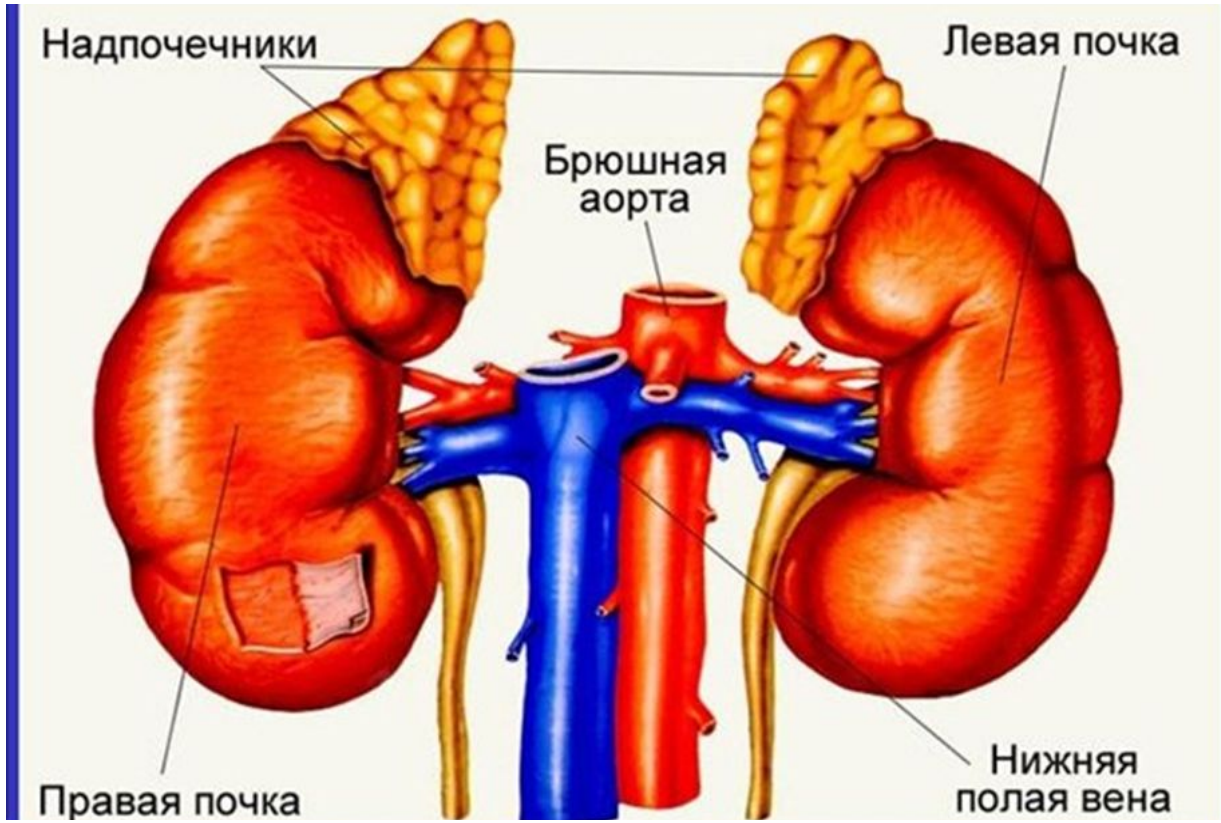
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»
медицинский институт
Кафедра Госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики

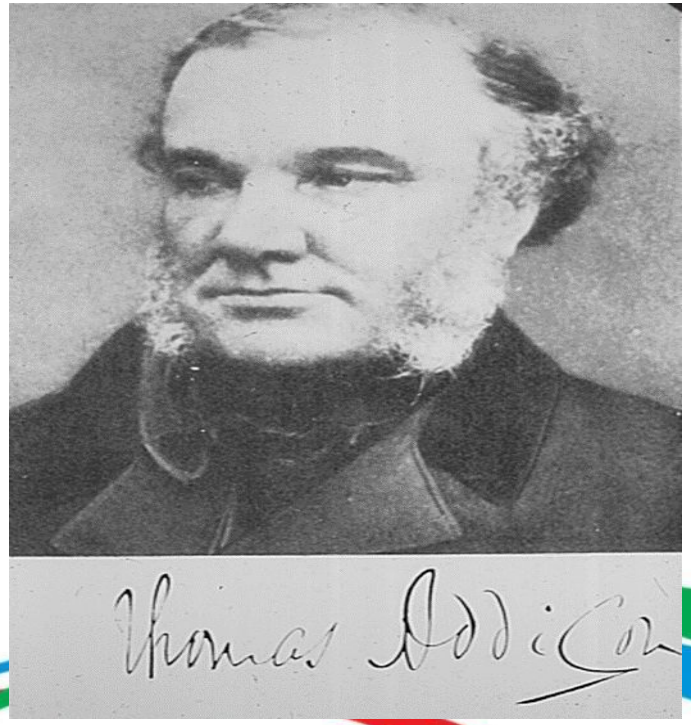
Первичная надпочечниковая недостаточность

Выполнил: **Галеб Эйсса**
Преподаватель: Попов Павел Сергеевич

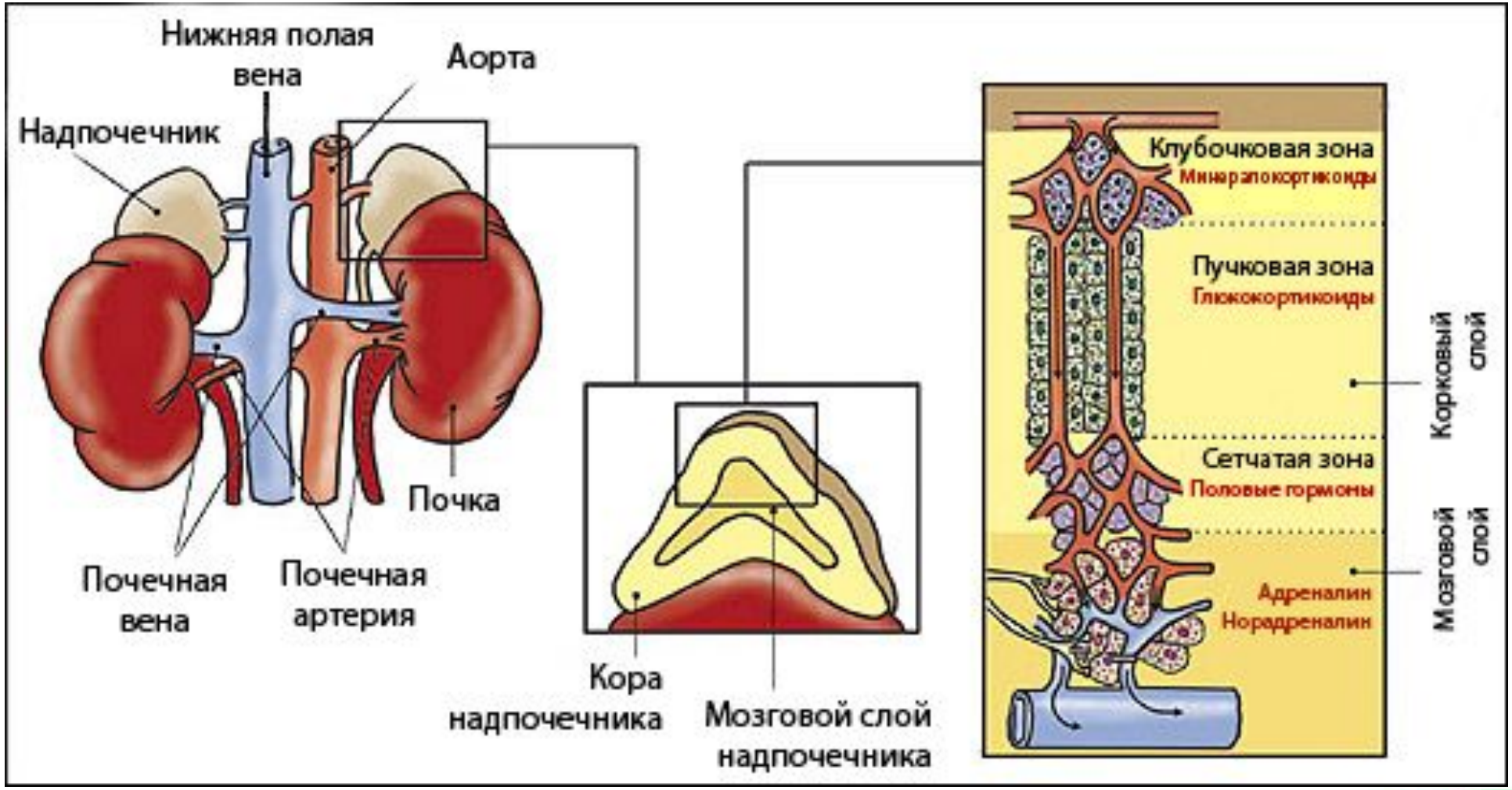
Москва, 2021 г.

Первичная надпочечниковая недостаточность:
тяжелое жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество ГК, МК и андрогенов. 1-НН впервые описана Томасом Аддисоном и поэтому называется Болезнью Аддисона.





Строение коры надпочечников



Этиология

- Аутоиммунные (более 90 %). Специфическими иммунологическими маркерами аутоиммунной деструкции коры надпочечников являются АТ к ферменту надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21).
- инфекционные заболевания (например, туберкулез),
- различные наследственные патологии, которые в большинстве случаев диагностируют в детском возрасте,
- тотальная адреналэктомия,
- метастатическое поражение и лимфома надпочечников

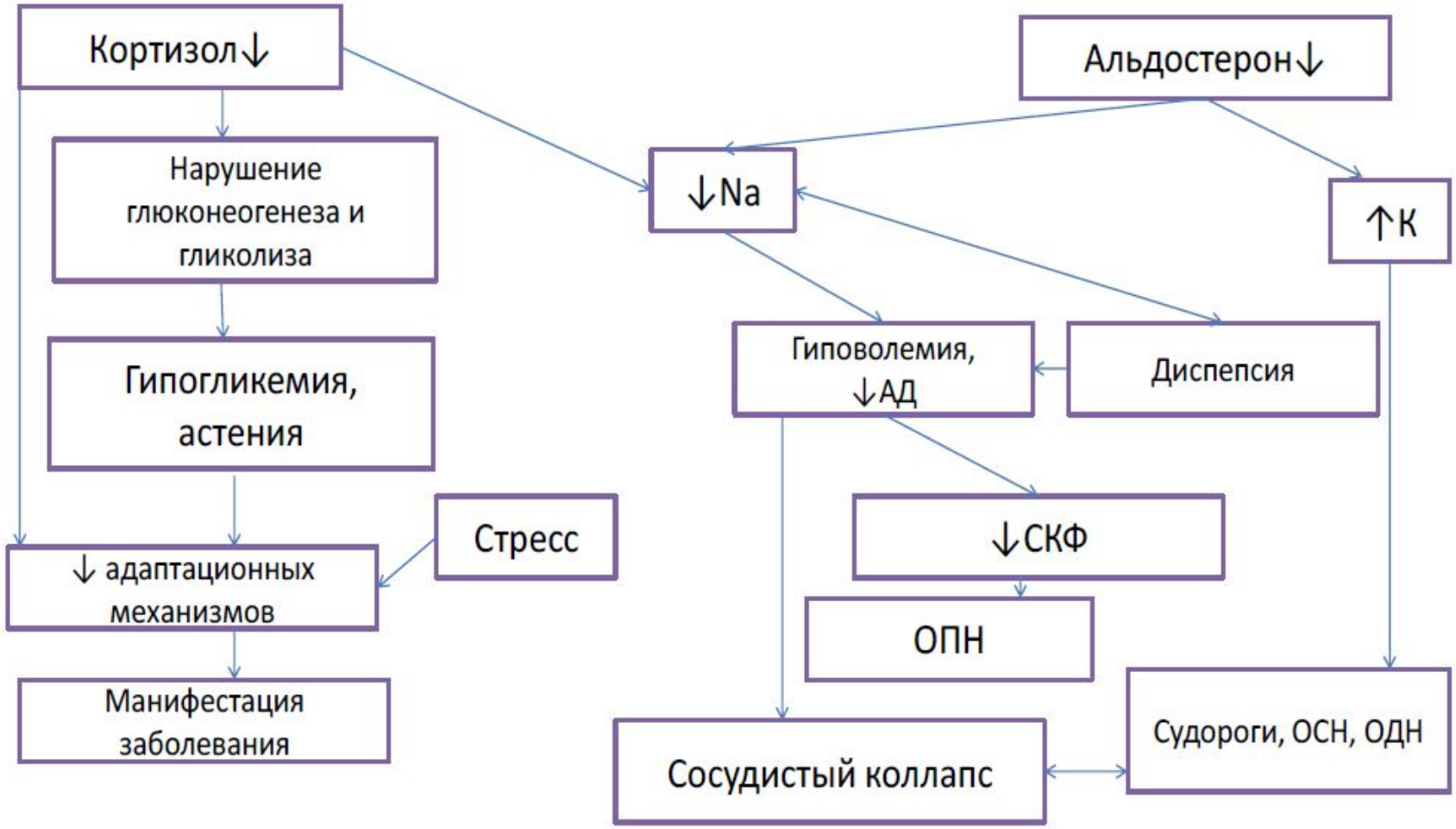
Причина	Особенности
Наследственные варианты первичной надпочечниковой недостаточности	
Врожденная дисфункция коры надпочечников (самая частая причина первичной надпочечниковой недостаточности у детей – 80%)	
Дефицит 21-гидроксилазы (мутация CYP21A2, CYP21B)	Наиболее распространенный вариант, сопровождается гиперандрогенией
Дефицит 11бета-гидроксилазы (мутация CYP11B1)	Сопровождается гиперандрогенией, гипертензией
Дефицит 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы II (мутация HSD3B2)	Нарушение половой дифференцировки у мальчиков, гиперандрогения у девочек
Дефицит фермента отщепления боковой цепи (мутация CYP11A1)	XY реверсия пола

Врожденная гипоплазия надпочечников	
Мутация NROB1	X-сцепленная; вторичный гипогонадизм
Делеция Xp21	Миодистрофия Дюшена
Мутация SF-1	XY реверсия пола
IMAGe синдром	Задержка внутриутробного развития, метафизальная дисплазия, врожденная гипоплазия надпочечников, гермафродитизм
Врожденная нечувствительность к адренокортикотропному гормону (изолированный дефицит глюкокортикоидов)	
1 типа	Мутация гена рецептора к адренокортикотропному гормону (синоним – рецептор к меланокортину 2)
2 типа	Мутация гена вспомогательного протеина рецептора к меланокортину 2 MRAP
Синдром трех А (Синдром Олгроува)	Ахалазия, болезнь Аддисона, алакримия (AAAS)

Приобретенные варианты первичной надпочечниковой недостаточности	
Повреждение ткани надпочечника	
Инфекции	Туберкулез, ВИЧ-инфекция, кандидоз, гистоплазмоз, цитомегаловирус, сифилис, африканский трипаносомоз
Метастазы	Рак легких, средостения, толстой кишки, лимфома, Меланома
Кровоизлияние в надпочечники	На фоне сепсиса, антикоагулянтного синдрома, приема антикоагулянтов
Тотальная адреналэктомия	Некоторые случаи болезни Иценко-Кушинга, двусторонней феохромоцитомы
Односторонняя адреналэктомия с атрофией контралатерального надпочечника	Синдром Иценко-Кушинга
Инфильтративные заболевания	Гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз

Медикаментозная	
Противотуберкулезные препараты	Рифампицин
Противогрибковые препараты системного действия	Кетоконазол
Другие противоопухолевые препараты(моноклональные антитела)	Гиперактивация аутоиммунитета (за счет ингибирования контрольных точек передачи иммунного сигнала: CTLA-4, PD1, PD-L1)
Прочие противоопухолевые препараты	Митотан

Патогенез 1-НН



Классификация заболевания

- По течению различают хроническую и острую 1-НН .
- По причине различают наследственную и приобретенную 1-НН.
- В зависимости от степени адекватности заместительной терапии, различают медикаментозную компенсацию, субкомпенсацию и декомпенсацию (АК) 1-НН

Клинические проявления

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
Надпочечниковая недостаточность		
1. **Усталость, слабость** 2. **Снижение веса** 3. Постуральное головокружение 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт 5. **Тяга к соленому** 6. Депрессия, чувство тревоги 7. **Тяжелое течение** интеркуррентных заболеваний	1. **Гиперпигментация** Складок кожи, слизистых, Рубцовых изменений, сосков, Особенно кожных покровов, подвергшихся инсоляции (только при первичной надпочечниковой недостаточности) 2. **Гипотония** с постуральным выраженным снижением 3. Иногда, отсутствие лобкового и подмышечного	1. Гипонатриемия 2. Гиперкалиемия

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
Аддисонический криз		
1.Выраженная слабость 2.**Синкопальные** состояния **3.** Боли в животе, тошнота, **рвота;** клинические симптомы, идентичные **«острому животу»** 4. Резкие **боли в поясничной области**	**1.Выраженная** гипотензия 2. Болезненная пальпация живота/напряженность мышц передней брюшной стенки **3. Лихорадка** 4. Спутанность сознания, делирий 5. Олигурия с исходом в **острую почечную недостаточность**	1. Гипонатриемия (<132 ммоль/л) 2. Гиперкалиемия **3. Гипогликемия** **4. Гиперкальциемия** 5. **Повышение креатинина**

Диагностика заболевания

- Жалобы и анамнез
- Физикальное обследование
- Лабораторные диагностические исследования

Основополагающими для установления диагноза НН являются результаты лабораторного обследования

Лабораторная диагностика

На первом этапе обследования рекомендуется проанализировать следующие лабораторные показатели:

1. Уровень кортизола в сыворотке (в 8.00)
2. Уровень АКТГ в плазме крови (в 8.00)
3. Глюкоза в сыворотке крови
4. Уровень калия в сыворотке крови
5. Уровень натрия в сыворотке крови
6. Ренин в плазме крови (активность ренина плазмы)

Рекомендовано первым диагностическим шагом определить уровень базального кортизола и АКТГ в крови.

Оценка уровня базального

Кортизол (нмоль/л)	Вероятность диагноза НН
менее150	Вероятна НН
150 - 500	Сомнительна НН
более 500 нмоль/л	Исключается НН

- *Если пациент получает терапию глюкокортикоидами, то исследование уровня базального кортизола и АКТГ не достоверно.*

В таком случае переходят в II этапу диагностики с помощью стимуляционных проб.

- *При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л, требуется дополнительный стимуляционный тест с синактеном*

- ***Алгоритм проведения пробы с АКТГ короткого действия:***

Исходно берется кровь для определения кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг ***тетракозактида*** *(синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения кортизола.*

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л.
При первичной надпочечниковой недостаточности реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, подъем кортизола меньше 500 нмоль/л [BI]

Лечение

- **Заместительная терапия ГК**

Всем пациентам с НН рекомендуется терапия ГК

Название	***Гидрокортизон***	***Кортизон***	***Преднизолон***
Продолжительность действия	*Короткая*	*Короткая*	*Средняя*
Период полувыведения	*90 минут*	*90 минут*	*200 минут*
Эквивалентная доза	*20 мг*	*25 мг*	*5 мг*
Период полураспада	*6-12 часов*	*6-12 часов*	*12-36 часов*

▪ Заместительная терапия МК

- Всем пациентам с 1-НН рекомендуется минералокортикоидная терапия – **флудрокортизон** (стартовая суточная доза 50-100 мкг), потребление соли не ограничивать

- Рекомендуется уменьшить дозу **флудрокортизона** у пациентов с 1-НН и артериальной гипертензией, так как повышение АД может свидетельствовать о передозировке препаратом.

Лечение во время беременности

- Для всех беременных с 1-НН рекомендуется рассмотреть вопрос о повышении дозы гидрокортизона , особенно в третьем триместре

- Во время нормальной беременности уровень кортизола постепенно повышается (в 2-3 раза) начиная с первого триместра вследствие повышения уровня КСГ

- При беременности пациенткам с 1-НН для заместительной терапии глюкокортикоидной недостаточности рекомендуется назначение гидрокортизона.
- назначение дексаметазона не рекомендуется, так как он не инактивируется плацентарной 11 бета-гидроксистероиддегидрогеназой 2 типа и может поступать через плаценту к плоду

- В родах пациенткам с 1-НН рекомендуется назначение стрессовой дозы гидрокортизона как при хирургических вмешательствах

Для лечения острого адреналового криза рекомендовано:

- Введение гидрокортизона 25 – 50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации)
- Введение гидрокортизона 100 мг/м(2) - болюс
- Инфузии NaCl 0,9% + глюкоза 5-10% 450-500 мл/м(2) – 1 час, затем 2-3 л/м (2)/сут
- Инфузионная терапия с гидрокортизоном 100 - 200 мг/м2/сут, в/в капельно – 1-2 сутки
- Контроль уровня калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа
- Нормализация состояния, калия, натрия
- опереход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты
- Назначение кортинеффа при дозе гидрокортизона <50 мг/сут

Спасибо за внимание