**Гиперфункция надпочечников**

**Синдром Иценко-Кушинга**

Чрезмерная продукция адренокортикальных гормонов вызывает различные клинические синдромы. Однако наиболее обычной причиной избытка глюкокортикоидов является назначение лекарственных препаратов. Чрезмерная секреция кортизола надпочечниками (болезнь Иценко-Кушинга) обычно обусловлена двусторонней гиперплазией надпочечников, вторичной к гиперсекреции АКТГ передней долей гипофиза (микро - или макроаденомы) или продуцированию АКТГ неэндокринными опухолями (мелкоклеточной карциномой легкого, медуллярной карциномой щитовидной железы, опухолью тимуса, поджелудочной железы, яичников). Примерно в 25 % случаев выявляют новообразования надпочечников, половина из них имеет злокачественный характер.

Избыток глюкокортикоидов вызывает мышечную слабость, кожные стрии, подкожные кровоизлияния и способствует гипотрофии мышц и жировым отложениям на лице (лунообразное лицо), в межлопаточных областях («горб буйвола») и мезентериальном ложе (ожирение туловища). Типичны артериальная гипертензия, сахарный диабет и эмоциональные расстройства. Повышено содержание кортизола в плазме крови, а также концентрация в моче 17гидроксикортикостероидов. Гипокалиемия, гипохлоремия и метаболический алкалоз чрезвычайно выражены, особенно при эктопической продукции АКТГ.

Диагноз болезни Иценко-Кушинга требует доказательства увеличения продукции кортизола и недостаточной супрессии секреции кортизола с помощью дексаметазона (см. табл. 1462). Адекватным скринингтестом является дексаметазоновая проба, которую проводят в течение ночи, или определение содержания свободной фракции кортизола в моче. Диагноз несомненен при недостаточности супрессии кортизола в моче менее 30 мкг в день или кортизола плазмы крови менее 5 мг/дл, после приема 0,5 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 48 ч. Когда диагноз установлен, дальнейшие исследования направлены на определение причины заболевания (см. табл. 1462). Обнаружение низкого уровня АКТГ в плазме крови - признак аденомы или карциномы надпочечника, а значительная концентрация АКТГ в плазме крови и (или) недостаточность супрессии надпочечников высокой дозой дексаметазона говорит в пользу АКТГпродуцирующей опухоли (гипофизарной или эктопической). Сканирующая КТ черепа применяется для дифференциации гипофизарного источника АКТГ от эктопического.

Хирургическое лечение опухоли надпочечников требует иссечения опухоли и глюкокортикоидной терапии в послеоперационном периоде. Транссфеноидальная хирургия эффективна при гиперсекреции гипофиза (см. гл. 146). При метастатической адренокортикальной карциноме применяют митотан в дозах, постепенно повышающихся до 810 г/сут в 34 приема. Уменьшение массы карциномы легкого может вызвать ремиссию эктопической болезни Кушинга.

Опухоли надпочечников обычно обнаруживают с помощью абдоминальной КТ или МРТ. Первым шагом в изучении таких опухолей является определение функционального статуса. Около 90 % - это нефункционирующие образования. Карциномы составляют менее 1 % от всех доброкачественных аденом надпочечников. При нефункционирующих аденомах диаметром от 3 см и во всех случаях функционирующих аденом показано оперативное лечение. Если от хирургического вмешательства воздерживаются, сканирование повторяют каждые 36 мес.

**Гиперальдостеронизм**

Обусловлен гиперсекрецией надпочечниками минералокортикоида альдостерона. Первичный альдостеронизм отражает поражение надпочечников, а происхождение вторичного с ними не связано. У большинства больных первичным гиперальдостеронизмом выявляют головные боли и мягкую диастолическую гипертензию. Характерны значительная гипокалиемия и гипернатриемия, обусловленная как задержкой Na, так и потерей воды изза полиурии (нарушение концентрации мочи). Метаболический алкалоз и повышение НСО3~ в сыворотке крови вызваны прониканием ионов водорода внутрь клеток и выделением его с мочой. На ЭКГ - признаки недостаточности К в тканях (зубцы U, аритмии, экстрасистолия). Критерии диагноза: 1) диастолическая гипертензия с необъяснимой гипокалиемией; 2) гипосекреция ренина (о ней судят по низкой активности ренина в плазме крови), которая не повышается адекватно при снижении ОЦК (ортостаз, гипонатриемия) и 3) гиперсекреция альдостерона, не снижающаяся при повышении ОЦК (солевая нагрузка). Абдоминальная компьютерная томография и (или) МРТ, а также чрескожная трансфеморальная двусторонняя катетеризация надпочечниковых вены, с одновременной флебографией надпочечников, могут способствовать выявлению аденомы. У больных с аденомой надпочечника эффективен оперативный метод лечения. Ограничение натрия и спиронолактон (25-100 мг/сут) назначают больным с двусторонней гиперплазией надпочечников. Вторичный Гиперальдостеронизм вызван повышением активности ренина плазмы (АРП) (табл. 1491).

Реже у больных с гипокалиемическим алкалозом и артериальной гипертензией обнаруживают дезоксикортикостерон - секретирующие аденомы. У таких больных АРП снижена и нормально или снижено содержание альдостерона.

**Синдромы избытка андрогенов надпочечников**

Синдромы, характеризующиеся избытком андрогенов, источником которых является сетчатая зона коры надпочечника, обусловлены гиперпродукцией дегидроэпиандростерона (ДЭА) и андростендиона. Клинические проявления у женщин включают гирсутизм, олигоменорею, акне и вирилизацию. Эти синдромы могут явиться результатами гиперплазии, аденомы или карциномы.

Врожденная гиперплазия надпочечников обусловлена различными ферментными дефектами метаболизма стероидных гормонов, передается по аутосомнорецессивному типу как наследственная особенность. Чаще встречается дефицит С21 гидроксилазы, ведущий к вирилизации детей женского пола и недостаточности кортизола, с наличием или отсутствием тенденции к потере соли. Результатом дефицита других ферментов могут быть различные фенотипические проявления.

Таблица 1491 Причины вторичного гиперальдостеронизма

Нормотензивные состояния

А. Беременность

Б. Терапия диуретинами

Гипертензивные состояния

А. Первичный ренинизм (ренинсекретирующие опухоли)

Б. Вторичный ренинизм

1. Стеноз почечной артерии (атеросклеротический, фибромышечный тип)

2. Артериолярный нефросклероз (злокачественная АГ)

3. Ускоренная АГ

В. Терапия диуретиками

Синдром Бартера Отечные синдромы

А. Цирроз печени

Б. Нефротический синдром

Таблица 1492 Причины гирсутизма у женщин

Семейный

Идиопатический

Яичниковый

А. Поликистозные яичники, гилюсноклеточная гиперплазия

Б. Арренобластома, гилюсноклеточная

Надпочечниковый

А. Врожденная гиперплазия надпочечников

Б. Приобретенная гиперплазия надпочечников (синдром Кушинга)

В. Вирилизирующая карцинома или аденома

Источник: Williams L. H., Dluhy R. G.: HPIM13, р. 1969.

Диагноз предполагают у грудных детей, отстающих в развитии, особенно, в сочетании с потерей соли или аномалией половых органов. Лечение - ежедневный прием ггреднизона 57,5 мг, иногда с флюдрокортизоном. Поздняя гиперплазия надпочечников (частичная недостаточность С21 гидроксилазы) характеризуется высокой концентрацией 17кетостероидов в моче и ДЭА сульфата в плазме крови. Диагноз предполагают при наличии высокого базального уровня 17гидроксипрогестерона или повышения уровня 17гидроксипрогестерона после стимуляции АКТГ (14 ч инфузия). Терапия заключается в ежедневном приеме глюкокортикоидов (преднизон 2,55 мг на ночь). Лечение при аденоме и карциноме см. выше. Гирсутизм у женщин чаще имеет идиопатический генез. Дифференциальный диагноз представлен в табл. 1492, а диагностика - в табл. 1493.

**Гипофункция надпочечников**

**Болезнь Аддисона**

Развивается, когда > 90 % ткани надпочечников разрушено хирургическим путем, туберкулезным процессом, гистоплазмозом, кокцидиоидомикозом, криптококкозом или аутоиммунными механизмами. Двусторонние метастазы опухолей, амилоидоз и саркоидоз относятся к редким причинам.

Клинические проявления включают утомляемость, слабость, анорексию, тошноту и рвоту, пигментацию кожи и слизистых оболочек, артериальную гипотензию и, периодически, гипогликемию. Рутинные лабораторные показатели могут быть нормальны или характеризуются снижением содержания Na, C1 и НСО3~ в сыворотке крови при повышении содержания К. Истощение объема внеклеточной жидкости усиливает артериальную гипотензию.

Диагностика требует определения способности надпочечников продуцировать стероиды. Быстрым скринингтестом является внутривенное введение 25 ЕД АКТГ (кортикотропина) с определением уровня кортизола в плазме крови в базальных условиях и через 30 мин, и 60 мин после введения препарата. Прирост менее 70 мкг/л от исходного говорит в пользу недостаточности надпочечников. Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной недостаточности надпочечников вводят кортикотропин со скоростью 2 ЕД/ч в течение 24 ч. У здоровых экскреция 17гидроксистероидов повышается до 25 мг, а уровень кортизола в плазме крови растет и составляет более 400 мкг/л. При вторичной недостаточности максимальное повышение уровня 17гидроксистероидов в моче составляет 320 мг в день, а концентрация кортизола в плазме крови варьирует в пределах 100400 мкг/л. При первичном заболевании наблюдают менее значительные реакции.

Лечение - гидрокортизон, в период стресса исходная дозировка - 100-200 мг/сут, при длительной заместительной терапии постепенно снижается до 1537,5 мг/сут. С этой же целью применяют флюдрокортизон (0,1 мг/сут). В неотложных случаях используют болюс гидрокортизона (100 мг внутривенно) с последующим продолжением инфузии по 10 мг/ч.

**Гипоальдостеронизм**

Изолированная недостаточность альдостерона, сочетающаяся с нормальной продукцией кортизола, которая появляется с гипоренинизмом, как наследственный дефект биосинтеза, в послеоперационный период, после удаления альдостеронсекретирующих аденом, при длительном применении гепарина или гепариноидов, при претектальном заболевании нервной системы и тяжелой постуральной гипотензии. У большинства больных имеется необъяснимая гиперкалиемия, часто обостряющаяся в результате ограничения соли.

Гипоренинный Гипоальдостеронизм чаще встречают у взрослых с легкой почечной недостаточностью и сахарным диабетом в сочетании с гиперкалиемией и метаболическим ацидозом. Ежедневный прием флюдрокортизона (0,10,2 мг) восстанавливает электролитный баланс при адекватном потреблении соли. Некоторые больные нуждаются в более высоких дозах для коррекции гиперкалиемии.

Клиническое применение глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды - фармакологические препараты, применяемые при различных заболеваниях. Заместительная терапия показана больным с болезнью Аддисона (гидрокортизон 1537,5 мг/сут). Стероиды применяют также при ревматологических (РА, СКВ, васкулиты, височный артериит), гематологических (гемолитическая анемия, лейкозы), неврологических (отек мозга) и пульмональных заболеваниях (саркоидоз, ХОЗЛ) и эндокринной патологии (гиперкальциемия). Даже столь небольшое количество, как 10 мг преднизона в день в течение 3 нед, может вызвать супрессию надпочечников длительностью до 1 года. Стресс усиливает надпочечниковый криз у таких больных, даже спустя месяцы после применения глюкокортикоидов, такие больные должны иметь при себе соответствующую информацию для экстремальных случаев. «Стрессовые дозы» глюкокортикоидов эквивалентны 80160 мг гидрокортизона в день. Длительная терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах ведет к увеличению массы тела, артериальной гипертензии, «кушингоидному» изменению лица, сахарному диабету, остеопорозу, миопатии, повышению внутриглазного давления, ишемическому некрозу костей, инфекции, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии IV типа и другим эффектам. Дозы .наиболее распространенных глюкокортикоидов представлены в табл. 1494.

Таблица 1494 Препараты глюкокортикоидов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Название | Относительная активность | |  |
|  | Глюкокортикоидная | Минералокортикоидная | Эквивалентная доза |
| Препараты короткого |  |  |  |
| действия |  |  |  |
| Гидрокортизон (кортизол) | 1,0 | 1,0 | 20,0 |
| Кортизон | 0,8 | 0,8 | 25,0 |
| Препараты средней |  |  |  |
| продолжительности действия |  |  |  |
| Преднизон | 4,0 | 0,8 | 5,0 |
| Метилпреднизолон | 5,0 | 0,5 | 4,0 |
| Триамсинолон | 5,0 | 0 | 4,0 |
| Препараты длительного |  |  |  |
| действия |  |  |  |
| Дексаметазон | 25,0 | 0 | 0,75 |
| Бетаметазон | 25,0 | 0 | 0,6 |