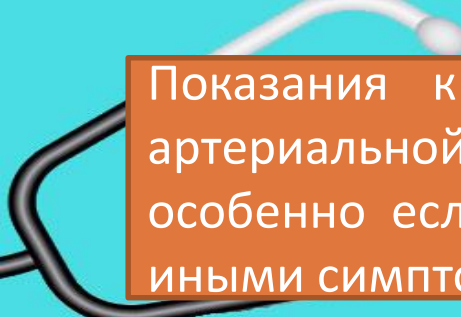
Приступы могут быть редкими (раз в несколько месяцев) или очень частыми (до 24—30 раз в сутки). Примерно у 75% больных приступы случаются не реже одного раза в неделю. Со временем приступы случаются все чаще, но тяжесть их не увеличивается. Продолжительность приступа обычно менее 1 ч, но некоторые приступы 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.

Артериальная гипертония.

Почти у 50% больных с феохромоцитомой имеется артериальная гипертония, а у 40—50% наблюдаются гипертонические кризы. Нормальное АД не характерно для катехоламинсекретирующих феохромоцитом и свидетельствует скорее о дофаминсекретирующей семейной опухоли. Если феохромоцитома секретирует преимущественно адреналин, артериальная гипертония может сменяться периодами артериальной гипотонии с обмороками (по-видимому, выбросы больших количеств адреналина вызывают гиперактивацию бетаадренорецепторов и обуславливают вазодилатацию даже на фоне сокращения внутрисосудистого пространства). Ортостатические изменения АД и ЧСС у нелеченных больных с артериальной гипертонией заставляют заподозрить феохромоцитому. Эти изменения могут быть обусловлены подавлением симпатических рефлексов и уменьшением ОЦК. У больных с феохромоцитомой АД нестабильно, колеблется в широких пределах и плохо контролируется лекарственными средствами. Бетаадреноблокаторы, гидралазин, гуанетидин и ганглиоблокаторы могут вызвать парадоксальное повышение АД.

Физикальное исследование.

Больные с активно секретирующими опухолями обычно худые, возбужденные; АД повышено. У больных имеется чувство жара, хотя кожа лица и груди бледная, а конечности — холодные и влажные. Из-за постоянного спазма сосудов и снижения ОЦК могут наблюдаться ортостатическая гипотония и тахикардия. Пальпация объемного образования, обнаруженного в области шеи или в 137 брюшной полости, может вызвать приступ. У 40% больных с артериальной гипертонией имеется гипертоническая ретинопатия 1-й или 2-й степени, у 53% — 3-й или 4-й степени. После удаления опухоли и нормализации АД состояние глазного дна почти всегда улучшается.




Показания к обследованию. Обследовать необходимо всех больных с тяжелой стойкой артериальной гипертонией и больных с артериальной гипертонией с кризовым течением, особенно если обычное лечение неэффективно. В обследовании также нуждаются больные с иными симптомами феохромоцитомы.

- К другим показаниям относятся:
- А. Любая форма артериальной гипертонии у детей.
- Б. Сахарный диабет или повышенный обмен веществ на фоне артериальной гипертонии.
- В. Наличие МЭН типа IIa или МЭН типа IIb, а также ближайшее родство с такими больными, даже если симптомы феохромоцитомы и нарушения АД отсутствуют.


- Г. Приступы, сопровождающиеся повышением АД во время физической нагрузки, общей анестезии или рентгенологического обследования.
- Д. Повышение АД после назначения бета-адреноблокаторов, гидралазина, гуанетидина или ганглиоблокаторов.
- Е. Изменения ЭКГ или лабораторных показателей, которые можно объяснить повышением уровня катехоламинов в крови.
- Ж. Необъяснимая лихорадка.
- З. Новообразование в области надпочечников, выявленное при рентгенографии, КТ или МРТ.

Лабораторная диагностика. Основным критерий диагноза феохромоцитомы — повышенный уровень катехоламинов в моче или плазме.


Самая надежная и доступная проба — определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина — биологически неактивных продуктов метилирования адреналина и норадреналина) в суточной моче. Более чем у 95% больных с феохромоцитомой уровень метанефринов в моче повышен. Можно определять общую концентрацию метанефринов и в разовой порции мочи; этот анализ особенно информативен, когда исследуют мочу, полученную сразу после приступа. Ложноположительные результаты могут быть получены у больных, принимавших хлорпромазин, бензодиазепины или симпатомиметики.



Для подтверждения диагноза феохромоцитомы у больных с повышенным уровнем метанефринов или ванилилминдальной кислоты (конечный продукт метаболизма адреналина и норадреналина) определяют общую концентрацию свободных катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в моче. Для дифференциальной диагностики целесообразно определять отдельные катехоламины, особенно в тех случаях, когда опухоль секретирует только адреналин или только дофамин.



Определение концентрации ванилилминдальной кислоты в моче — простой и доступный метод, но он наименее надежен, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты. Многие лекарственные средства и пищевые продукты влияют на результат этого анализа.



В последнее время для подтверждения диагноза феохромоцитомы измеряют уровень катехоламинов в плазме. В периферическую вену устанавливают постоянный катетер; перед взятием крови больной должен спокойно лежать на спине не менее 30 мин. Необходимо помнить, что уровень катехоламинов может повышаться и в отсутствие феохромоцитомы при тревожных состояниях, уменьшении ОЦК, ацидозе, артериальной гипотонии, гипоксии, физической нагрузке, курении, почечной недостаточности, повышенном ВЧД, ожирении, а также на фоне лечения леводофой, метилдофой, гистамином, глюкагоном.

Лечение

Самый надежный способ лечения феохромоцитомы — ее удаление. Однако перед операцией необходимо стабилизировать АД; как правило, этого удается достичь за несколько дней. Во многих лечебных учреждениях больным со стабильной гемодинамикой непосредственно перед операцией альфа-адреноблокаторы не назначают. Полная блокада альфа-адренорецепторов противопоказана, поскольку хирург лишается возможности найти опухоль по реакции АД на пальпацию.

Неотложное медикаментозное лечение.

- 1. Постельный режим; изголовье кровати должно быть приподнято.
- 2. Блокада альфа-адренорецепторов (фентоламин в/в; 2—5 мг каждые 5 мин, пока АД не стабилизируется).
- 3. Для снижения АД можно использовать нитропруссид натрия (100 мг в 500 мл 5% глюкозы; скорость инфузии регулируют до достижения эффекта).

- 4. Блокаду бета-адренорецепторов для предупреждения или устранения аритмий можно проводить только на фоне блокады альфа-адренорецепторов. Используют пропранолол (1—2 мг в/в каждые 5—10 мин) или эсмолол (0,5 мг/кг в/в в течение 1 мин, затем инфузия со скоростью 0,1—0,3 мг/кг/мин).
- 5. Если блокада альфа-адренорецепторов оказалась эффективной, может потребоваться восполнение ОЦК. Для определения нужного количества жидкости измеряют ДЗЛА.

Нейробластома, ганглионейробластома и ганглионеврома

- Клиническая картина
- 1. Новообразование в брюшной полости.
- 2. Периорбитальный отек.
- 3. Похудание, анорексия.
- 4. Боли в костях (метастазы).
- 5. Анемия
- 6. Лихорадка.

- 7. Симптомы, обусловленные избытком катехоламинов:
 - а. Покраснение лица.
 - б. Потливость.
 - в. Тахикардия.
 - г. Артериальная гипертензия.
 - д. Головная боль.
 - е. Хронический понос (редко).


Лабораторная диагностика

Диагностика нейробластомы основана прежде всего на определении содержания ванилилминдальной кислоты (конечный продукт тканевого метаболизма адреналина и норадреналина) и гомованилиновой кислоты (конечный продукт метаболизма дофамина) в моче. Обычно при первичном обследовании определяют содержание ванилилминдальной кислоты, однако у 15—20% больных уровень ванилилминдальной кислоты в моче нормален, но повышено содержание гомованилиновой кислоты. Поэтому следует определять оба соединения. Уровень адреналина остается нормальным.

Массовые обследования и профилактика. Проведенные в Японии исследования показали, что выявление нейробластомы на доклинической стадии по данным определения ванилилминдальной или гомованилиновой кислоты в моче у детей 6-месячного возраста и своевременно начатое лечение значительно повышают выживаемость (излечивается до 97% больных).

Методы визуализации

- 1. Экскреторная урография.
- 2. КТ.
- 3. Сцинтиграфия костей или рентгенография скелета.
- 4. Рентгенография грудной клетки.
- 5. Сцинтиграфия печени.
- 6. Ангиография.

- 
- Лечение (зависит от стадии опухоли)
 - 1. Хирургическое вмешательство.
 - 2. Лучевая терапия (^{60}Co).
 - 3. Химиотерапия (циклофосфамид и винкристин).
 - 4. Трансплантация костного мозга.

Ганглионейробластома

Морфология. Эта опухоль содержит как нейробласты, так и ганглиозные клетки на разных стадиях дифференцировки; образуется путем трансформации клеток нейробластомы.

Клиническая картина. Помимо признаков, описанных выше, может наблюдаться хронический понос.

Лабораторная диагностика. Могут обнаруживаться высокие концентрации дофамина, норадреналина, ВИП и простагландинов в сыворотке и моче.

Методы визуализации. На 50% рентгенограмм брюшной полости выявляются паравертебральные кальцификаты; наблюдается также растяжение петель кишечника. При УЗИ и КТ обычно удается выявить новообразование. Таким образом, наличие 145 паравертебральных кальцификатов и растяжения петель кишечника у страдающего хроническим поносом ребенка указывает на присутствие опухоли, секретирующей ВИП. Д. Прогноз. Более благоприятный, чем при нейробластоме.

Ганглионеврома

Морфология. Эта доброкачественная опухоль состоит из зрелых ганглиозных клеток.

Клиническая картина. Помимо признаков, описанных выше, может наблюдаться хронический понос.

Лабораторная диагностика. Могут обнаруживаться высокие концентрации дофамина, норадреналина, ВИП и простагландинов в сыворотке и моче.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Классические формы

- Недостаточность 20,22-десмолазы (врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников)
- Недостаточность 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы
- Недостаточность 17альфа-гидроксилазы
- Недостаточность 21-гидроксилазы (простая вирилизирующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)
- Недостаточность 11бета-гидроксилазы (гипертоническая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников)

Диагностика.

- Короткая проба с АКТГ
- Пробу с ХГ
- Диагноз недостаточности 17альфа-гидроксилазы устанавливают, если уровень 17-ГКС (17альфа-гидроксилированных стероидов) в моче понижен, а их секреция в ответ на АКТГ или ХГ ослаблена или отсутствует. Наблюдаются низкие базальные и стимулированные АКТГ уровни кортизола (< 5 и < 10 мкг% соответственно) и альдостерона (< 111 и < 278 пмоль/л соответственно) и резко повышенные уровни кортикостерона (в 30—100 раз по сравнению с нормой), 11-дезоксикортикостерона (в 10—40 раз), 18-гидроксикортикостерона (в 10 раз) и 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона (в 30—60 раз).

- Диагноз недостаточности 21-гидроксилазы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни 17-гидроксипрогестерона и надпочечниковых андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Для подтверждения диагноза определяют уровень прегнантриола и 17-кетостероидов в моче. При недостаточности 21-гидроксилазы базальный уровень 17-гидроксипрогестерона находится в пределах 10 000—100 000 нг%; после введения тетракозактида он возрастает до 25 000— 100 000 нг% и выше.

- Диагноз недостаточности 11бета-гидроксилазы устанавливают, если базальные и стимулированные АКТГ уровни 11-дезоксикортизола, 11- дезоксикортикостерона и андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Для подтверждения диагноза определяют уровень тетрагидро-11-дезоксикортизола, тетрагидро-11- дезоксикортикостерона и 17-кетостероидов в моче

Лечение

- Глюкокортикоиды. Применяют гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизон или преднизолон, дексаметазон или их комбинации; используют разные схемы введения этих препаратов. Спорным остается вопрос о том, какая схема лечения предпочтительнее: назначение двух-трех равных доз в сутки или назначение общей дозы утром или во второй половине дня. Потребность в глюкокортикоидах обычно эквивалентна дозе гидрокортизона 10—15 мг/м² /сут. При формах, сопровождающихся избыточной секрецией андрогенов или минералокортикоидов, следует использовать минимальные дозы глюкокортикоидов, в достаточной степени подавляющие продукцию этих гормонов.

- В. Минералокортикоиды. Детям с синдромом потери соли назначают минералокортикоиды, обычно флудрокортизон внутрь, по 0,1—0,3 мг/сут.
- Г. Возмещение потери соли. Грудным детям с сольтеряющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников к рациону добавляют поваренную соль (1—3 г/сут), чтобы восполнить дефицит натрия в организме и нормализовать АРП.
- Д. Половые гормоны. Если врожденная гиперплазия коры надпочечников сопровождается дефицитом половых гормонов, для стимуляции развития вторичных половых признаков в пубертатном возрасте проводят заместительную терапию андрогенами или эстрогенами.

Хирургическое лечение. Чтобы строение наружных половых органов соответствовало полу воспитания или генетическому полу, при наружных половых органах промежуточного типа проводят их хирургическую коррекцию. Операцию выполняют только на первом году жизни и при стабильном состоянии ребенка.

Ж. Аналоги гонадолиберина. В последнее время для лечения детей с недостаточностью 21-гидроксилазы и истинным преждевременным половым развитием применяют аналоги гонадолиберина в сочетании с глюкокортикоидами. Пока неясно, позволяет ли такая терапия добиться увеличения окончательного роста больных.

Литература

1. Aron DC, et al. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 16:705, 1987.
2. Bretan PN, Jr, Lorig R. Adrenal imaging: Computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging. *Urol Clin North Am* 16:505, 1989.
3. Carpenter PC. Cushing's syndrome: An update of diagnosis and management *Mayo Clin Proc* 61:49, 1986.
4. Chezmar JL, et al. Adrenal masses: Characterization with T1-weighted MR imaging. *Radiology* 166:357, 1988.
5. Connell JMC, et al. Dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism. *Hypertension* 8:669, 1986.
6. Doppman JL, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: Localization studies in 28 patients. *Radiology* 172:115, 1989.
7. Doppman JL, et al. Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 166:347, 1988.
8. Findling JW, et al. Selective hypoaldosteronism due to an endogenous impairment in angiotensin II production. *N Engl J Med* 316:1632, 1987.
9. Findling JW, Tyrrell JB. Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arc Intern Med* 146:929, 1986.
10. Funder JW, et al. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 242:583, 1988.