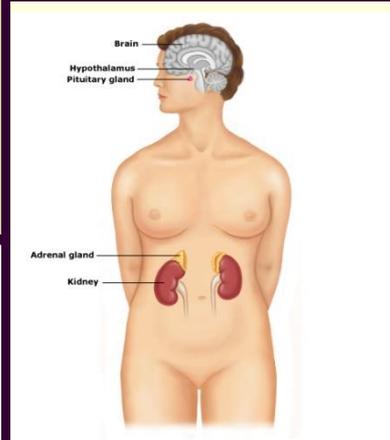
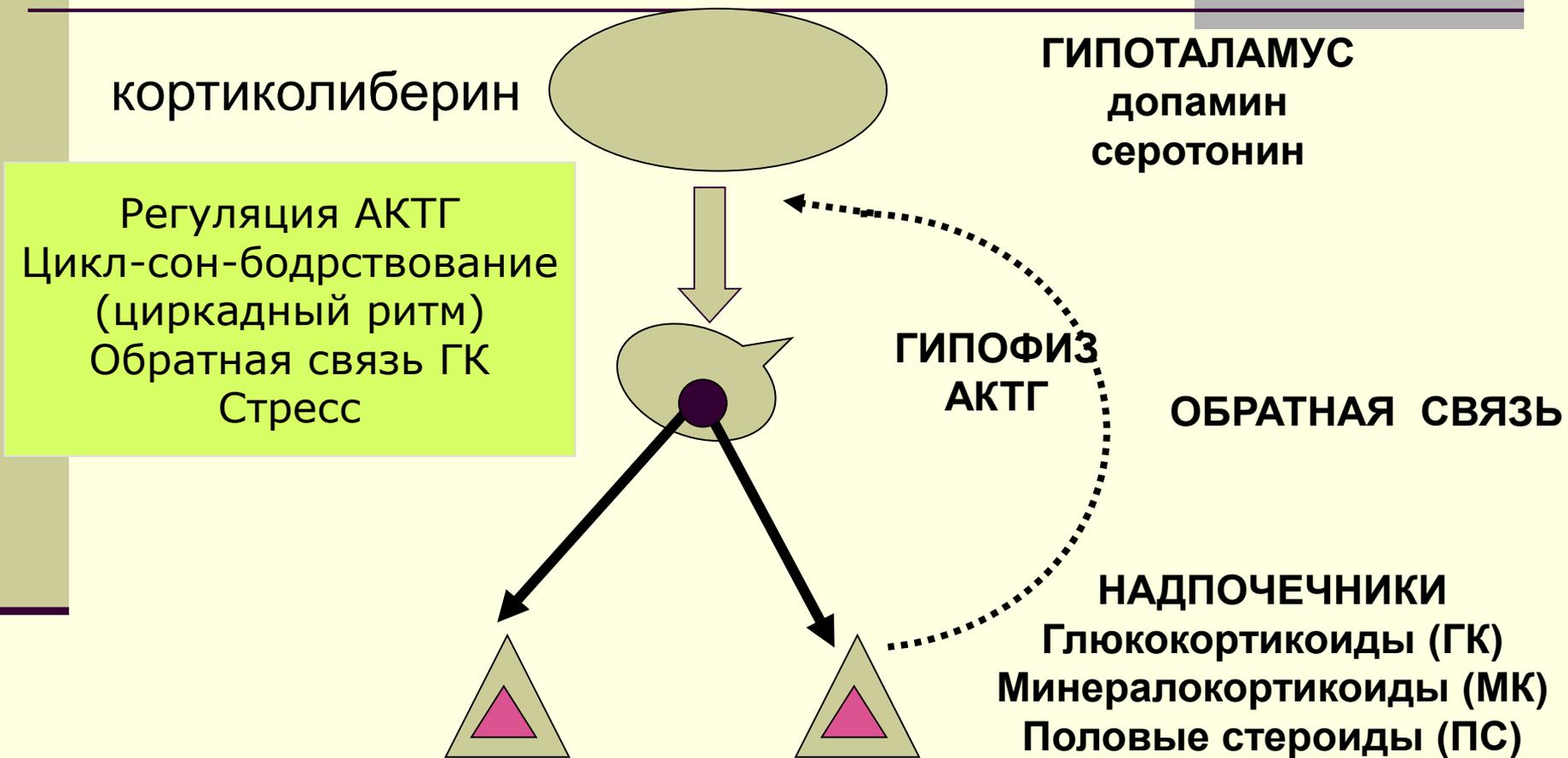


ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ



5 курс БГМУ

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ



ГИПОКОРТИЦИЗМ

1. Первичная ХНН (надпочечникового генеза)

2. Центральная форма

- вторичная: выпадение кортикотропной функции аденогипофиза

- третичная: гипоталамические нарушения

Относительная НН

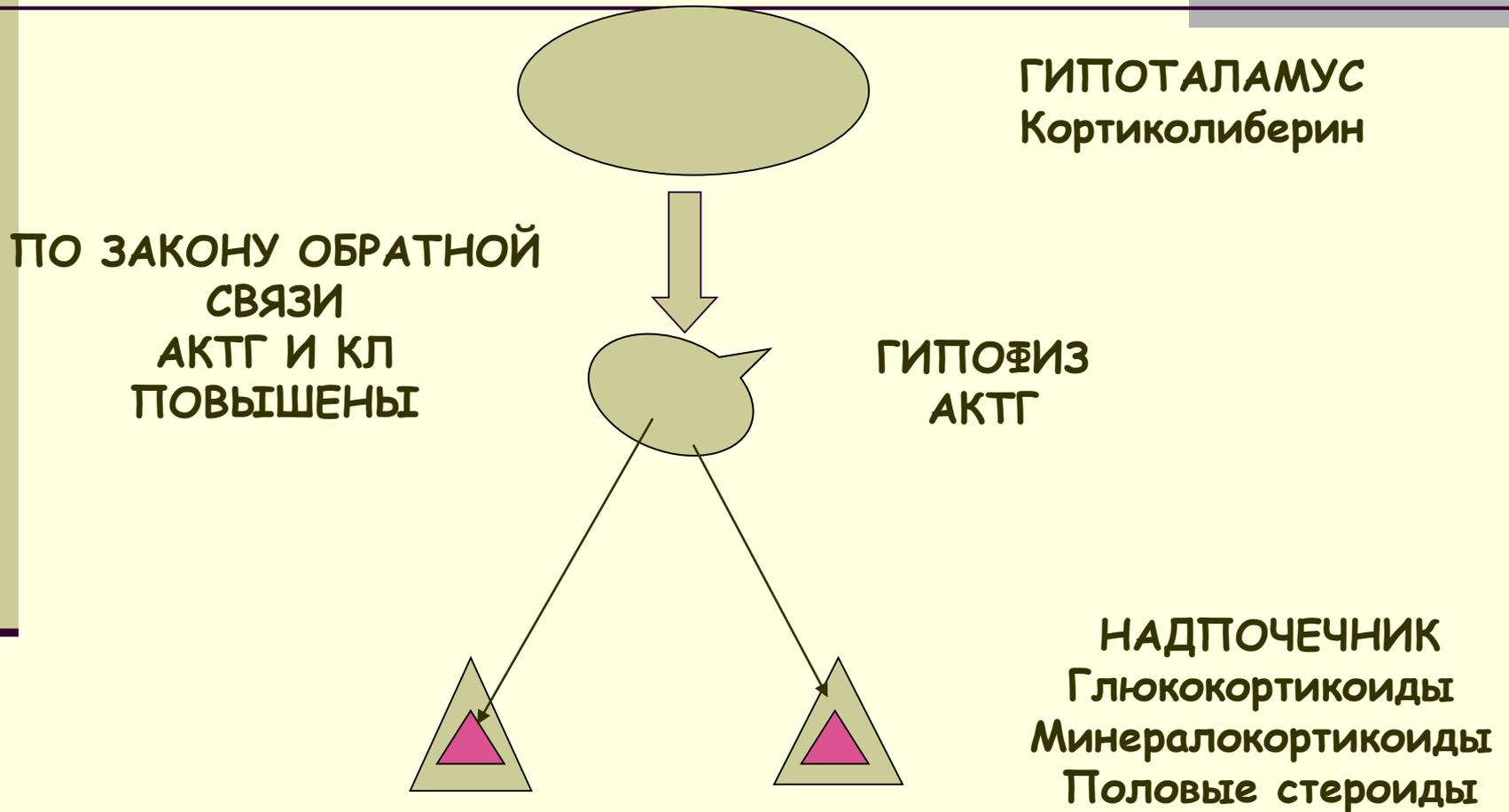
**Неадекватная продукция кортизола в
условиях критических состояний
любой этиологии**

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКОРТИЦИЗМА

I. Первичный гипокортицизм:

1. Туберкулез надпочечников (б-нь Аддисона 1855 г.) - <15%
2. Аутоиммунного генеза: (хронический изолированный; с-м полигландулярной недостаточности; с-м АИ заболеваний (бронхиальная астма и др.) - 85%
3. Врожденные или наследственные синдромы: адренолекодистрофия, синдром рефрактерных надпочечников, врожденная гипоплазия
4. Ятрогенная (2-х-сторонняя адреналэктомия, кровоизлияния в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами, лечение ингибиторами стероидогенеза)
5. Химические факторы - интоксикация (красители на основе ароматических бензольных соединений, пищевые токсины, пестициды, нитраты)
6. Геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Утерхауза-Фридрексена)
7. Системные заболевания (амилоидоз, кандидоз, сифилис, метастазы опухолей, ВИЧ-ассоциированный комплекс)

ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКОРТИЦИЗМА (первичный)

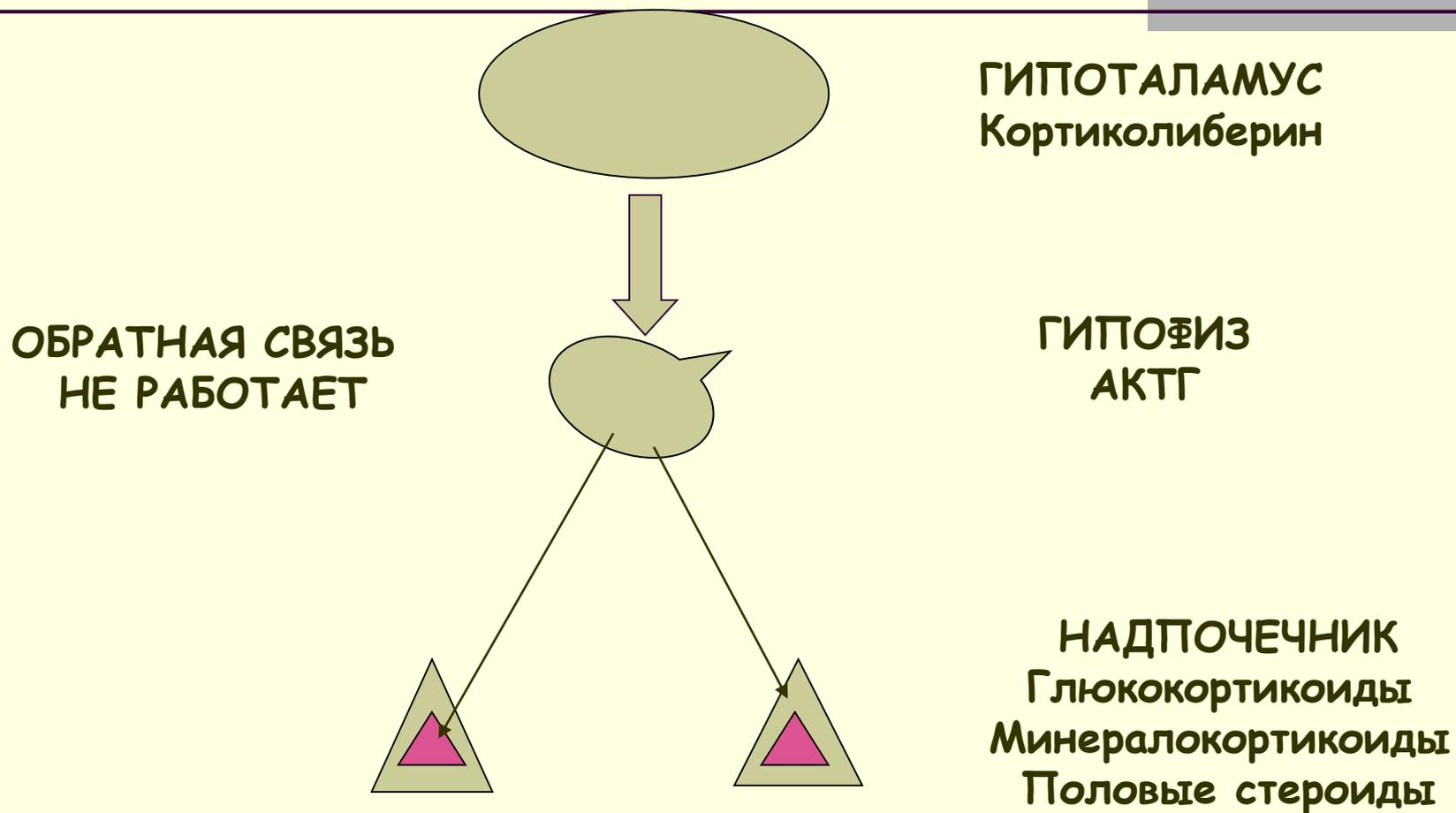


ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ центрального гипокортицизма

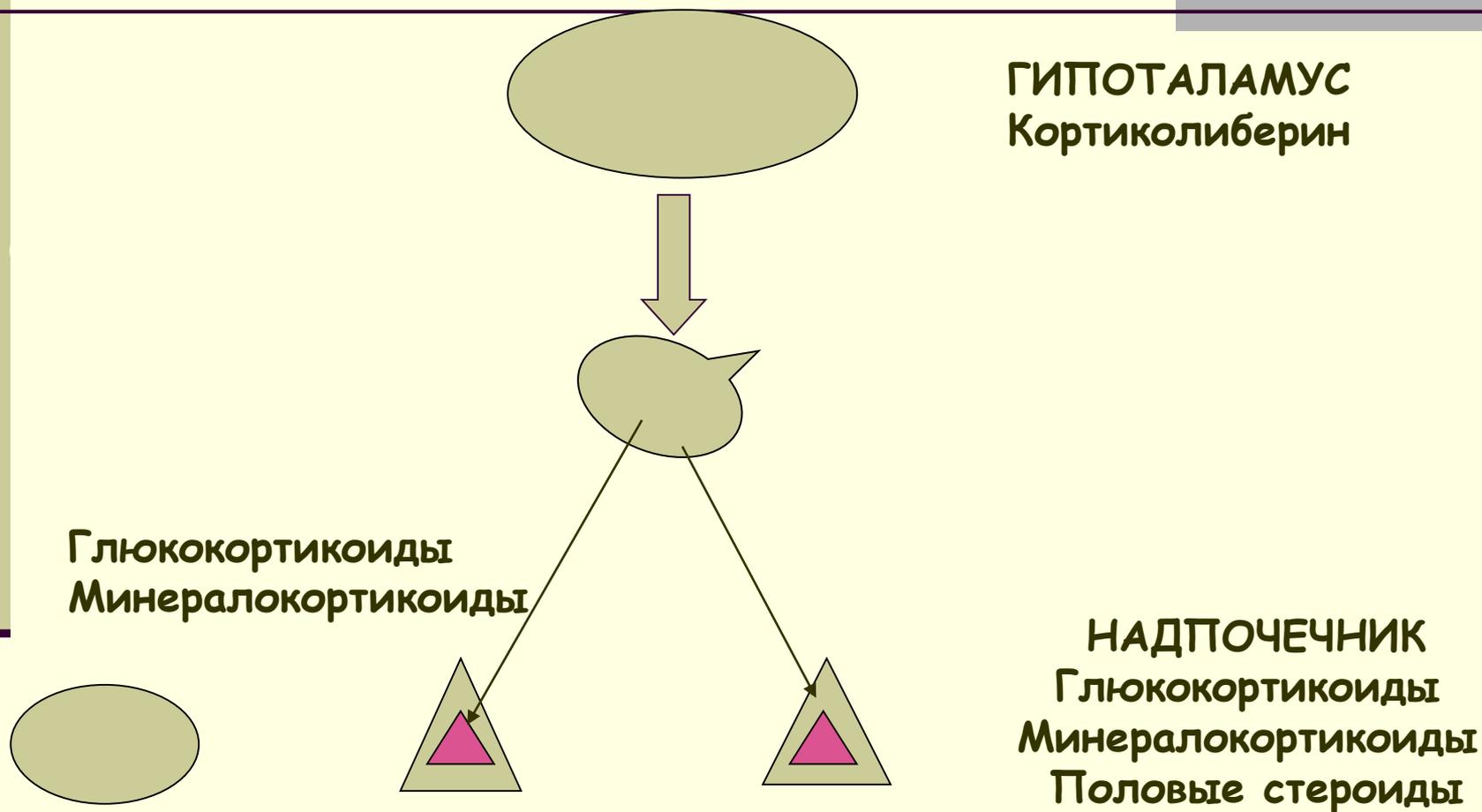
II. Центральный:

1. **Вторичный:** постоперативный;
посттравматический; кровоизлияние в
гипофиз; ишемический
2. **Третичный** - ↓ синтеза кортикотропина
 - Опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны
 - Нейроинфекции
 - Кровоизлияния или ишемия (травмы, в том числе - хирургические)
 - Системные заболевания

ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКОРТИЦИЗМА (центральный)



ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКОРТИЦИЗМА (ятрогенный)



АУТОИММУННАЯ НН

- HLA - D8, DR3, DR4, DR5 и др.
- МАРКЕРЫ:
- АТ к 21гидроксилазе (P450c21)
- АТ к 17^α-гидроксилазе (P450c17)
- АТ к ферменту отщепления боковой цепи (P450scс)

АПС 1 типа	АПС 2 типа
наследуется по аутосомно-рецессивному типу	по аутосомно-доминантному типу
Гипопаратиреоз, кандидоз, СД 1, гипогонадизм, алопеция, АИТ или ДТЗ, витилиго. пернациозная анемия, алопеция, мальабсорбция, гепатит	АИТ или ДТЗ, СД 1, витилиго, гипогонадизм, пернациозная анемия
Только у сибсов	В нескольких поколениях
Манифестация 12 лет	30 лет
Муж:Жен=1,4:1,0	Муж:Жен=8,0:1,0

АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

меланодермическая лейкодистрофия

- 1 : 100 000 - 1 : 150 000 мужчин
- Наследственное поражение белого вещества ЦНС с развитием нейродегенеративных проявлений (демиелинизация)
- МАРКЕР: нарушение окисления длинноцепочечных жирных кислот (тетракозаноевой, пентакозаноевой, гексазаноевой кислот)

КЛИНИКА ГИПОКОРТИЦИЗМА



Основные признаки:

усталость, слабость во
всех мышцах

история из интеркуррентных,
заболеваний

лихорадка





КЛИНИКА ГИПОКОРТИЦИЗМА

II. Выраженные клинические признаки:

(повреждено более 80% ткани коры)

1. Гиперпигментация кожи и слизистых
 - диффузная - «синдром грязного локтя»
 - пятнистая (сочетание с витилиго)
2. Похудание - часто на 10-15 кг
3. Выраженная слабость, астения, депрессия
4. Артериальная гипотония
5. Диспептические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, анорексия, поносы, запоры)
6. Пристрастие к соленой пище
7. Склонность к гипогликемическим реакциям

ПРОЯВЛЕНИЯ НН (метаанализ)

ЖАЛОБЫ	
Слабость, утомляемость	100%
Анорексия	100%
Гастроинтестинальная сим-ка	92%
Тошнота ; рвота	86% ; 75%
Запоры ; диарея	33% ; 16%
Боли в животе	31%
Пристрастие к соленой пище	16%
Постуральная гипотензия	12%
Боли в мышцах и суставах	6-13%
СИМПТОМЫ	
Похудание	100%
Гиперпигментация	94%
Арт. гипотензия (менее 110мм Hg)	88-94%
Витилиго	10-20%
Кальцинаты в ушных раковинах	5%

ДИАГНОСТИКА ГИПОКОРТИЦИЗМА

- **Неспецифические маркеры**
- Гиперкалиемия и гипонатриемия **Na:K в плазме: <30:1**
- Нормо- или гипохромная анемия
- Умеренная лейкопения, относ. лимфоцитоз и эозинофилия
- **Специфические маркеры**
- Суточный ритм кортизола (95% неактивный)
- Суточная экскреция свободного кортизола с мочой
- Кортизол (св.) слюны многократно
- Повышение активности ренина плазмы при первичной НН
- Тест с АКТГ - 250 мг внутривенно с 5 мл физ. р-ра с оценкой уровня кортизола через 30 и 60 мин.
- Уровень АКТГ

Что делать, если ГК уже назначены, а диагноз не подтвержден?

- Перевести пациента на дексаметазон в дозе 0,25-0,5 мг/сут
- При использовании дексаметазона исключается перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом
- Провести тест с АКТГ

Вторичный гипокортицизм

- Тест с инсулиновой гипогликемией
- 0,1-0,15МЕ/кг в/венно вызывает снижение гликемии менее 2,2 ммоль/л и уровень кортизола менее 550 нмоль/л
- Противопоказания: аритмии, эпилепсия....

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ Д-КА ГИПОКОРТИЦИЗМА

- Исключение специфических причин стандартными методами
- Выявление АТ - АИ патология
- Длинноцепочечные ЖК - адренолейкодистрофия
- Визуализация надпочечников (при вторичной НН - гипофиза)

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХНН

- Глюкокортикоиды и минералокортикоиды
- Учет суточного ритма секреции ГК

Препарат	Стандарт. доза (мг)	Сравнительная активность			Фармакокинетика T1/2
		ГК активность	МК активность	супрессия АКТГ	
Гидрокортизон	20	1	1	+	8-12 час
Кортизон	25	0,8	1	+	8-12 час
Преднизолон	5	4	0,6	+	10 час
Метилпреднизолон	4	0,5	0,1	+	18-36 час
Триамцинолон	4	5	0,05	++	18-36 час
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++	36-54 час
Кортинефр	0,1	15	150	-	18-36 час

При проведении заместительной терапии п/п для назначения ГК не учитываются, так как заместительная терапия рассматривается как жизненно-необходимая.

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКОРТИЦИЗМА

А. Заместительная терапия

І. Терапия глюкокортикоидами

1. При впервые выявленной первичной ХНН или декомпенсации процесса

а) - гидрокортизон - в/м; 4 - 7 дней в дозе 150 мг/сут

8.00 - 75 мг

13.00 - 50 мг

17.00 - 25 мг

б) - ч/з 4 -7 дней отменяют вечернее в/м введение

в) - переходят на таблетированные препараты (при хорошем самочувствии)

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКОРТИЦИЗМА

ОРАЛЬНО

Препараты короткого действия

10 - 20 мг - 8.00

Гидрокортизон (кортизол)

5 - 10 мг - 15.00

• Средней продолжительности действия

5 - 7,5 мг - 8.00

Преднизолон

2,5 мг - 15.00

• Длительного действия (редко)

Дексаметазон - 0,5 мг на ночь

При стрессовых ситуациях - доза в 1,5-3 раза!

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКОРТИЦИЗМА

II. Терапия минералокортикоидами -
показания: электролитный дисбаланс и
гипотония

Флудрокортизон ацетат (Кортинефф)

• утром - 0,05 - 0,1 - 0,2 мг/сут

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКОРТИЦИЗМА

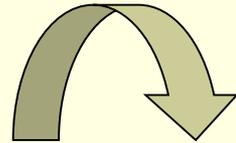
- КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ:
- Нормализация АД, самочувствия, исчезновение гиперпигментации
- Нормализация уровня электролитов

- КОРТИЗОЛ МОЧИ И СЫВОРОТКИ МОЖЕТ ОСТАВАТЬСЯ НИЗКИМ



СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

эндогенной
гиперпродукцией ГК



клинический синдром, связанный с



длительным экзогенным
введением КС

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

I. Патологический гиперкортицизм

II. Физиологический и функциональный

1. Физиологический:

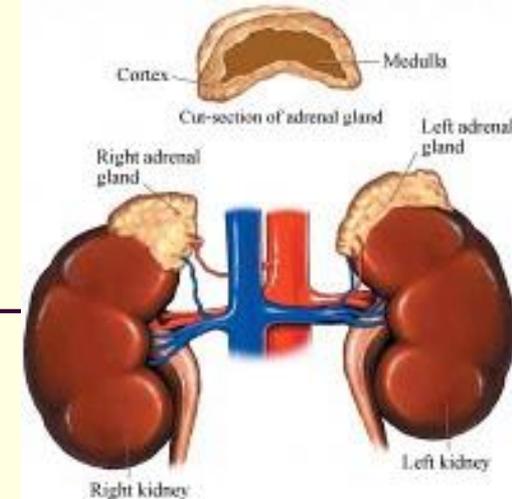
- беременность

2. Функциональный:

- гипоталамический синдром пубертатного периода
- пубертатно-юношеский диспитуитаризм
- ожирение
- СД, заболевания печени
- алкоголизм



Синдром гиперкортицизма: классификация



■ Тотальный гиперкортицизм

Болезнь Иценко-Кушинга (центральный, АКТГ-зависимый Г)

Синдром Иценко-Кушинга (кортикостерома – АКТГ-независимый Г)

АКТГ-эктопический синдром

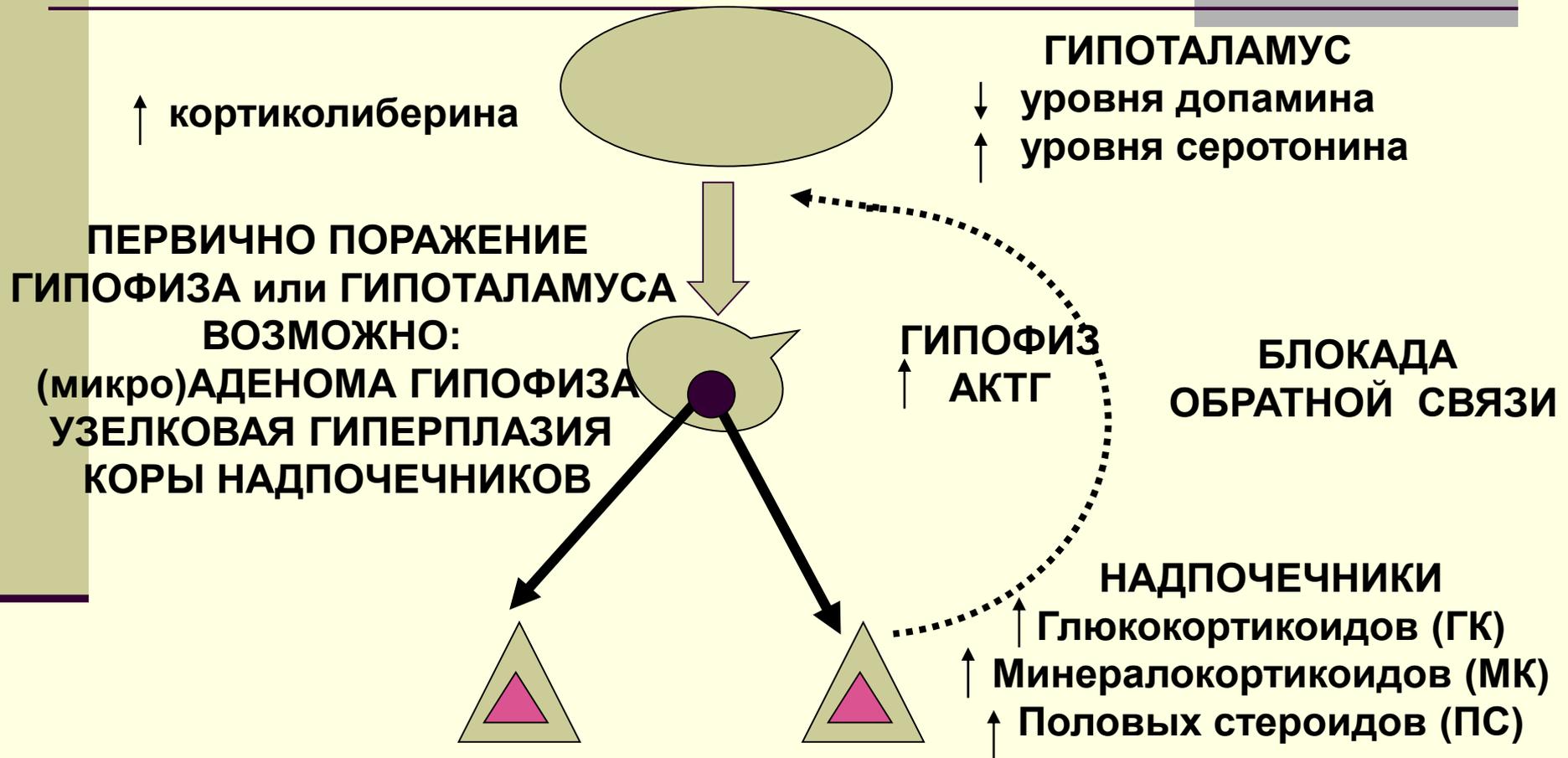
Автономная макронодулярная гиперплазия коры надпочечников

■ Парциальный гиперкортицизм

(андростерома, альдостерома, кортикоэстрома, смешанные опухоли)

**ЯТРОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ
(ВВЕДЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ИЛИ АКТГ)**

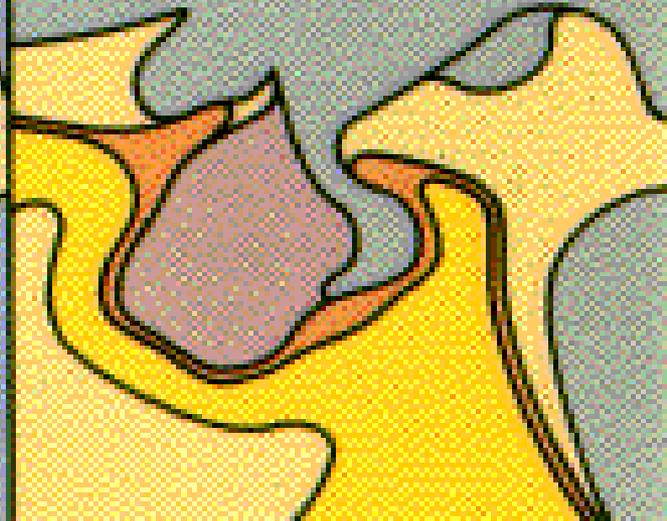
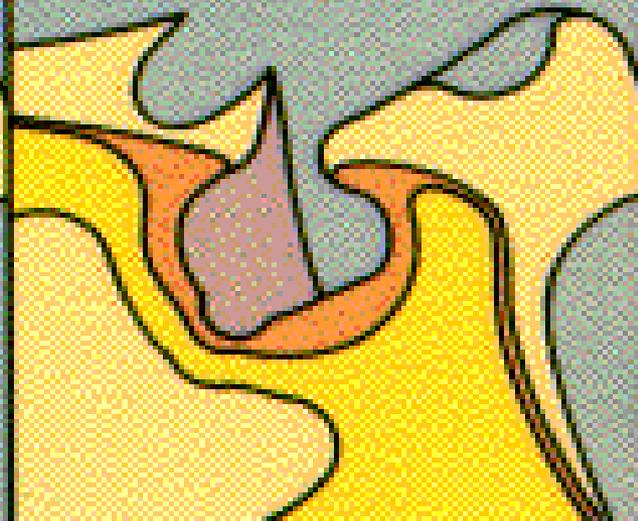
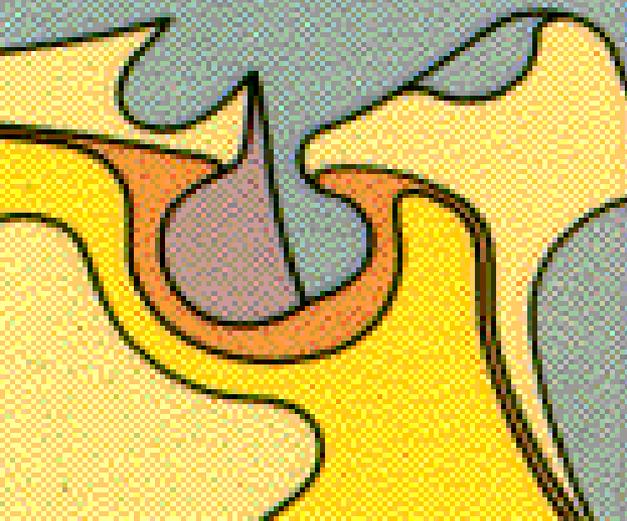
ПАТОГЕНЕЗ БИК



НОРМА

**МИКРОАДЕНОМА
($<1\text{см}$)**

МАКРОАДЕНОМА



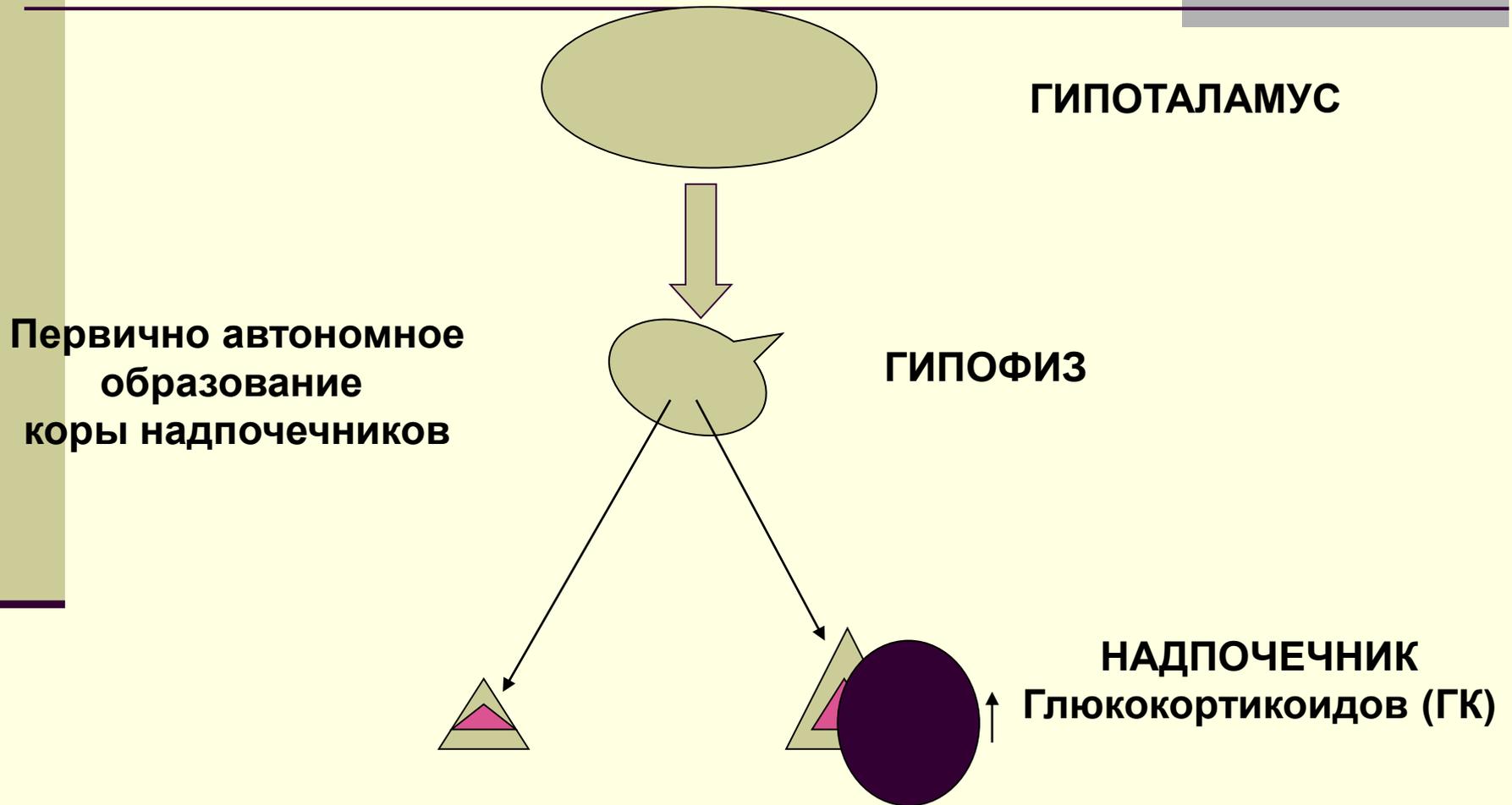
ПАТОГЕНЕЗ БИК

- Нарушение реакции тормозной системы

ПЕРВИЧНА ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМУСА

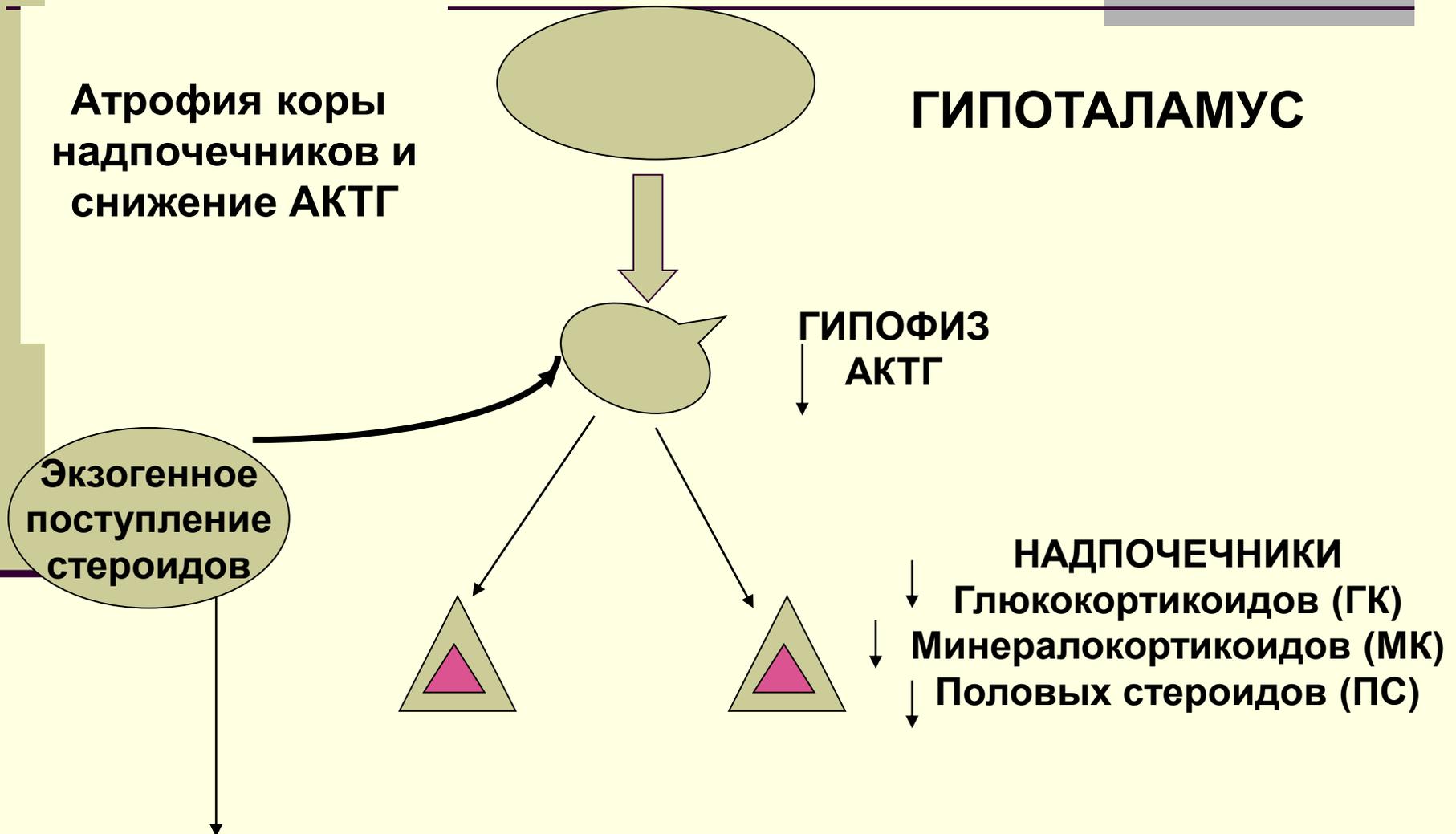
...еских и
ротонинергических влияний
аламуса и стимуляция секреции АКТГ

ПАТОГЕНЕЗ СИК

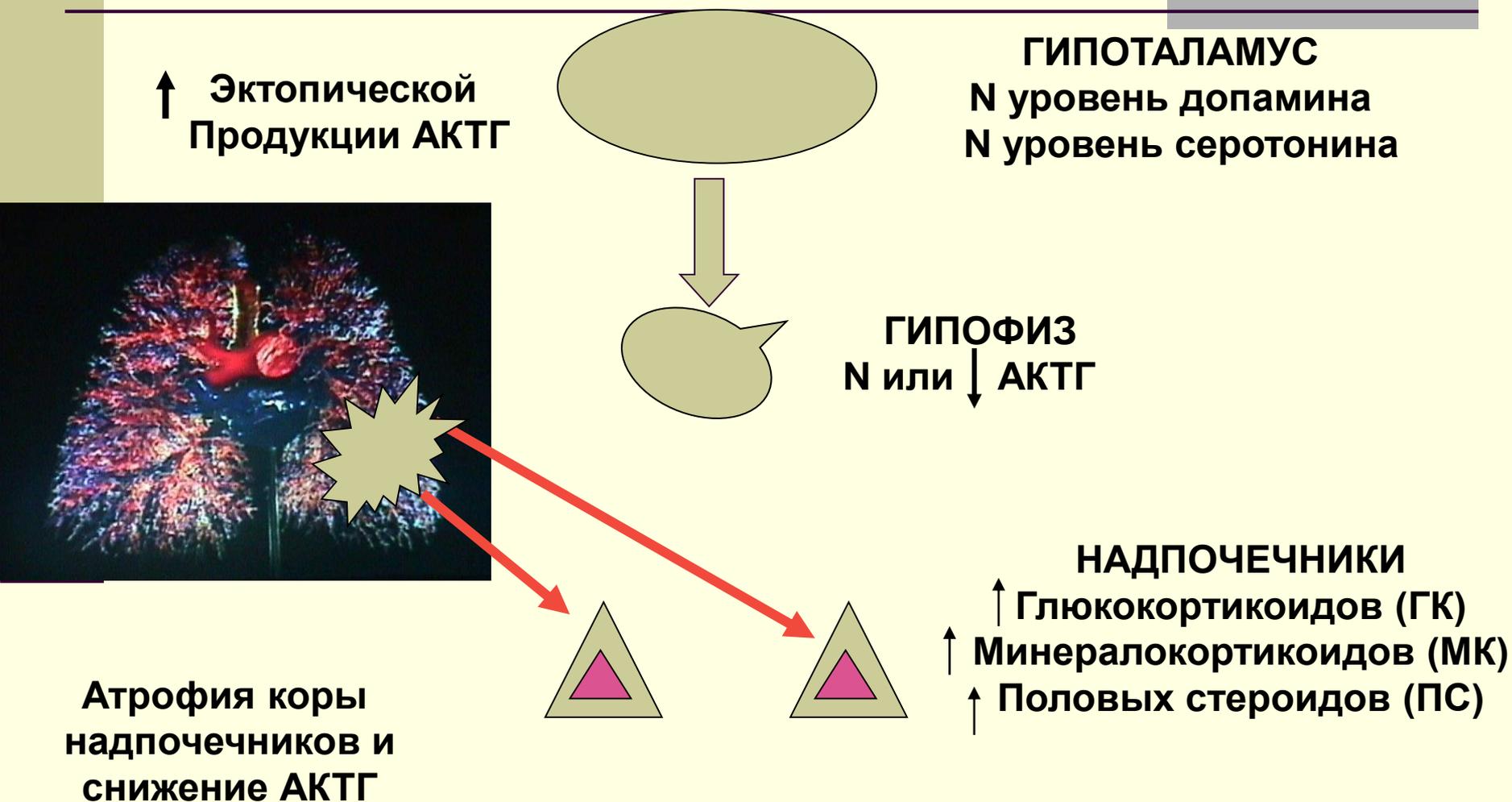


Автономная продукция ГК клетками пучковой зоны коры надпочечников в большинстве случаев без избытка половых стероидов или альдостерона

ПАТОГЕНЕЗ ЯТРОГЕННОГО СИК



ПАТОГЕНЕЗ АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО С-МА



ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ БИК

■ ЭКЗОГЕННЫЕ

- Травма
- Стресс
- Нейроинфекция

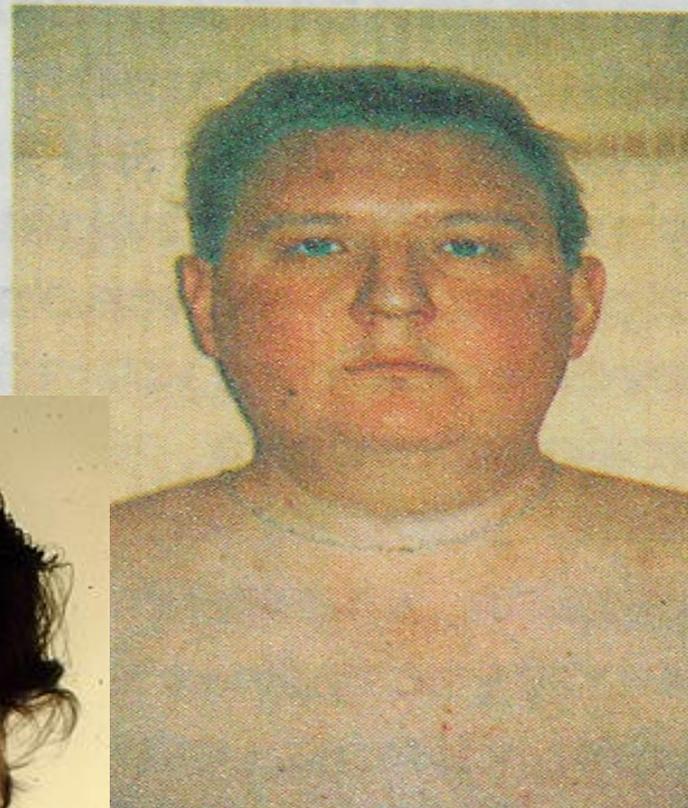
■ ЭНДОГЕННЫЕ

- Беременности
- Роды
- Лактация
- Пубертат
- Климакс

КЛИНИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА: С-МЫ, обусловленные глюкокортикоидами

**КАТАБОЛИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
СТИМУЛЯЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ**



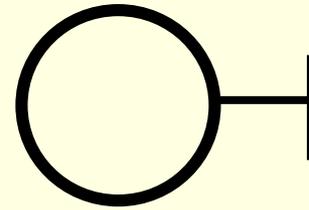
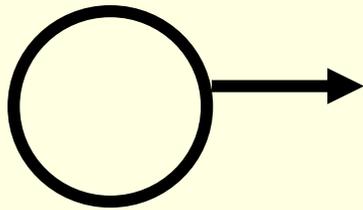


МАТРОНИЗМ

КЛИНИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА: с-мы, обусловленные минералокортикоидами

- Артериальная гипертензия
- Миопатия (гипокалиемический алкалоз)
- Дисгормональная миокардиодистрофия

КЛИНИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА: с-мы, обусловленные половыми стероидами



- Изменение голоса
- Изменение интенсивности роста бороды и усов
- Гинекомастия
- Снижение потенции

- Гирсутизм
- Гипертрихоз
- Гипертрофия клитора
- Бесплодие

ФЕМИНИЗАЦИЯ =
ДЕМУСКУЛИНИЗАЦИЯ

ДЕФЕМИНИЗАЦИЯ =
МУСКУЛИНИЗАЦИЯ

Влияние гиперкортицизма на иммунную систему



Гиперандрогения- шкала Ферримана-Голлвея определяет гирсутное число по 11 критериям

1	Верхняя губа
2	Подбородок
3	Грудь
4	Лопатки (между ними)
5	Крестец
6	Верхняя половина бедра
7	Нижняя половина бедра
8	Плечо
9	Бедро
10	Предплечья
11	Голень

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ >12

Интенсивность роста волос
0-отсутствует

1-слабо выражен

2-умеренно выражен

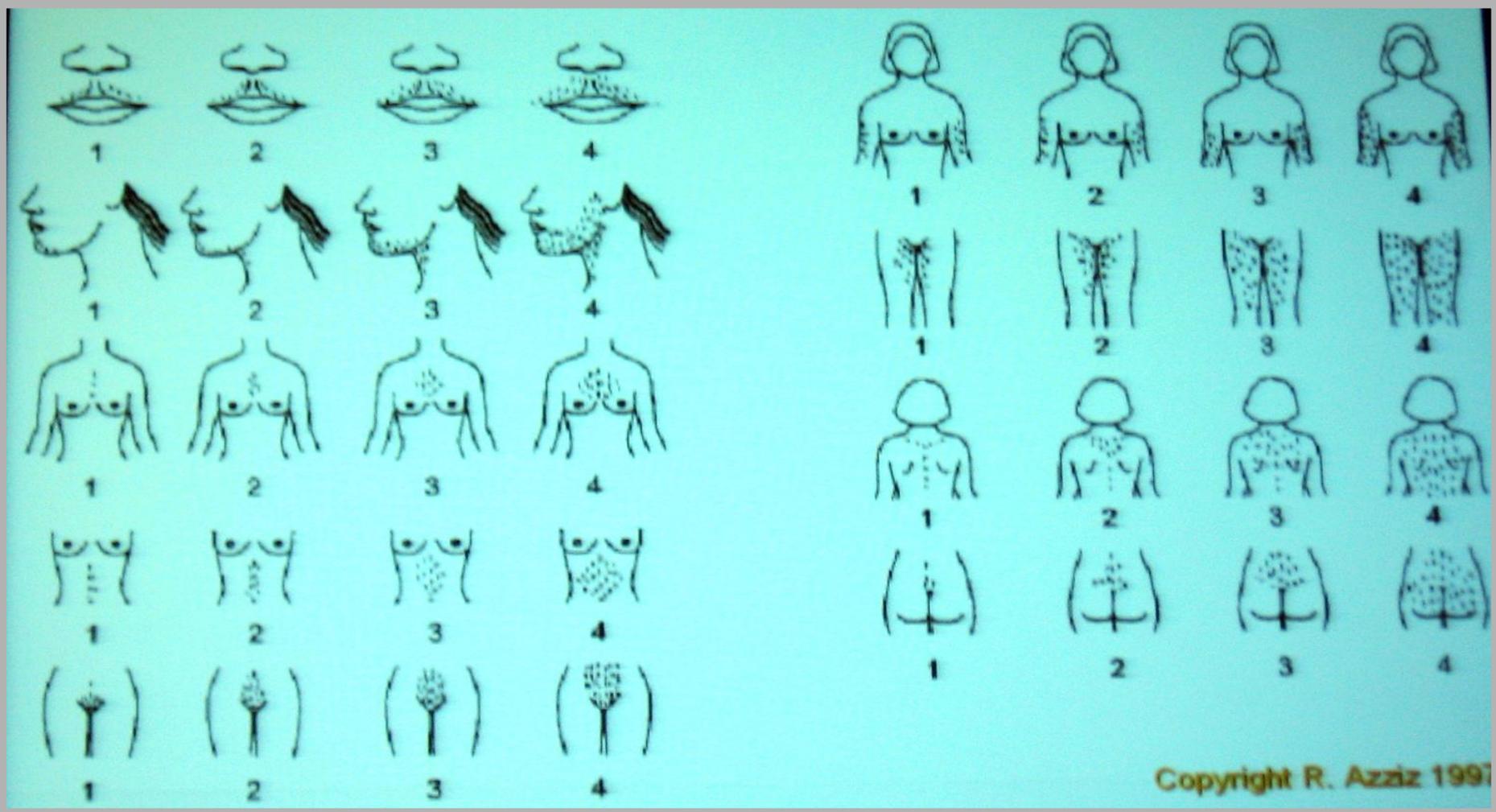
3-очень выражен

4-крайне выражен

Гормональное число

Индифферентное число

Шкала Ферримана-Голлвея



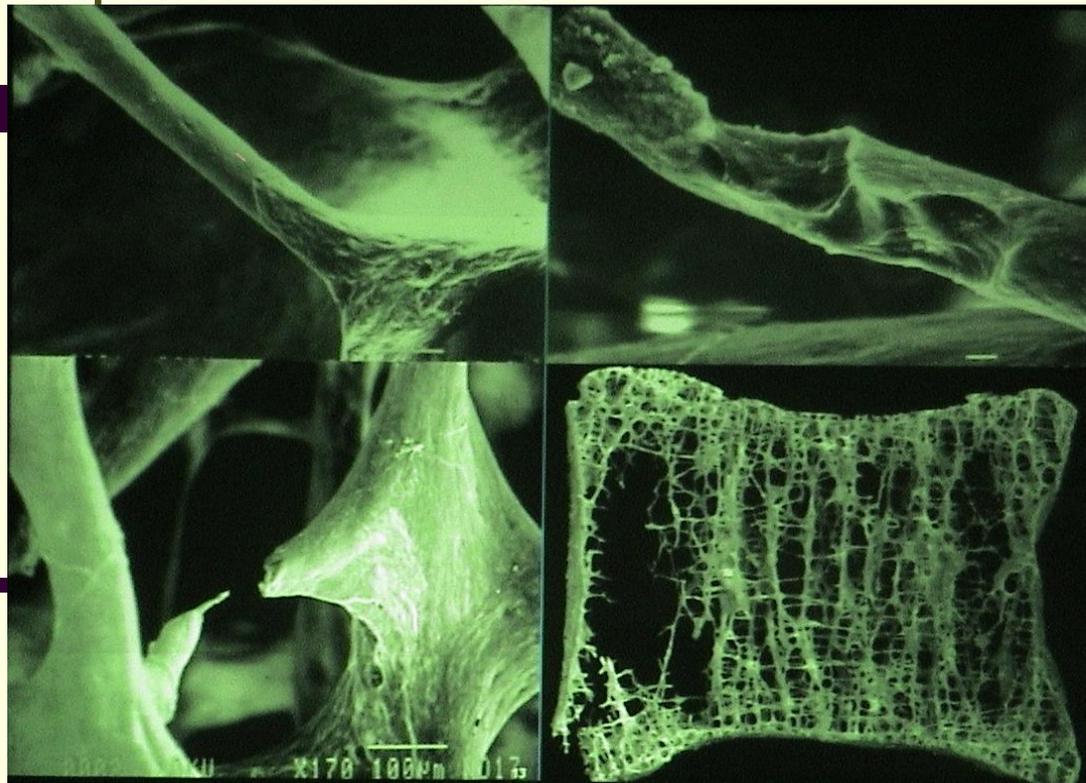
С-мы, обусловленные избытком АКТГ и с-мы опухоли гипофиза

- Вненадпочечниковые эффекты АКТГ
- Гиперпигментация (13 аминокислот имеют одинаковую последовательность в АКТГ и МСГ) - более характерна для АКТГ-эктопического с-ма
- Ожирение минимально или отсутствует, т.к. АКТГ стимулирует липолиз
- СИМПТОМЫ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (**МАКРОАДЕНОМЫ**) – нарушение полей зрения и/или остроты зрения, обоняния («хиазмальные с-мы») и нарушений ликворооттока – головные боли

ОСТЕОПОРОЗ -

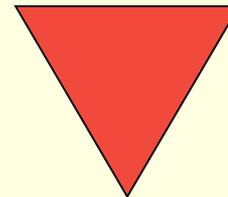
уменьшение костной массы на единицу объёма кости по отношению к нормальному возрастному показателю и нарушение её микроархитектоники

Уменьшение
силы кости
Увеличение
риска
переломов



ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

НАЛИЧИЕ СХОЖИХ КЛИНИЧЕСКИХ
ПРИЗНАКОВ



ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ
ГИПЕРКОРТИЦИЗМА



ВЕРИФИКАЦИЯ ФОРМЫ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Ассоциированные с синдромом Кушинга состояния при отсутствии

Диагностика гиперкортицизма рекомендована в следующих группах:

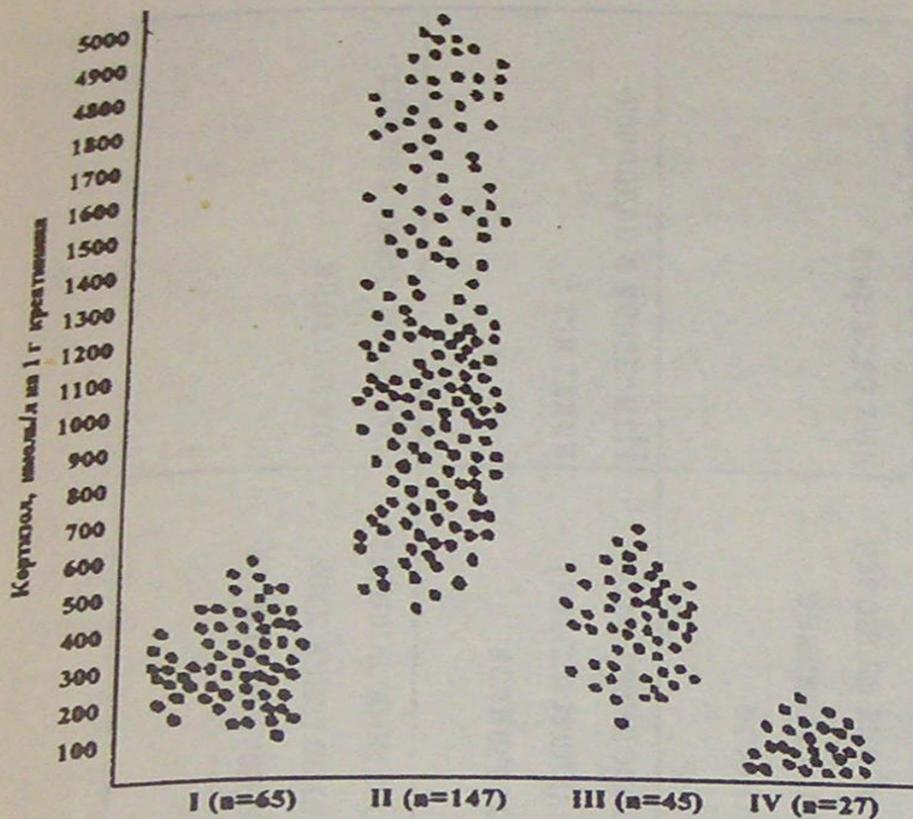
- Пациенты с необычными для их возраста симптомами (например, остеопороз, АГ)
- Пациенты с клиническими проявлениями, характерными для гиперкортицизма
- Дети с отставанием в росте и увеличением веса
- Пациенты с надпочечниковыми инциденталомы

При серьезных клинических основаниях, пациент должен подвергнуться тестированию в отношении эндогенного гиперкортицизма, наиболее актуально при состояниях, перечисленных в 1 группе.

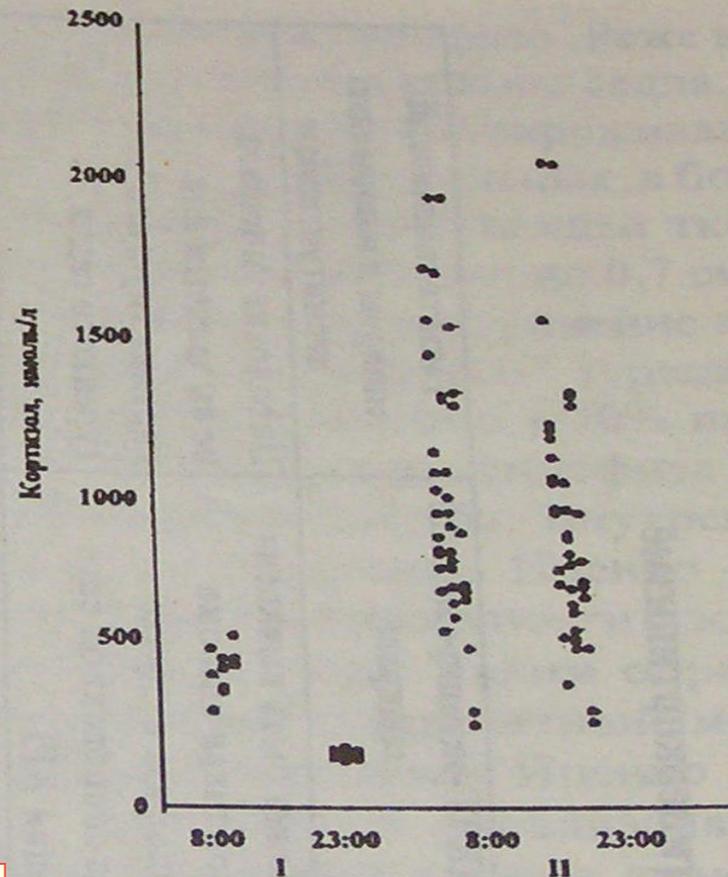
ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

1. Суточная экскреция свободного кортизола с мочой повышена
2. Уровень кортизола в крови повышен (>23 мкг/дл или 650 нмоль/л)

**РАННИЕ ПРИЗНАКИ:
НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА СЕКРЕЦИИ
КОРТИЗОЛА И АКТГ**



Уровень экскреции кортизола мочой в течение суток
 I- здоровые
 II – БИК
 III-пубертатный гипотам. с-м
 IV-надпоч. недостаток.



Уровень экскреции кортизола мочой в течение суток
 I- здоровые
 II - БИК

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

- В сомнительных случаях проводится малая проба с дексаметазоном –тест Лиддла
- **дексаметазоновый (1 мг) подавляющий ночной тест;**
- **дексаметазоновый (2 мг) подавляющий 48-часовой тест;**
- Дексаметазон подавляет нормальную секрецию АКТГ и кортизола в кровь, поэтому отсутствие подавления кортизолемии – критерий гиперкортицизма

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО НАЛИЧИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

КОСВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

1. Нейтрофильный лейкоцитоз и эритроцитоз
2. Гипергликемия или НТГ
3. Гипокалиемия и гипернатриемия
4. Кальцийурия
5. Щелочная реакция мочи
6. Повышение уровня мочевины

ВЕРИФИКАЦИЯ ФОРМЫ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

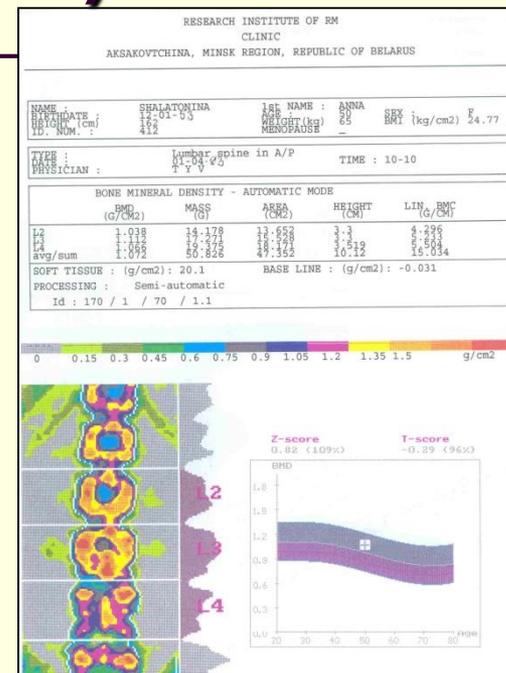
- Большая дексаметазоновая проба – проба Лиддла- 8 мг дексаметазона в течение 2 дней
- Отсутствие подавления – критерий автономности секреции гормонов, т.е. СИК
- Подавление секреции –критерий БИК

ВЕРИФИКАЦИЯ ФОРМЫ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ГИПОФИЗА – МРТ, КТ
- ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ – КТ, МРТ, СЕЛЕКТИВНАЯ АНГИОГРАФИЯ, сцинтиграфия
- ЭКГ
- Костная денситометрия

ПРИ АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ –
ТОТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ОЧАГА

Определение минеральной плотности костной ткани (денситометрия)



T-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. T-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста.

Z-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

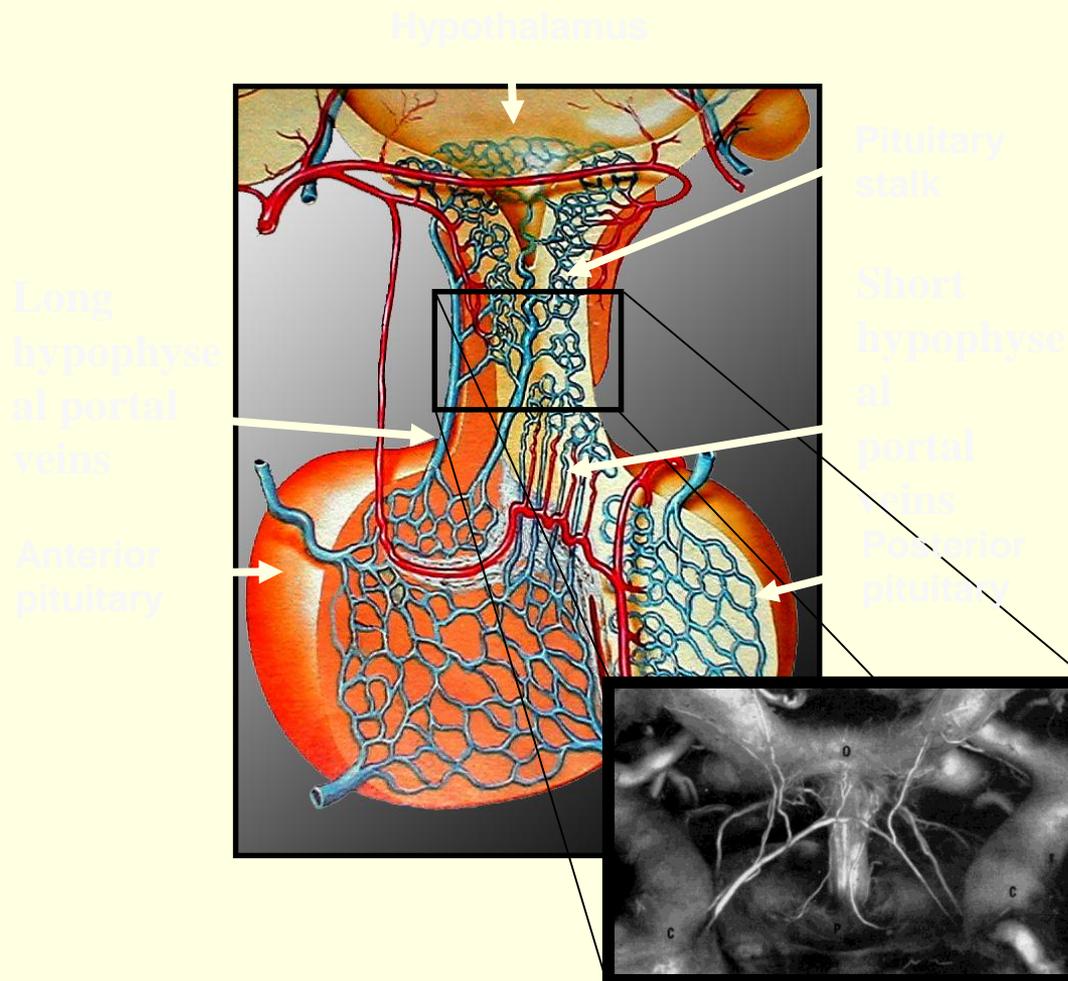
РИСКИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

- СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ (инфаркт, инсульт, недостаточность кровообращения)
- МИОПАТИЯ С НАРУШЕНИЕМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
- ОСТЕОПОРОЗ С КОМПРЕССИЕЙ ПОЗВОНИЧНИКА И ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- ИММУНОСУПРЕССИЯ И РАЗВИТИЕМ ИНФЕКЦИЙ И/ИЛИ СЕПСИСА

ЛЕЧЕНИЕ

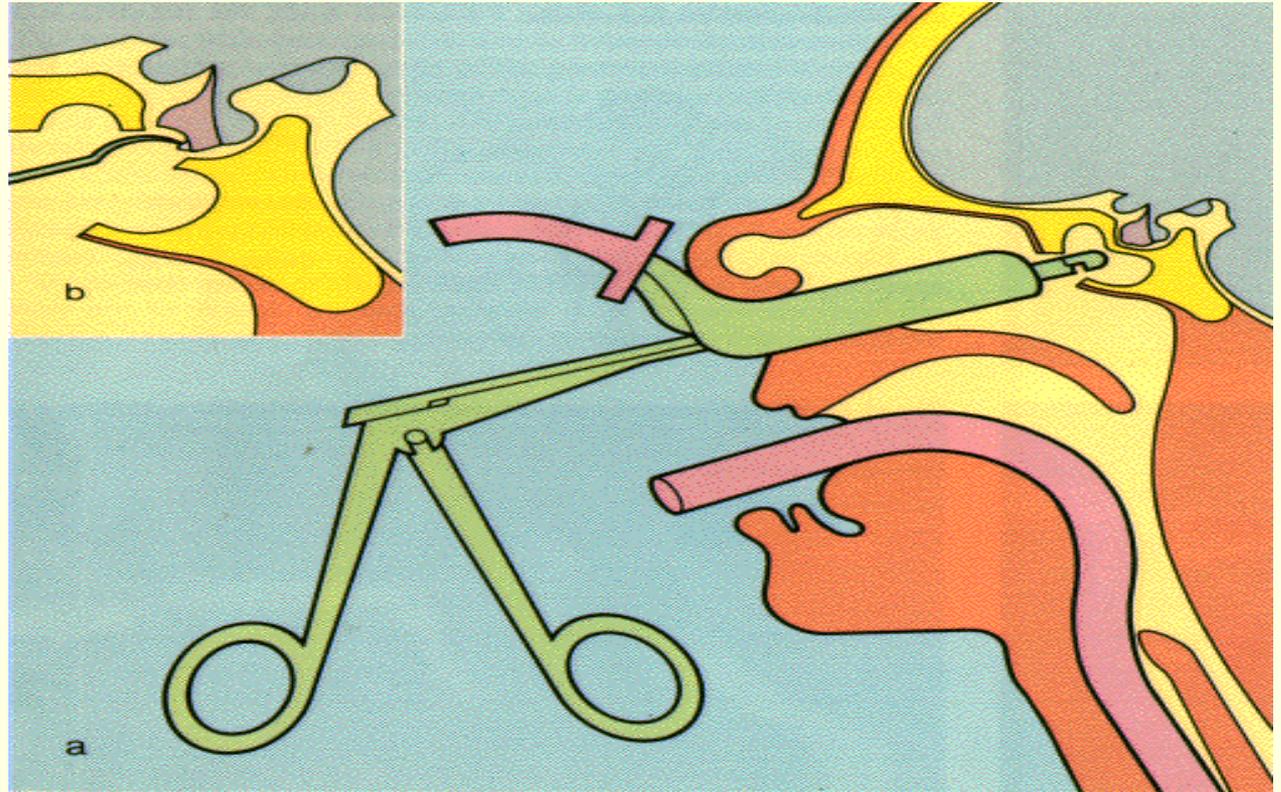
- СИК с аденомой надпочечников – ХИРУРГИЧЕСКОЕ – АДРЕЛЭКТОМИЯ
- СИК ятрогенный – постепенная отмена ГК
- АКТГ-эктопический с-м – лечение согласно природе опухоли
- СИК с автономной аденомой гипофиза – аденомэктомия

СТРОЕНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ЗОНЫ



Хирургическое лечение

Селективная трансфеноидальная резекция
аденомы

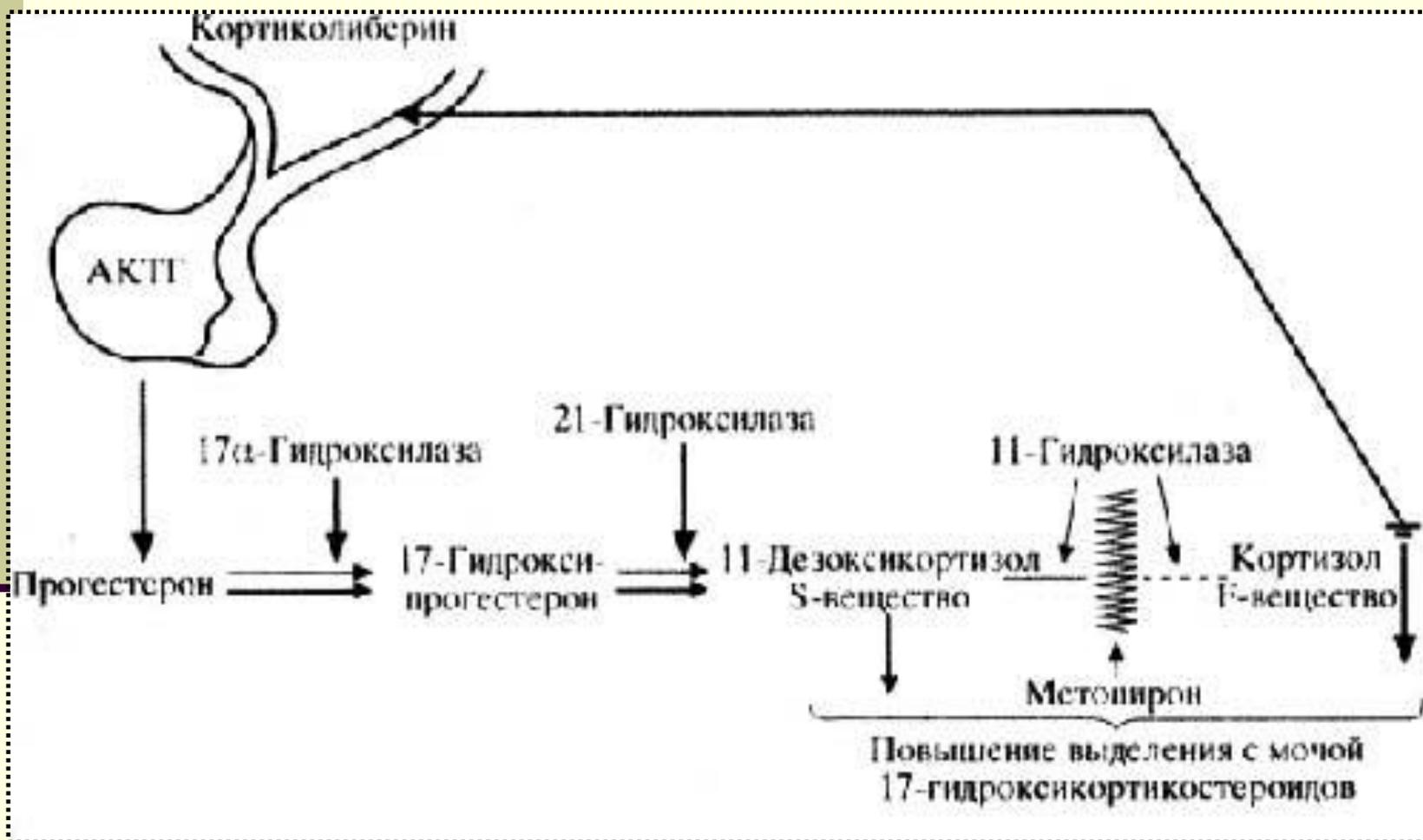


ЛЕЧЕНИЕ БИК

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
- ПРЕПАРАТЫ КАЛИЯ И СПИРОНОЛАКТОН
- ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ГЛИКЕМИИ
- ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ПРОЧНОСТЬ КОСТИ

Точка приложения эффекта ингибитора стероидогенеза



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!