

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

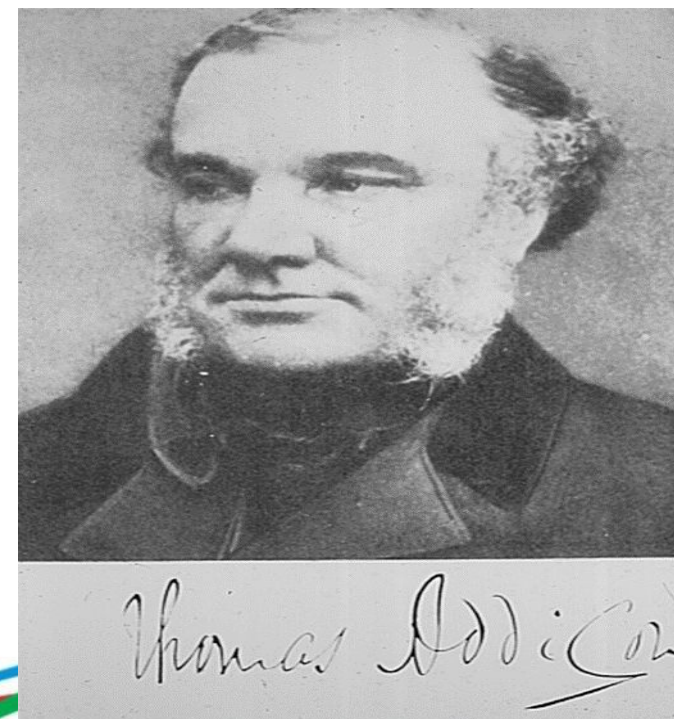
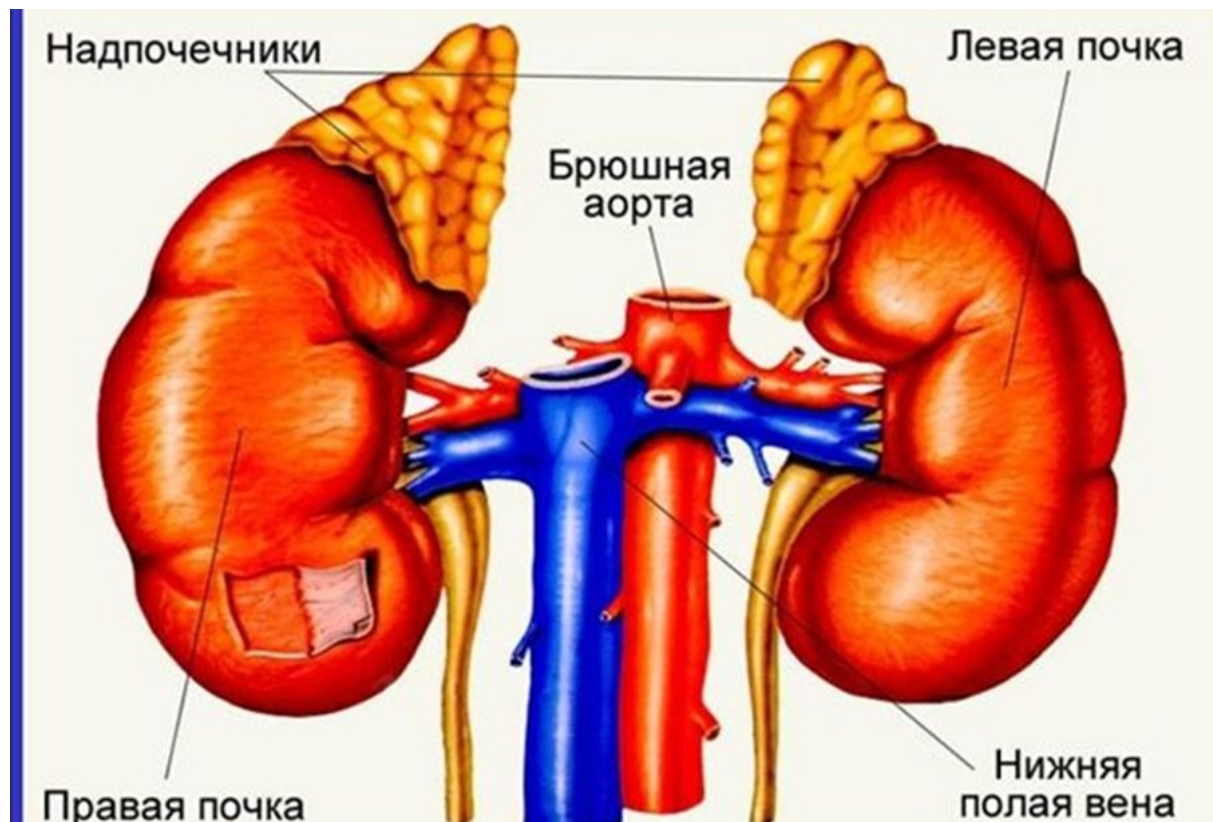
Выполнил: Галев Эйсса

Преподаватель: Попов Павел Сергеевич

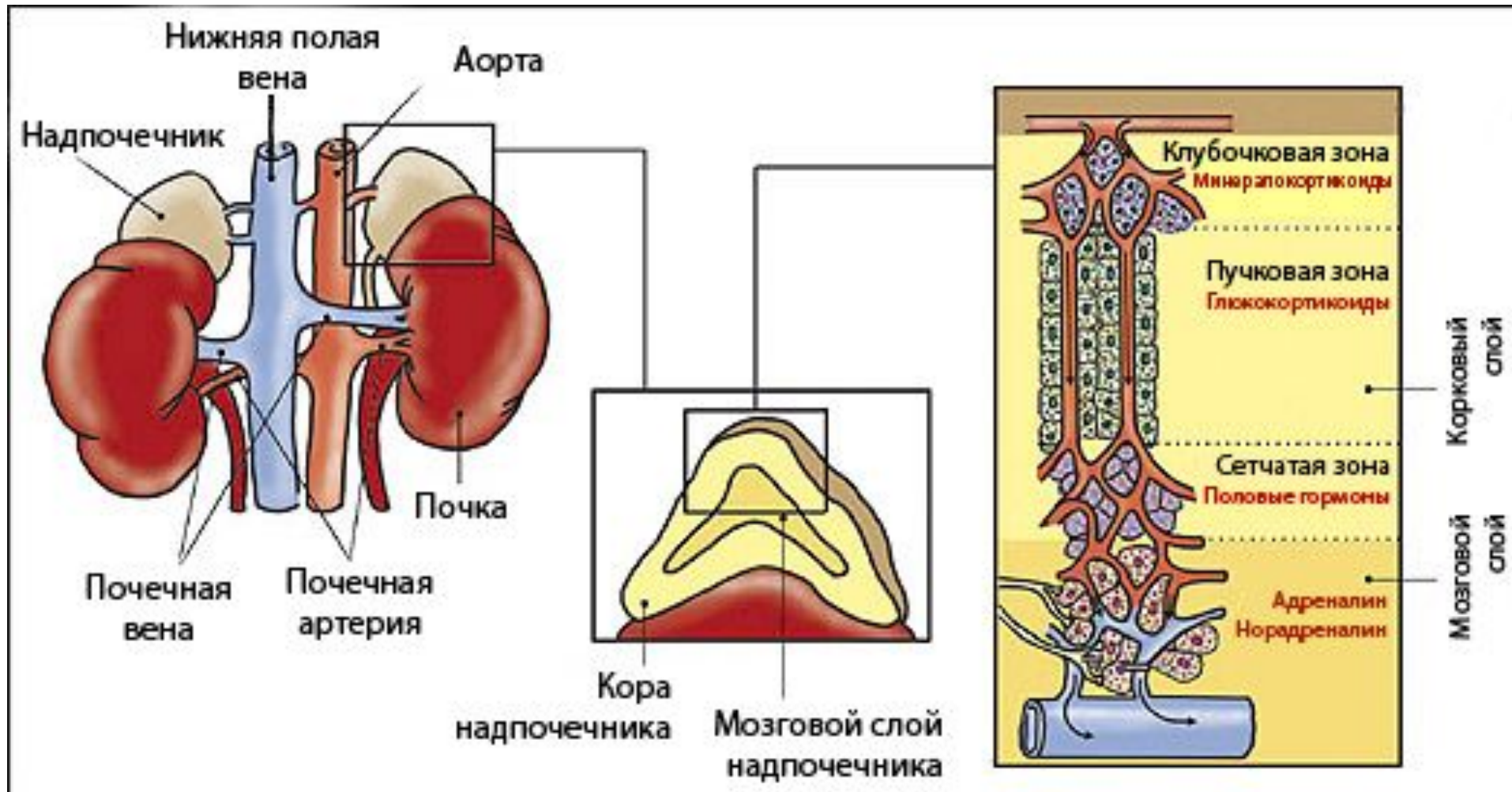
Москва, 2021 г.

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	
<p style="text-align: center;">Врожденная дисфункция коры надпочечников</p> <p style="text-align: center;">(самая частая причина первичной надпочечниковой недостаточности у детей – 80%)</p>	
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	XУ 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

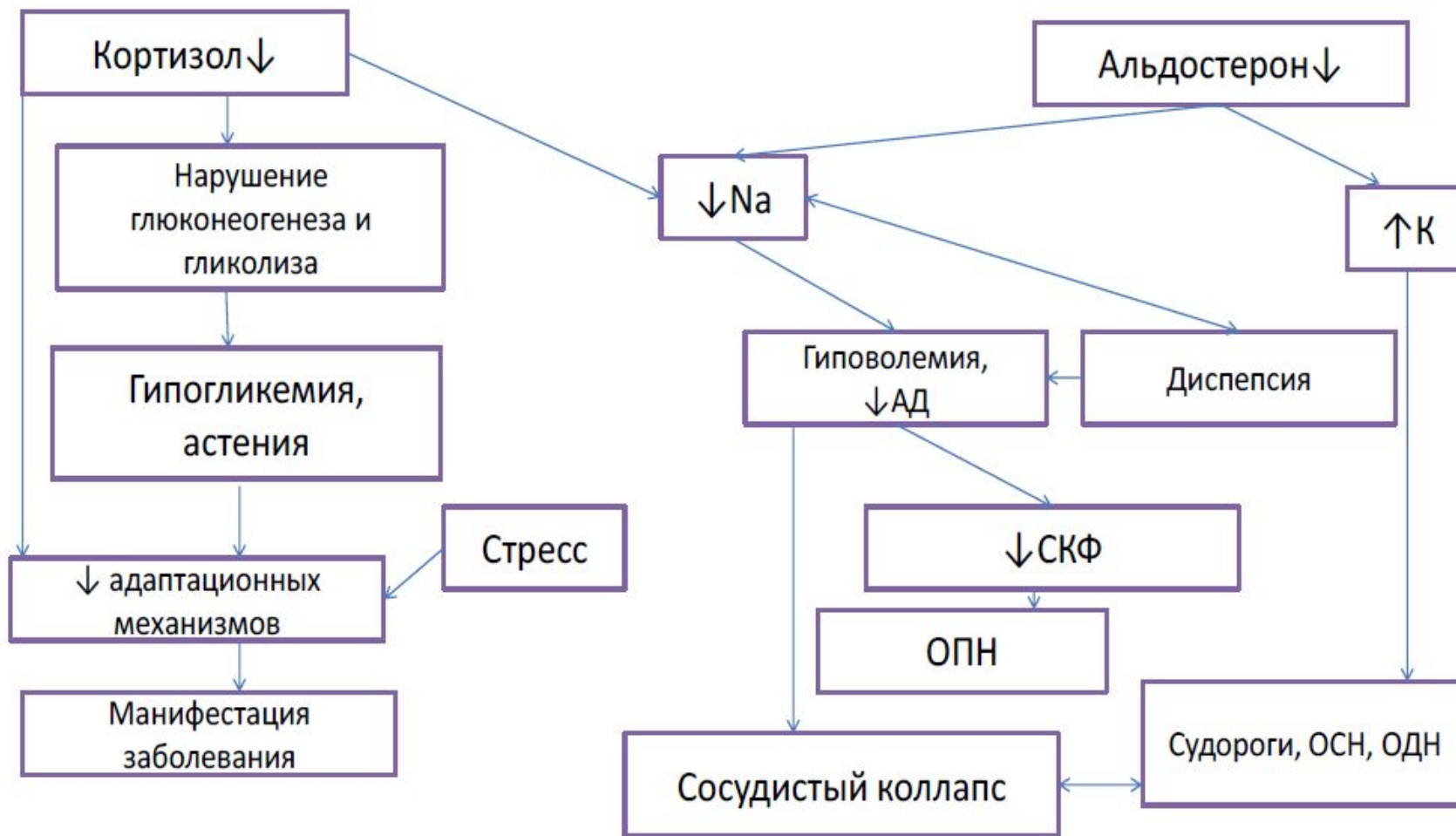
Другие противоопухолевые препараты (моноклональные антитела)

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

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



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
менее 150	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 этап 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 [В1]

Лечение

- **Заместительная терапия
ГК**

Всем пациентам с НН рекомендуется терапия ГК

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

▪ 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
- переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты
- Назначение кортинеффа при дозе гидрокортизона <50 мг/сут

Спасибо за внимание

