**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Эндокринологии**

РЕФЕРАТ

на тему:

«Недостаточность надпочечников и надпочечниковый криз»

**Пенза 2008**

# **План**

Введение

1. Недостаточность надпочечников

1.1 Эпидемиология

1.2 Надпочечниковые гормоны

1.3 Патогенез надпочечниковой недостаточность

1.4 Клинические проявления

1.5 Диагноз

1.6 Лечение

2. Надпочечниковый криз

2.1 Клинические проявления

2.2 Лечение

Литература

**Введение**

Сущностью недостаточности надпочечников (НН) является уменьшение или отсутствие продукции гормонов вследствие структурных изменений или функциональных нарушений коры надпочечников или передней доли гипофиза. Дефицит надпочечниковых гормонов может проявляться клинически как хроническое и незаметно прогрессирующее заболевание или как острое жизнеугрожающее состояние, требующее немедленного вмешательства. Лечение НН является специфическим и включает замещение недостающих гормонов.

Хроническая недостаточность надпочечников (ХНН) обусловлена различными причинными факторами. Она может быть первичной (болезнь Аддисона), связанной с недостаточностью самих надпочечников или вторичной, обусловленной недостаточностью гипоталамуса или гипофиза (гипопитуитаризм) или ятрогенным подавлением функции надпочечников при длительном применении стероидов. Острая недостаточность надпочечников (надпочечниковый криз) возникает в результате некоторых острых ситуаций или когда больной с ХНН подвергается воздействию тех или иных стрессов, а также при истощении гормональных резервов надпочечников или внезапном прекращении заместительной терапии гормонами.

**1. Недостаточность надпочечников**

**1.1 Эпидемиология**

Истинная частота недостаточности надпочечников неизвестна. По данным литературы, болезнь Аддисона встречается с частотой 1:100 000. В общем, недостаточность надпочечников наблюдается чаще у взрослых, но она может возникнуть в любом возрасте независимо от пола.

**1.2 Надпочечниковые гормоны**

В надпочечниках различают кору и мозговой слой. Кора надпочечников имеет жизненно важное значение, в ней вырабатываются глюкокортикоиды, минералокортикоиды и андрогенные стероиды. Мозговой слой надпочечников секретирует катехоламины – адреналин и норадреналин; этот процесс в значительной степени регулируется нервной системой. Описания определенного клинического состояния, связанного с гипофункцией мозгового слоя надпочечников, нет. Большинство клинических проявлений надпочечниковой недостаточности наблюдается в том случае, когда физиологическая потребность в глюкокортикоидах и минералокортикоидах превышает способность надпочечников к их продуцированию.

Основным глюкокортикоидом является кортизол, который продуцируется корой надпочечника в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКЛТ), поступающим из передней доли гипофиза. Секреция АКТГ регулируется кортикотропин-рилизинг-фактором (КРФ) в гипоталамусе. Продукция КРФ имеет определенный суточный ритм: его наибольшее количество образуется утром, а наименьшее – поздним вечером. При стимуляции АКТГ уже через несколько минут надпочечники секретируют кортизол в прямом соответствии с концентрацией АКТГ в крови. Обычно кортизол продуцируется со скоростью 20–25 мг/день. В соответствии с законом обратной связи концентрация кортизола в плазме определяет торможение высвобождения АКТГ.

Стрессорные факторы, такие как аноксия, травма, инфекция и гипогликемия, также могут спровоцировать (посредством невыясненных пока механизмов) высвобождение КРФ и АКТГ, в результате чего уровень кортизола в крови возрастает, превышая норму в несколько раз. Высвобождение КРФ в ответ на стресс резистентно к подавлению, т.е. к торможению, происходящему по принципу обратной связи.

Кортизол является мощным гормоном, влияющим на метаболизм большинства тканей организма. Как правило, действие кортизола направлено на поддержание определенного уровня глюкозы путем уменьшения ее внепеченочного потребления, а также обеспечения ее предшественников для глюконеогенеза посредством расщепления белков и жиров. Кортизол регулирует распределение воды между внеклеточным и внутриклеточными компартментами и обладает слабым натрийзадерживающим эффектом. Он также усиливает прессорные эффекты катехоламинов в миокарде и артериолах. В концентрации, превышающей физиологическую, он подавляет воспалительную и аллергическую реакции. Наконец, посредством торможения, осуществляющегося по принципу обратной связи, кортизол подавляет секрецию АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона (МСГ) в передней доле гипофиза.

Основным минералокортикоидом является альдостерон. Его продукция регулируется ренинангиотензиновой системой и плазменным калием по принципу обратной связи. Эти механизмы регуляции, вероятно, имеют одинаковую значимость и гораздо большую важность, чем незначительный альдостеронстимулирующий эффект АКТГ.

Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия и экскрецию калия, прежде всего в дистальных канальцах почек. Другие тканевые эффекты альдостерона незначительны по сравнению с его регулирующим влиянием на уровень натрия и калия.

Продукция андрогенов надпочечниками регулируется АКТГ, но она незначительна по сравнению с выработкой этих гормонов гонадами.

**1.3 Патогенез надпочечниковой недостаточности**

**Идиопатическая недостаточность**

Первичная надпочечниковая недостаточность, или болезнь Аддисона, обусловлена поражением или деструкцией коры надпочечников и имеет множество причинных факторов. Примерно 90%коры надпочечников должно быть вовлечено в патологический процесс, прежде чем надпочечниковая недостаточность проявится клинически. Идиопатическая атрофия надпочечников является ведущей причиной хронической недостаточности надпочечников. При анализе 108 случаев болезни Аддисона 66% из них были классифицированы как идиопатическая атрофия надпочечников. Наблюдавшаяся идиопатическая надпочечниковая недостаточность подразделялась на аутоиммунную (70–75%) и собственно идиопатическую (25–30%). По данным другой работы, посвященной анализу случаев болезни Аддисона и охватывающей десятилетний период (1962–1972), отмечается 78% частота деструкции надпочечников вследствие аутоиммунной атрофии.

Существует впечатляющая связь между идиопатической надпочечной недостаточности и другими заболеваниями аутоиммунного происхождения. По данным одного обзора, у 53% больных с идиопатической надпочечниковой недостаточностью было обнаружено второе аутоиммунное поражение поджелудочной железы, щитовидной железы, слизистой оболочки желудка или гонад. Сопутствующие заболевания включали сахарный диабет, тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию и первичную недостаточность яичников. Другие авторы указывают на частое сочетание идиопатической надпочечниковой недостаточностис гипопаратиреоидизмом, хроническим активным гепатитом, мальабсорбцией, хроническим слизисто-кожным кандидозом, алопецией и витилиго.

**Инфильтративное или инфекционное поражение**

Туберкулезное поражение надпочечников как причина аддисоновой болезни стало встречаться реже; по имеющимся данным, его частота составляет 17–21%. Грибковая инфекция и другие инфильтративные поражения нечасто бывают причиной надпочечниковой недостаточностипри активном диссеминированном процессе. Сообщалось также о недостаточности надпочечников как об осложнении синдрома приобретенного иммунодефицита. Недостаточность может быть вызвана инфекционным поражением надпочечников Mycobact. avium, M.intracellularc или цитомегаловирусом. При некоторых злокачественных опухолях на аутопсии обнаруживаются метастазы в надпочечниках, однако рак редко бывает причиной недостаточности надпочечников. По данным одного обзора, из 51 карциномы надпочечников (выявлено с помощью КТ) 18 были первичными и 33 – метастатическими (13 – из легких, 3 – при меланоме и 17 – из молочной железы, почек, яичников, предстательной железы и других органов).

**Надпочечниковая апоплексия**

Двустороннее кровоизлияние в надпочечники (надпочечниковая апоплексия) редко наблюдается в различных клинических учреждениях и также редко диагностируется при жизни. При анализе 2000 случаев аутопсии (метод сплошного наблюдения с исключением новорожденных и больных с менингококкемией) частота двустороннего кровоизлияния (фокального или диффузного) в надпочечники составила 1,1%. Проявления такого кровоизлияния весьма различны – от нечетко выраженных клинических симптомов до первичной недостаточности надпочечников и катастрофической клинической ситуации.

Риск возникновения этого осложнения, как правило, имеется у больных с серьезным предшествующим заболеванием, при котором надпочечники подвергаются сильному стрессу. Стрессовая стимуляция предрасполагает надпочечники к кровоизлиянию. Установлена также четкая связь между кровоизлиянием в надпочечники и антикоагулянтной терапией гепарином и дикумаролом. Классическим примером может служить больной, недавно перенесший инфаркт миокарда и получающий терапию антикоагулянтами. Возникновение кровоизлияния в этих условиях наиболее вероятно между 3-м и 18-м днем после начала антикоагулянтной терапии. О его появлении свидетельствует внезапное ухудшение состояния с гипотензией и болью в боках, в области костовертебрального угла или эпигастрия. Сопутствующие признаки могут включать повышение температуры тела, тошноту, рвоту и расстройство сознания. В установлении точного диагноза могут помочь КТ и ультразвуковое исследование. Другие стрессорные факторы, ассоциирующиеся с кровоизлиянием в надпочечники, включают хирургическое вмешательство, травму, ожоги, судороги, беременность и тромбоз надпочечниковой вены.

Надпочечниковый криз как последствие кровоизлияния в надпочечники наблюдается также при прогрессирующей септицемии и у новорожденных. По имеющимся данным, причиной кровоизлияния в надпочечники может быть фульминантная септицемия, вызванная менингококком, пневмококком, стафилококком, стрептококком, гемофильной палочкой инфлюэнцы или грамотрицательными микроорганизмами. Синдром Уотерхауса – Фридериксена, носящий жизнеугрожающий характер, является результатом возникшей септицемии вследствие менингококкемии. Состояние больного при этом очень тяжелое с сильным ознобом, резкой головной болью и петехиальной сыпью, которая может прогрессировать до распространенной пурпуры. При этом заболевании часто возникает двустороннее кровоизлияние в надпочечники. В отсутствие быстрого лечения возможно возникновение сосудистого коллапса и наступление смерти. Кровоизлияние в надпочечники является причиной смерти у новорожденных, примерно в 1% случаев, однако эта патология редко попадает в сферу внимания врача ОНП.

**Другие причинные факторы**

Другой причиной первичной недостаточности надпочечников является билатеральная адреналэктомия при метастатическом раке молочной или предстательной железы или при синдроме Кушинга. После такой операции больной полностью и пожизненно зависит от заместительной терапии кортикостероидами. Химиотерапевтические препараты, такие как метотан, применяемый при лечении болезни Кушинга, также могут вызвать недостаточность надпочечников. Кроме того, надпочечниковая недостаточность может быть вызвана метадоном, рифампином и кетоконазолом. Наконец, причиной надпочечниковой недостаточности могут послужить редкие врожденные и наследственные заболевания.

**Причины вторичной недостаточности надпочечников**

Вторичная недостаточность надпочечников может быть следствием заболевания или деструкции гипоталамуса или гипофиза, которые приводят к нарушению способности гипофиза продуцировать АКТГ.

Наиболее частой причиной вторичной НН и надпочечникового криза является ятрогенное подавление функции надпочечников в результате длительной терапии стероидными гормонами. Быстрая отмена глюкокортикоидов у больных с атрофией надпочечников вследствие хронического применения стероидов может привести к коллапсу и смерти, особенно в условиях усиления стресса. Первое сообщение о смертельном исходе, связанном с подавлением функции надпочечников кортикостероидами, относится к 1952 году. Подтверждение развития надпочечниковой недостаточности вследствие лечения преднизолоном было сделано в 1961 году. С тех пор опубликовано множество сообщений, подтверждающих подавление экзогенными глюкокортикоидами функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) с последующей атрофией надпочечников. Возникновение данного осложнения описано не только при пероральном введении кортикостероидов, но и при их местном, ингаляционном и интратекальном применении.

Механизмом развития атрофии надпочечников после отмены экзогенных глюкокортикоидов может быть нарушение нормального суточного выделения КРФ. Вызванное стрессом высвобождение АКТГ может оставаться интактным, но атрофированные надпочечники неспособны секретировать достаточное количество кортизола для покрытия возрастающей при стрессе физиологической потребности. Наименьшее время или минимальные дозы экзогенных глюкокортикоидов, при которых происходит подавление функции ГГНС, неизвестны. Подавление ГГНС следует заподозрить у любого больного, получавшего глюкокортикоиды в дозах, эквивалентных 2–30 мг преднизолона в день в течение 1 недели или более. Для восстановления функции ГГНС после длительного применения сверхфизиологических доз стероидов может потребоваться от 6 до 12 месяцев при условии полной отмены стероидов. До тех пор пока не произойдет полное восстановление, предполагается, что больной нуждается в базальной терапии стероидами (физиологические дозы), а при интеркуррентных заболеваниях или стрессах – в дополнительной терапии. Подавление функции надпочечников должно быть заподозрено на основании анамнеза предыдущего применения стероидов. В случае сомнений относительно состояния ГГНС (у тяжелобольного или при ухудшении состояния больного) показано применение стероидов.

**1.4 Клинические проявления**

**Первичная недостаточность**

Клинические проявления хронической надпочечниковой недостаточности развиваются постепенно и незаметно, что серьезно затрудняет ее диагностику. Клиническая картина болезни Аддисона может быть объяснена на основании дефицита кортизола и альдостерона и недостаточного подавления продукции АКТГ и МСГ по принципу обратной связи.

Клинические проявления дефицита кортизола – анорексия, тошнота, рвота, летаргия, гипогликемия при голодании и неспособность больного выдерживать даже минимальные стрессы, не впадая в шоковое состояние. Способность выделять излишнюю воду с нормальной скоростью также нарушается, что может привести к водной интоксикации. Недостаток альдостерона приводит к нарушению способности сохранять натрий и выделять калий. У больного с дефицитом альдостерона наблюдаются снижение уровня натрия, дегидратация, гипотензия, склонность к обморокам, связанным с изменением положения тела, уменьшение размеров сердца и сердечного выброса. Снижается почечный кровоток; возможно развитие азотемии. Гиперкалиемия наблюдается часто, но она редко бывает тяжелой. Недостаточное подавление продукции АКТГ и МСГ вследствие дефицита кортизола приводит к повышенной пигментации кожных покровов и слизистых оболочек.

У пациента с болезнью Аддисона обычно отмечаются слабость и летаргия, неспособность к физическим усилиям и повышенная утомляемость. Пульс может быть слабым и учащенным. Нередки гипотензия и обмороки при вставании. Так, в одной группе больных (108 человек), страдающих болезнью Аддисона, у 88% систолическое артериальное давление было ниже 110 мм рт. ст. В другой группе с тем же заболеванием (86 человек) артериальное давление ниже указанного уровня отмечено у 91% больных. Несмотря на гипотензию, конечности у больных остаются теплыми. Сердечные тоны обычно приглушены или даже отсутствуют при аускультации.

Для хронической надпочечниковой недостаточности характерна желудочно-кишечная симптоматика, включающая анорексию, тошноту, рвоту, уменьшение массы тела, боль в животе, а иногда и диарею. По данным одного исследования, анорексия и потеря массы тела имели место у всех больных с болезнью Аддисона, а другие желудочно-кишечные симптомы – у 87%.

Кожные проявления аддисоновой болезни: повышенная пигментация (коричневатые пятна) открытых участков кожи (лицо, шея, руки, тыльная поверхность кистей), а также участков, подвергающихся трению или давлению (локти, колени, пальцы кистей и стоп, область сосков). Гиперпигментация отмечается у 92–97 больных с болезнью Аддисона. Может наблюдаться и пигментация слизистых оболочек, а также потемнение родимых пятен и волос, появление продольных пигментированных полос на ногтях. При аддисоновой болезни аутоиммунного происхождения могут отмечаться витилиго, слизисто-кожный кандидоз и алопеция. В связи с нехваткой надпочечниковых андрогенов у женщин может наблюдаться уменьшение роста волос под мышками и на лобке. Этого нет у мужчин ввиду достаточного поступления андрогенов из тестикул.

Психическое состояние таких больных варьирует от тревожности до спутанности сознания. Потеря сознания наблюдается редко (за исключением предсмертного состояния). Может отмечаться усиление вкусового, обонятельного и слухового восприятия. Изредка имеет место гиперкалиемический паралич, что является ургентным осложнением надпочечниковой недостаточности; у больного наблюдается нарастающая мышечная слабость, приводящая к вялой квадриплегии. Лечение данного осложнения состоит во внутривенном введении глюкозы и инсулина или бикарбоната.

**Лабораторные данные**

Обычные лабораторные находки у больных с первичной надпочечниковой недостаточности включают гипонатриемию, гиперкалиемию, гипогликемию и азотемию. Гипонатриемия обычно бывает незначительной или умеренной; тяжелая гипонатриемия (менее 120 мЭкв/л) встречается редко. Так, в одной группе больных с болезнью Аддисона сывороточный уровень натрия ниже 135 мЭкв/л определялся у 88%. Гиперкалиемия обычно бывает слабовыраженной, содержание калия в крови редко превышает 7 мЭкв/л. Начальный уровень калия может быть нормальным или даже сниженным, если имеет место сильная рвота. В редких случаях гиперкалиемия бывает тяжелой и вызывает сердечную аритмию или остановку сердца.

Для первичной надпочечниковой недостаточностихарактерна гипогликемия, особенно при голодании. В одной работе отмечается, что большинство нелеченых больных, страдающих аддисоновой болезнью, не могут подниматься с постели по утрам из-за гипогликемии. Умеренное повышение уровня азота мочевины в крови может наблюдаться вследствие дегидратации, обусловленной дефицитом альдостерона. Азотемия обычно носит обратимый характер и исчезает при восстановлении циркулирующего объема крови.

У пациентов с болезнью Аддисона могут наблюдаться электрокардиографические изменения, включающие уплощение или инверсию зубца *Т,* увеличение интервала *QT,* низкий вольтаж, увеличение интервала *PR* или комплекса *QRS и снижение сегмента ST.* ЭКГ-изменения, отражающие гиперкалиемию, включают следующее: высокие и остроконечные зубцы *Т;* удлинение интервала *PR* и комплекса *QRS;* исчезновение зубцов *Р;* наконец, возможно возникновение фибрилляции желудочков. При рентгенографии грудной клетки может обнаруживаться небольшое и суженное сердце вследствие уменьшения внутрисосудистого объема. На обзорном снимке брюшной полости может определяться кальцификация надпочечников, чаще всего вследствие туберкулеза; однако она может наблюдаться и при инфекции или кровоизлиянии.

**Первичная или вторичная недостаточность**

У больных с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности отмечаются значительные клинические и лабораторные различия. При вторичной надпочечниковой недостаточности нарушается способность гипофиза продуцировать АКТГ. Содержание альдостерона в крови в основном не изменяется ввиду регуляторного влияния ренинангиотензиновой системы и плазменной концентрации калия. Клинические проявления вторичной надпочечниковой недостаточности связаны с дефицитом кортизола и надпочечниковых андрогенов. Кроме того, клинические аномалии могут быть вызваны дефицитом других гормонов передней доли гипофиза, таких как гормон роста, тиреотропный гормон и гонадотропный гормон.

Больные с вторичной надпочечниковой недостаточности лучше переносят недостаток натрия (без развития шока). Это обусловлено интактностью секреции альдостерона. Гипонатриемия, гиперкалиемия и азотемия при вторичной надпочечниковой недостаточности не столь выражены. Но гипогликемия у больных с гипопитуитаризмом наблюдается чаше в связи с одновременным дефицитом гормона роста. Гиперпигментация при вторичной НН не встречается ввиду отсутствия АКТГ и меланоцитстимулируюшего гормона в их источнике – гипофизе. Наконец, при вторичной надпочечниковой недостаточности, как мужчины, так и женщины могут иметь признаки андрогенного дефицита из-за недостаточной продукции гипофизом гонадотропного гормона.

**1.5. Диагноз**

Дифференциация первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности не только на основании общеклинических данных требует обследования больного в госпитальных условиях. Первичная НН диагностируется при определении низкого исходного уровня кортизола в плазме и отсутствии его повышения в ответ на экзогенное введение АКТГ. Отсутствие ответа на АКТГ-стимуляцию обусловлено повреждением или разрушением коры надпочечников и утратой функциональных возможностей. Вторичная же надпочечниковая недостаточность диагностируется на основании определения низкого содержания кортизола в плазме и его метаболитов в моче, которое постепенно нормализуется при повторной стимуляции АКТГ в течение нескольких дней. Для подтверждения целостности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы имеются различные тесты.

В клинической практике имеет применение быстрый скрининг-тест, который может проводиться и в условиях ОНП; он позволяет надежно отличить больных с нормальной функцией надпочечников от больных с надпочечниковой недостаточностью. Этот тест основан на том, что ответная реакция надпочечников на однократное введение АКТГ достигает своего максимума в течение часа. В начале теста из вены берется кровь для определения в ней исходного уровня кортизола, а затем вводится 25 ЕД кортикотропина (синтетический АКТГ) подкожно, внутримышечно или внутривенно. Через 30–60 минут после этого уровень кортизола в плазме измеряется для его сравнения с исходным. В норме содержание кортизола в крови удваивается по отношению к исходному уровню. У больных с первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола не повышается, а у больных с вторичной надпочечниковой недостаточностью он либо остается прежним, либо слегка возрастает. Как показывает последний ретроспективный анализ такого тестирования, нормальным ответом может считаться максимальное значение содержания кортизола >20 мкг/дл. Однако, по имеющимся в литературе данным, возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Так что этот тест следует использовать именно как скринирующий, а не как диагностический при адренокортикальной недостаточности. Для подтверждения надпочечниковой недостаточности и надежной дифференциации первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности необходим более длительный период АКТГ-стимуляции. Быстрый скрининг-тест может использоваться для оценки резервных возможностей надпочечников у больных, ранее получавших стероидную терапию.

**1.6 Лечение**

**Глюкокортикоиды**

Лечение первичной надпочечниковой недостаточности состоит в замещении недостающих гормонов – кортизола и альдостерона; у женщин иногда проводится дополнительная терапия андрогенами. Обычная поддерживающая доза при замещении глюкокортикоидов колеблется от 20 до 37,5 мг кортизола в день. При этом могут использоваться различные препараты. Общепринятой является следующая схема: утром вводится 25 мг ацетата кортизона или 5 мг преднизона, а днем – 12,5 мг кортизона или 2,5 мг преднизона. Это соответствует нормальному суточному ритму поступления кортизола в кровь. Для получения оптимального ответа у некоторых больных, особенно у активных мужчин с большой массой тела, может потребоваться общая суточная доза кортизона в 50 мг или преднизона в 10 мг.

**Минералокортикоиды**

Замещение минералокортикоидов у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью может быть достигнуто путем введения синтетического минералокортикоида – ацетата флюдрокортизона (флоринеф) в дозе 0,05–0,2 мг/день. У больных с развивающейся гипертензией дозировка должна быть соответственно уменьшена. Для больных с болезнью Аддисона важное значение имеет также обеспечение адекватного поступления поваренной соли с пищей.

**Андрогены**

Женщины с первичной надпочечниковой недостаточности могут иметь признаки андрогенной недостаточности, такие как уменьшение роста волос в подмышечных областях и на лобке. Для дополнительной терапии андрогенами может использоваться флюоксиместерон (галотестин), назначаемый перорально по 2–5 мг в день.

**Вторичная недостаточность**

Лечение вторичной надпочечниковой недостаточности отличается от такового при первичной надпочечниковой недостаточности в отношении заместительной терапии минералокортикоидами и андрогенами. Дело в том, что больные с вторичной надпочечниковой недостаточностьюне нуждаются в терапии минералокортикоидами, для них вполне достаточно поступления хлорида натрия с пищей. Однако при наличии гипотензии показано дополнительное введение ацетата флюдрокортизона (0,05–0,1 мг/день). Признаки андрогенной недостаточности могут иметь место у больных (как у мужчин, так и у женщин) с гипопитуитаризмом. Женщинам достаточно перорального введения флюоксиместерона в дозе 2–5 мг/день. Мужчинам показаны большие дозы того же препарата или пролонгирование действующего тестостерона (депо-тестостерон).

Для оценки адекватности замещения стероидов при лечении хронической НН используются различные параметры. После замещения глюкокортикоидов проводится определение уровня кортизола в плазме, содержания свободного кортизола в моче и соотношения плазменного АКТГ и кортизола. Адекватность замещения минералокортикоидов оценивается при измерении в плазме концентрации калия и активности ренина. Но, в общем-то, индикатором адекватности проводимой терапии является улучшение самочувствия больного.

Все больные с хронической надпочечниковой недостаточности должны быть хорошо осведомлены относительно природы своего заболевания и необходимости поддерживающей терапии, имеющей для них жизненно важное значение. Они должны всегда иметь при себе специальную карточку с указанием их основного заболевания, а также шприцы с гидрокортизоном или дексаметазоном и ацетатом кортизона. Они должны получить подробные инструкции в отношении срочного лечения и увеличения заместительной гормональной терапии в случае возникновения интеркуррентного заболевания или стресса. Члены семьи больного также должны хорошо знать, как вести себя в неотложной ситуации. Подобные больные не должны оставаться без медицинского наблюдения.

**2. Надпочечниковый криз**

Надпочечниковый криз (НК) является острым, жизнеугрожающим состоянием, которое должно быть заподозрено и лечено на основании клинической картины. Оно обусловлено, прежде всего, нехваткой кортизола и в меньшей степени – альдостерона и возникает в ситуациях, когда потребность организма в этих гормонах превосходит способность надпочечников к их продуцированию.

У больных с хронической надпочечниковой недостаточностью резервные возможности надпочечников могут оказаться исчерпанными в условиях стресса или интеркуррентного заболевания. В этих условиях криз может быть спровоцирован самыми различными состояниями; они включают серьезную или незначительную инфекцию, травму, хирургическое вмешательства, ожоги, беременность, гиперметаболические состояния, такие как гипертиреоз, а также воздействие препаратов, особенно снотворных или общих анестетиков. Криз может возникнуть у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью, которые по тем или иным причинам прекращают проведение заместительной терапии надпочечниковыми гормонами. Наиболее частой причиной криза является резкая отмена стероидов у больных с ятрогенным подавлением надпочечников вследствие их длительного применения. Наконец, надпочечниковый криз может быть вызван двусторонним кровоизлиянием в надпочечники вследствие фульминантной септицемии (или по другим причинам).

**2.1 Клинические проявления**

Клинические проявления надпочечникового криза обусловлены дефицитом кортизола (прежде всего) и альдостерона (в меньшей степени). Состояние таких больных обычно очень тяжелое. Отмечаются крайняя слабость, спутанность сознания, а также гипотензия, особенно при изменении положения тела. Циркуляторный коллапс может быть резко выраженным. Пульс слабый и учащенный, сердечные тоны могут быть мягкими. Температура тела часто повышена, что может быть связано и с предшествующей инфекцией. Как правило, имеют место анорексия, тошнота, рвота и боль в животе. Последняя может быть достаточно сильной, что стимулирует острый живот. У таких больных может наблюдаться повышенная двигательная активность, иногда прогрессирующая до бредового состояния или судорог.

Лабораторные показатели у подобных больных вариабельны. Сывороточный уровень натрия обычно умеренно снижен, но он может быть и вполне нормальным. Уровень калия может быть нормальным или несколько повышенным. В отдельных случаях концентрация калия значительно повышена, что может вызывать сердечную аритмию или гиперкалиемический паралич. Характерно наличие гипогликемии, иногда довольно глубокой.

**2.2 Лечение**

Лечение должно быть начато быстро на основании клинической картины; его не следует откладывать до получения результатов исследования функционального состояния надпочечников. Терапевтические мероприятия при НК включают замещение жидкости и натрия, введение глюкокортикоидов, коррекцию гипотензии и гипогликемии, снижение гиперкалиемии, а также идентификацию и коррекцию причинных факторов надпочечникового криза.

**Применение жидкостей**

Немедленно должна быть начата быстрая инфузия 5% декстрозы и физиологического раствора. Это направлено на коррекцию дегидратации, гипотензии, гипонатриемии и гипогликемии. Дефицит объема экстрацеллюлярной жидкости у взрослого больного с НК составляет в среднем около 20%, или 3 л. Первый литр жидкости дают в течение 1–4 часов, а 2 или 3 л – могут потребоваться в первые 8 часов терапии. Функциональная емкость сердечнососудистой системы при НК снижена, поэтому при быстром введении физиологического раствора следует соблюдать осторожность.

**Стероиды**

Необходимо быстрое введение водорастворимых глюкокортикоидов. Как только диагноз надпочечникового криза будет поставлен, следует ввести (внутривенный болюс) 100 мг гидрокортизон-натрий-сукцината (солюкортеф) или фосфата. Кроме того, 100 мг гидрокортизона добавляют к внутривенной жидкости. В первые 24 часа терапии обычно требуется 200–400 мг гидрокортизона. Один из авторов рекомендует применять гидрокортизон по 100 мг каждые 8 часов в течение 36–48 часов. Ацетат кортизона (50–100 мг внутримышечно) может быть введен для обеспечения более пролонгированного поступления гормона при необходимости прерывания его внутривенного введения. Не следует полагаться на ацетат кортизона в качестве единственного источника стероидов ввиду непредсказуемости его абсорбции при внутримышечном пути введения. Терапия глюкокортикоидами проводится с целью коррекции гипотензии, гиперкалиемии, гипонатриемии и гипогликемии.

В начале лечения надпочечникового криза введение минералокортикоидов не требуется. Высокие дозы гидрокортизона обеспечивают достаточный минералокортикоидный эффект. По мере снижения дозы глюкокортикоидов (ниже 100 мг/сут) многим больным требуется введение дополнительных минералокортикоидов, например в виде ацетата дезоксикортикостерона (перкортен) по 2,5 – 5,0 мг внутримышечно 1 или 2 раза в день.

**Осложнения**

Дополнительными осложнениями, которые могут потребовать терапевтического вмешательства при надпочечниковом кризе, являются гиперкалиемия и гипотензия. Для их коррекции обычно вполне достаточно введения жидкости и глюкокортикоидов. При сывороточном уровне калия 6,5–7,0 мЭкв/л, особенно в случае определения ЭКГ-изменений, характерных для гиперкалиемии, показано внутривенное введение бикарбоната натрия (1 или 2 ампулы). Если после адекватного замещения объема гипотензия сохраняется, то могут быть дополнительно введены минерало-кортикоиды. Для коррекции гипотензии после замещения внутрисосудистого объема могут использоваться вазопрессоры. Возможно применение гидрохлорида фенилэфрина (неосинеф-рин) в дозе 0,25–0,5 мг в виде внутривенного болюса или 4 мг/л в физиологическом растворе в виде внутривенной инфузии со скоростью 4 мл/мин. Для коррекции упорной гипотензии при НК успешно используются также допамин (интропин) и метараминол (арамин).

Необходимо обследование больного с целью выявления провоцирующего фактора НК. Проводятся соответствующие культуральные и рентгенологические исследования; при выявлении инфекции назначаются антибиотики. Следует подумать и о возможности кровоизлияния в надпочечники, особенно если больной получает антикоагулянтную терапию. Очень важно выяснить, не получал ли больной ранее стероидной терапии.

**Одновременное проведение диагностики и лечения**

Одновременно с лечением НК может проводиться тестирование для подтверждения диагноза недостаточности надпочечников. Для этого используется физиологический раствор, но вместо гидрокортизона в него добавляют 4 мг дексаметазона. Кроме того, в раствор добавляют 25 ЕД кортикотропина и проводят инфузию в течение первого часа. Кровь для определения кортизола берут до начала инфузии и после ее завершения. Собирается суточная моча для определения в ней 17‑гидроксикортикостероидов. В последующие внутривенные растворы добавляют дополнительный кортикотропин с таким расчетом, чтобы не менее 3 ЕД препарата вводилось ежечасно в течение 8 часов. Третий забор крови для определения кортизола производится между 6-м и 8-м часом внутривенной терапии.

У больного с первичной НК во всех пробах определяется низкий плазменный уровень кортизола (менее 15 мкг/дл), а также низкое содержание 17-гидроксикортикостероидов в моче, что подтверждает неспособность надпочечников реагировать на стимуляцию АКТГ. Адекватное повышение плазменного уровня кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ исключает надпочечниковую недостаточность. Ответная реакция, свидетельствующая о частичной интактности адренокортикального резерва, исключает диагноз первичной НК в пользу вторичной НК, но для подтверждения данного диагноза необходимы дальнейшие исследования. В литературе описаны и другие методы одновременного проведения диагностики и лечения.

НК начинает разрешаться через несколько часов после начала соответствующей терапии. Интенсивное лечение и тщательный контроль осуществляются в течение 24–48 часов. После стабилизации состояния больного можно перевести на пероральную поддерживающую терапию, описанную выше. Такой перевод обычно требует 7–10 дней.

Основной причиной смерти при НК являются циркуляторный коллапс и аритмия, вызванная гиперкалиемией. Смертельному исходу в некоторых случаях способствует гипогликемия. При быстром распознавании НК и соответствующем лечении большинство больных выходят из состояния криза.

**Литература**

1. Неотложнаямедицинская помощь: Пер. с англ. / Под ред. Дж.Э. Тинтиналли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. – М.: Медицина, 2001.

1. Внутренние болезни Елисеев, 1999 г.