

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

“Затверджено”
на методичній нараді кафедри
внутрішньої медицини №3

Завідувач кафедри
професор _____
(Л.В. Журавльова)

“29” серпня 2012 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ

<i>Навчальна дисципліна</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Модуль №</i>	1
<i>Змістовний модуль №1</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи
<i>Тема заняття</i>	Хронічна недостатність кори надниркових залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика та лікування. Гостра недостатність кори надниркових залоз. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз.
<i>Курс</i>	4
<i>Факультет</i>	Медичний

Харків 2012

Змістовий модуль №1 “Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи”

Практичне заняття №8

“Хронічна недостатність кори надниркових залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика та лікування. Гостра недостатність кори надниркових залоз. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз”

Актуальність

Ураження наднирників ведуть до тяжких захворювань, початкові прояви котрих в більшості випадків не мають чіткої клінічної картини, хворі зпаходяться під наглядом лікарів різних за фахом, що часто є причиною занадто пізньої діагностики та лікування. В деяких випадках захворювання може розпочинатися з невідкладного стану.

Аддісонова хвороба характеризується хронічним перебігом, потребує довічної замісної терапії, ретельної організації диспансерного нагляду, потребою періодичної корекції лікування. Діагностика захворювань, які супроводжуються гіперфункцією наднирників, може бути вкрай утруднена та потребує диференціювання з чисельною кількістю інших захворювань. Тому необхідно вивчати патологію надниркових залоз лікарям усіх спеціальностей. небезпечна.

Навчальні цілі:

- ознайомити студентів із *анатомо-фізіологічними даними* надниркових залоз;
- навчити студентів поширеності, етіології, патогенезу, клініці, діагностиці, профілактиці та лікуванню *хронічної недостатності надниркових залоз (Хвороби Аддісона) та гострої недостатності надниркових залоз;*
- ознайомити студентів із *класифікацією пухлин* надниркових залоз;
- навчити студентів клініці, діагностиці, диференціальної діагностиці, лікуванню *синдрому Іценка-Кушинга (кортикостероми, глюкостероми), андростероми та кортикостероми, первинного гіперальдостеронізму (синдром Кона), феохромоцитому;*
- ознайомити студентів із визначенням, клінічними формами, діагностикою та лікуванням *природженої гіперплазії кори надниркових залоз.*

Що повинен знати студент?

- *анатомо-фізіологічні дані* надниркових залоз;
- поширеність, етіологію, патогенез, клініку, діагностику, профілактику та лікування *хронічної недостатності надниркових залоз (Хвороби Аддісона) та гострої недостатності надниркових залоз;*
- *класифікацію пухлин* надниркових залоз;
- клініку, діагностику, диференціальну діагностику, лікування *синдрому Іценка-Кушинга (кортикостероми, глюкостероми), андростероми та кортикостероми, первинного гіперальдостеронізму (синдром Кона), феохромоцитому;*
- визначення, клінічні форми, діагностику та лікуванням *природженої гіперплазії кори надниркових залоз.*

Що студент повинен вміти?

- розпізнати клінічні симптоми;
- інтерпретувати лабораторні дані, результати визначення гормонів, їх попередників та метаболітів;
- запроваджувати диференційну діагностику;
- скласти план обстеження та лікування;
- діагностувати, лікувати, запроваджувати диспансерний нагляд при хронічній недостатності наднирників, гормонально-активних пухлинах наднирників, адреногенітальному синдромі;
- діагностувати та лікувати гостру надниркову недостатність та хворобу Аддісона в умовах стресу.

Перелік практичних навичок, які студент повинен засвоїти

- виділити головні скарги у хворого, пов'язані із захворюваннями наднирників;
- встановити можливі етіологічні фактори захворювання;
- виявити наявність порушень внутрішніх органів та систем організму, пов'язаних з порушенням функціонального стану наднирників;
- вірно інтерпретувати дані додаткових досліджень, в тому числі гормональних, рентгенологічних та радіологічних;
- скласти схему обстеження даного хворого;
- вміти вірно готувати біологічний матеріал для гормонального дослідження;
- провести диференційну діагностику даного захворювання;
- обґрунтувати діагноз;
- скласти схему лікування даного хворого;
- при необхідності встановити план лікування до операції, в період та після неї;
- встановити можливий прогноз;
- виписати рецепти на препарати гормонів наднирників.

Зміст теми

Хронічна недостатність кори надниркових залоз. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика та лікування. Гостра недостатність кори надниркових залоз. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз

Анатомо-фізіологічні дані надниркових залоз

Наднирники – парні ендокринні залози, є правий і лівий наднирники. Наднирники представляють собою комплекс, що складається з двох ендокринних залоз - кори і мозкової речовини, що мають різне ембріональне походження, різну гістологічну структуру і синтезують різні типи гормонів.

Коркова речовина (*кора наднирників*) формується з мезодермальних клітин, розташованих поблизу зачатка статевих залоз і нирок. *Мозкова речовина* є похідною ектодермальних клітин нервового гребінця. У плоду фетальні наднирники за розмірами більше за нирки. У постнатальному періоді починає формуватися постійна кора наднирників, і до третього року життя чітко визначаються 3 зони кори наднирників: клубочкова, пучкова і сітчаста, яка межує з мозковим шаром.

У дорослої людини наднирники мають форму трикутників розміром 4x2x0,3 см і масу близько 5-7 г. На частку кори припадає близько 80% маси наднирників.

Мозковий шар наднирників (як і симпатична нервова система) є похідними нервового гребінця, мають нейроектодермальне походження, являються місцем утворення катехоламінів, до яких відносять дофамін, норадреналін і адреналін.

Наднирники секретують *кортикостероїди*, які складаються з 21 атома вуглецю. Стероїдні гормони розділяють на чотири групи: *глюкокортикоїди*, *мінералокортикоїди*, *андрогени* і *естрогени*.

Попередником стероїдних гормонів є *холестерин*, частка якого в наднирниках людини складає до 10% сирової маси. Велика частка холестерину (80-90%) пов'язана з жирними кислотами, ефіри холестерину зосереджені в ліпідних краплинах цитоплазми. Вільний холестерин складає лише 10% його загального вмісту в наднирниках, локалізується головним чином в ендоплазматичних мембранах і мітохондріях. Поповнення запасів холестерину перебуває під контролем АКТГ.

АКТГ регулює швидкість стероїдогенеза в наднирниках, змінюючи метаболізм холестерину і його перерозподіл як усередині клітини, так і в мітохондріях. Внутрішньоклітинний транспорт холестерину здійснюється мікроворсинчастою системою.

Біосинтез кортикостероїдів починається в мітохондріях, де від холестерину під впливом ферменту десмолази P450_{ssc} відбувається відщеплення бічного ланцюга з 6 атомів вуглецю з утворенням прегненолона, поліциклічної сполуки з 21 атома вуглецю.

Прегненолон, що утворився з холестерину в кристах мітохондрій, є попередником для більшості кортикостероїдів. Подальша трансформація глюкокортикоїдів відбувається в гладенькому ендоплазматичному ретикулумі. З прегненолона за участю ферменту 17 α -гидроксилази-P450c17 відбувається 17 α -гидроксилювання з утворенням 17- α -гидроксипрегненолона (*кортизола*).

Фермент 21-гидроксилаза-P450c21 забезпечує подальше гідроксилювання в 21-му положенні з утворенням *кортикостерона*. Фермент 11 β -гидроксилаза-P450c11 контролює наступне гідроксилювання в 11-му положенні з утворенням кортизону (11-дегідрокортизола). Дані метаболіти, виникаючі в наслідок послідовних реакцій гідроксилювання, представлені в пучковій і частково в сітчастій зонах кори наднирників.

Біосинтез мінералокортикоїдів контролює фермент P450-aldo (альдостеронсинтаза), який присутній тільки в клубочковій зоні. Тому мінералокортикоїди (альдостерон) утворюються тільки в клітинах клубочкової зони. Під контролем ферменту P450-aldo перебувають всі три останні етапи синтезу альдостерону - утворення з 11-дезоксикортикостерону кортикостерона, 18-гидроксикортикостерона і *альдостерону* (18-оксикортикостерон). Функції альдостеронутворюючих клітин лише частково перебувають під контролем АКТГ.

Утворення андрогенів в корі наднирників здійснюється в її сітчастому шарі та частково в пучковій зоні шляхом конверсії 17- α -гидроксипрегненолона у *C-19 стероїди*, до яких відноситься дегідроепіандростерон і дегідроепіандростерона сульфат. Андростендіон утворюється з 17- α -гидроксипрогестерона за участю ферменту 17,20-десмолази. Андростендіон може конвертуватися в тестостерон. У чоловіків тестостерон надниркового походження є лише невеликою частиною від загального рівня тестостерона, що циркулює в крові та екскретується з сечею.

Під впливом АКТГ в тканинах наднирників відбувається підвищення синтезу ДНК і РНК, збільшуються розміри клітин, об'єм ядер, гіпертрофуються ядрця і пластинчастий комплекс, зростає число ліпідних включень і мітохондрій, збільшується об'єм гладенької ендоплазматичної мережі, утворюються і активуються ферменти, що визначають швидкість стероїдогенеза (холестеринестераза, десмолаза P 450-ssc та ін.).

Біологічно активними глюкокортикоїдами у порядку зменшення активності є кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол і 11-дегідрокортикостерон. У добу наднирниками секретується 18-20 мг кортизола.

Кортизол, що надходить в кровообіг, зв'язується α -2-глобуліном (кортикостероїдзв'язуючий глобулін, або *транскортин*). Більше 95% кортизола крові пов'язано з транскортином і перебуває в постійній рівновазі з вільною фракцією гормону, що здійснює біологічний ефект. Разом з цим кортизол зв'язується також із альбумінами, які мають до нього низьку афінність у порівнянні з транскортином.

У клубочках нирок фільтрується лише вільний кортизол, близько 90% якого реабсорбується в ниркових канальцях, а інша частина – близько 330 нмоль (120 міліграм) – екскретується з сечею протягом доби.

Основним місцем обміну кортизола є печінка, але нирки, кишечник і легені також беруть участь в обміні кортикостероїдів. Період напіврозпаду кортизола складає 80-110 хвил.

Секреція кортизола, як і АКТГ, має характерний добовий ритм. Максимум секреції припадає на ранкові години (6-8 г).

Глюкокортикоїди є важливими, життєво необхідними гормонами, які беруть участь в регуляції обміну речовин в організмі:

- підвищують концентрацію глюкози в крові за рахунок різкого збільшення глюконеогенезу в печінці і зниження утилізації глюкози на периферії (контрінсулярна дія, периферичний антагонізм дії інсуліну);

- виявляють *катаболічну дію* на обмін білків і жирів – активують їх розпад і гальмують синтез;
- *активація ліполіза* в жировій тканині призводить до вивільнення в сироватку крові гліцерину, вільних жирних кислот та інших ліпідів (гіперліпідемії і гіперхолестеринемії).
- пригнічують всі компоненти запальної реакції і є природними протизапальними факторами;

- спільно з альдостероном, катехоламінами та іншими вазоактивними пептидами беруть участь в підтримці нормального артеріального тиску, потенціюють в основному вплив катехоламінів на стінку судин. Крім того, при цьому збільшується утворення ангіотензиногена, який перетворюється на ангіотензин, виявляє власну пресорну дію і одночасно стимулює секрецію альдостерону;
- *підвищують діурез*, стимулюючи швидкість клубочкової фільтрації і зменшуючи реабсорбцію води (ймовірно, внаслідок пригнічення утворення антидіуретичного гормону).

Кортизол має невелику мінералокортикоїдну активність - посилює реабсорбцію натрію в обмін на іони калія в дистальних відділах каналців нирок, що призводить до затримки натрію в організмі, збільшенню об'єму позаклітинної рідини і гіпокаліємії.

Кортизол є основним кортикостероїдом, що здійснює контроль секреції кортиколиберина і АКТГ.

Біологічно активними *мінералокортикоїдами* у порядку зменшення активності є альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон і 18-оксидезоксикортикостерон. Альдостерон сприяє затримці в організмі натрію і води, стимулює виділення калія, а також виявляє слабку глюкокортикоїдну дію.

Альдостерон, що секретується наднирниками зв'язується із специфічними цитоплазматичними рецепторами епітеліальних клітин дистальних відділів каналців нирок. Альдостерон-рецепторний комплекс потім переміщується в ядро і зв'язується з ядерними рецепторами, викликаючи стимуляцію мРНК і синтез білка-ферменту, який здійснює підвищене виділення калія і затримку натрію, забезпечуючи обмін іонів натрію на калій в дистальних відділах каналців.

У сітчастому шарі кори наднирників відбувається секреція статевих гормонів (андрогенів і естрогенів).

Катехоламіни утворюються в хромафінних клітинах мозкового шару наднирників, ЦНС, адренергічних симпатичних волокнах постгангліонарних нейронів. Катехоламіни одночасно являються і гормонами, і нейротрансмітерами, які відіграють провідну роль в регуляції функціонування серцево-судинної системи.

Початковим продуктом для утворення катехоламінів є *тирозин*. Спочатку в мітохондріях хромафінних клітин відбувається гідроксилування тирозина за участю ферменту тирозингідроксилази із утворенням дигідроксифенілаланіну (*ДОФА*). Активність тирозингідроксилази і гідроксилування тирозина є основною ланкою в біосинтезі катехоламінів, лімітуючою його швидкість. ДОФА є попередником катехоламінів, не має біологічної активності, але легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

За допомогою ДОФА-декарбоксілази ДОФА перетворюється в дегідроксифенілетиламін (*дофамін*). Декарбоксілювання ДОФА і утворення дофаміна здійснюється в цитоплазмі, де в розчиненому вигляді присутні ДОФА-декарбоксілаза та інші ферменти, необхідні для цього етапу біосинтезу катехоламінів.

Дофамін потрапляє в гранули хромафінних клітин або терміналі аксонів і у присутності ферменту дофамін- β -оксидази перетворюється на *норадреналін*. Далі норадреналін знову виходить в цитоплазму і за допомогою ферменту норадреналін-N-метилтрансферази трансформується в *адреналін*, який повторно поглинається гранулами.

Гранули виконують наступні специфічні функції: поглинають дофамін із цитозоля клітини і конвертують його в норадреналін; гранули є місцем "складування" адреналіну і норадреналіну; оберігають їх від дії моноаміноксидази і руйнування; у відповідь на нервову стимуляцію вивільняють катехоламіни в кров. При цьому гранули функціонують як тканинні буферні системи для катехоламінів; цю їх функцію можна порівняти з функцією транспортних білків сироватки крові для тироїдних гормонів і кортикостероїдів.

Вивільнення катехоламінів як із мозкового шару надниркових, так і з закінчень симпатичної нервової системи відбувається під впливом таких фізіологічних стимуляторів, як стрес, фізичне і психічне навантаження, підвищення рівня інсуліну в крові, гіпоглікемія, гіпотонія та ін. Вивільнення катехоламінів відбувається за участю іонів Ca^{2+} , який надходить в клітину або в закінчення симпатичної нервової системи. Катехоламіни, які надходять у кров, досягають периферичних тканин, де накопичуються або метаболізуються прямо пропорціонально симпатичній іннервації тканин.

ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРНИКІВ (ХВОРОБА АДДІСОНА)

Хронічна недостатність наднирників - захворювання, обумовлене різким зниженням утворення гормонів кори наднирників.

Вперше хронічну недостатність кори наднирників, спричинену туберкульозним ураженням, в 1855 році описав англійський клініцист Томас Аддісон.

Хронічна надниркова недостатність частіше зустрічається у чоловіків у віці 20-40 років; співвідношення чоловіків і жінок, що страждають на це захворюванням - 2:1.

Етіологія

Первинна форма може бути пов'язана з ураженням коркової речовини наднирників деструктивними процесами різного походження або з прогресуючою атрофією наднирників аутоімунного генезу. Розвиток *вторинної форми* хвороби частіше пов'язаний з гіпоплазією або атрофією коркової речовини наднирників, спричиненої первинною поразкою гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до недостатньої секреції кортикотропіна гіпофізом.

Раніше основною причиною хронічної недостатності наднирників була туберкульозна інфекція, на її частку припадало до 80% всіх випадків захворювання.

На цей час приблизно у 50-65% випадків первинна хронічна недостатність наднирників виникає в результаті *аутоімунного адреналіта*.

Часто у одних і тих же хворих поряд із наявністю аутоантитіла до клітини кори наднирників виявляються антитіла до острівців підшлункової залози. Аутоімунне ураження кори наднирників часто зустрічається як компонент аутоімунного полігландулярного синдрому I і II типу.

Аутоімунний полігландулярний синдром I типу розвивається в дитячому віці (близько 10-12 років) і включає гіпаратироз, недостатність наднирників і кандідомікоз. Часто вказана недостатність перерахованих залоз поєднується з гіпогонадізмом, перніціозною анемією, алопецією, вітиліго і хронічним активним гепатитом.

Аутоімунний полігландулярний синдром II типу спостерігається у дорослих, звичайно після 20-річного віку і характеризується тріадою: цукровий діабет, аутоімунні захворювання щитоподібної залози і надниркова недостатність. При аутоімунному полігландулярному синдромі II типу встановлена асоціація з генами системи HLA-DR3 і DR4, тоді як при аутоімунному полігландулярному синдромі I типу такої асоціації немає.

Синдром Шмідта характеризується аутоімунним ураженням наднирників, щитоподібної і статевих залоз.

При *туберкульозному ураженні* наднирники можуть бути збільшені, однак вони частіше зморщені, фіброзовані, лише при мікроскопії вдається виявити невеликі ділянки гіперплазії клітин кори наднирників. До патологічного процесу залучається мозковий шар наднирників, який може бути повністю зруйнованим.

Інші патологічні процеси (бластомікоз, амілоїдоз, гістоплазмоз, кокцидіомікоз, гемохроматоз та ін.) при двосторонньому ураженні кори наднирників є причиною хронічної недостатності наднирників у 10% випадків. Первинна хронічна недостатність кори наднирників досить рідко пов'язана з амілоїдною дегенерацією кори наднирників, тромбозом судин наднирників, геморагіями, ураженням при гнійних процесах, бруцельозі, глистових інвазіях, кокцидіомікозі, гістоплазмозі, сифілісі, двосторонніх пухлинах наднирників або метастазах в наднирники бронхогенного раку або раку молочних залоз, після двосторонньої адреналектомії з приводу пухлин наднирників і хвороби Іценко-Кушинга.

Вторинна форма хронічної недостатності кори наднирників найчастіше обумовлена запальними захворюваннями головного мозку і його оболонок (енцефаліт, арахноїдит). Хвороба Аддісона може також виникнути внаслідок тривалої кортикостероїдної терапії при ревматизмі, колагенозах, хворобах крові, бронхіальній астмі, унаслідок чого виникає порушення функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників, що призводить до гіпоплазії і атрофії кори наднирників.

Патогенез

Ураження кори наднирників призводить до зниження утворення глюкокортикоїдів, у меншій мірі мінералокортикоїдів і андрогенів. Дефіцит гормонів викликає складні порушення обмінних процесів в організмі, а також функціонального стану багатьох органів і систем.

Дефіцит глюкокортикоїдів спричиняє тяжке порушення вуглеводного обміну. Знижується активність процесів глікогонеогенезу, в інтервалах між їжею виникають *епізоди гіпоглікемії*. Не здійснюється анаболічний ефект глюкокортикоїдів на печінку - знижуються запаси глікогену в печінці, основному "депо" вуглеводів у організмі. Навіть на фоні вуглеводного навантаження рівень глюкози в крові залишається низьким - плоска глікемічна крива. Низький рівень глюкози в тканинах викликає дистрофічні зміни і різноманітні функціональні порушення - зокрема м'язову слабкість і адинамію.

Недостатність глюкокортикоїдів *спричиняє пригнічення синтезу білків в печінці*, зниження активності внутрішньоклітинних ферментів, уповільнюється еритропоез і лейкопоез, зменшується адаптація до стресових ситуацій і до інфекцій. Уповільнення анаболічних процесів викликає зменшення об'єму м'язів, різноманітні дистрофічні та дисрегенераторні зміни у внутрішніх органах.

Недостатність мінералокортикоїдів викликає *посилену втрату натрію, дегідратацію*, зменшення об'єму циркулюючої крові (втрата 1 ммоль натрію з сечею веде до виділення 6,5-8,5 мл води, додаткова втрата води на добу може скласти на 300-850 мл). Зменшення вмісту натрію в стінках артеріол знижує пресорну дію інших вазоактивних речовин (норадреналіну та ін.). Зниження вмісту натрію в плазмі спричиняє зниження осмотичного тиску, *зменшення об'єму циркулюючої крові, що також веде до зниження артеріального тиску*.

Недостатність андрогенів викликає порушення функції статевих залоз, погіршує анаболічні процеси. Поєднання цих порушень із дегідратацією, зменшенням вмісту глікогену у м'язах, анорексією, гіпоплазією і атрофією м'язів веде до прогресуючої втрати маси тіла. Зменшення синтезу мінерало- і глюкокортикоїдів, а також андрогенів призводить до порушень функції серцево-судинної, травної, гепатобіліарної систем і нирок.

Клінічні прояви

Хворі, як правило, не можуть визначити час початку захворювання і вказують на постійно прогресуючу загальну і м'язову слабкість, що посилюється до кінця дня.

1. *Артеріальна гіпотонія* виявляється у 88-90% хворих і є одним із ранніх проявів хронічної надниркової недостатності. Знижується і діастолічний тиск, і систолічний - до 80/60 мм рт.ст. і нижче. У окремих випадках діастолічний тиск може бути в нормі. За наявності супутньої гіпертонічної хвороби або у хворих після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценко-Кушинга спостерігається нормальний або підвищений артеріальний тиск. Артеріальна гіпотонія клінічно виявляється прогресуючою слабкістю, запамороченнями, епізодами непритомності.

Незалежно від величини артеріального тиску у хворих спостерігається *ортостатична гіпотензія* (симптом Шеллонга).

Порушення всіх видів обміну призводить до глибоких дистрофічних змін в міокарді, при цьому знижується скорочувальна здатність міокарду, зменшується серцевий викид. Часто спостерігається тахікардія. Пульс м'який, малий.

На ЕКГ визначається зниження вольтажу зубців, зниження інтервалу S-T, подовження інтервалу P-Q, Q-T, розширення комплексу QRS, зниження зубця T.

2. *Психічна астенизація* - виражена загальна слабкість, нездужання, швидка стомлюваність, апатія, втрата інтересу до життя, депресивні реакції. Разом з цим можливі епізоди підвищеної дратівливості аж до розвитку психозу. Знижується інтелектуальна працездатність, пам'ять, здібність до концентрації уваги. Нічний сон не приносить поліпшення самопочуття. Пацієнти не можуть вести нормальний спосіб життя, навіть звичні навантаження для них непосильні. При вираженій декомпенсації хворі не можуть вранці встати з ліжка.

Напади гіпоглікемії розвиваються в результаті зниження секреції кортизола, зменшення глікогонеогенезу, виснаження запасів глікогену в печінці. Гіпоглікемія виявляється у вигляді нападів, що характеризуються різкою слабкістю, дратівливістю, психотичними реакціями, відчуттям голоду, пітливістю. Такі напади звичайно розвиваються вранці натщесерце або після тривалої перерви між їжею.

Психоемоційні порушення обумовлені частими гіпоглікеміями і високим рівнем АКТГ. Замісна терапія нормалізує функцію ЦНС і перераховані симптоми зменшуються прямо пропорційно до нормалізації рівня кортизола в крові

3. *Фізична астенизація* - м'язова слабкість. Знижується м'язова сила і об'єм м'язів, розвиваються дистрофічні зміни в міофібрилах. Диселектролітні порушення, зневоднення, артеріальна гіпотонія, зниження утворення білка і глікогену у м'язах, зменшення утворення макроергів в тканинах і зниження утилізації кисню тканинами являються причиною адинамії і астенії.

Поряд із загальною слабкістю виявляється зниження маси тіла.

Схуднення відбувається як за рахунок дегідратації, так і внаслідок зниження апетиту і приєднання нудоти і блювоти. Знижується маса тіла внаслідок різкого пригнічення анаболічних процесів із зменшенням кількості м'язової тканини і втрати рідини. Швидкість схуднення може бути різною.

4. *Гіперпігментація шкіри і слизових оболонок*

Меланодермія - специфічний симптом первинного ураження наднирників, симптом ніколи не спостерігається при вторинній недостатності наднирників. Дуже рідко гіперпігментація відсутня при первинній наднирковій недостатності - "білий" аддісонізм. Патогенез меланодермії пов'язують з підвищенням синтезу АКТГ при первинній недостатності наднирників – меланостимулюючий гормон утворюється в клітинах, розташованих поряд із кортикотропін-утворюючими зонами.

Накопичення пігменту меланіну передусім відбувається на відкритих частинах тіла, в місцях тертя одягу, на долонних лініях, післяопераційних рубцях, на слизових оболонках порожнини рота, у області анального отвору та ареол сосків, на зовнішніх статевих органах. Згодом розвивається дифузна гіперпігментація. Вираженість меланодермії корелює з тяжкістю надниркової недостатності – посилення вираженості меланодермії є несприятливою прогностичною ознакою, передвісником розвитку аддісонічного кризу. Досягнення компенсації недостатності супроводжується посвітлішенням шкіри і слизових оболонок.

5. *Абдомінальний синдром* - зниження апетиту аж до анорексії - дистрофічні зміни слизової оболонки шлунку спричиняють зниження секреції пепсину і соляної кислоти, часто спостерігаються прояви гіпоацидного гастриту.

В період декомпенсації захворювання з'являються болі в животі без чіткої локалізації, нудота, блювота, анорексія, запори, що чергуються з діареєю, обумовленою підвищеною секрецією хлориду натрію в просвіт кишечника. Блювота і діарея посилюють втрату натрію і призводять до розвитку гострої недостатності наднирників. Іноді приєднується виразкове ураження шлунку і дванадцятипалої кишки, спастичний коліт.

Схуднення корелює із ступенем порушення апетиту і функції травного тракту.

6. *Статева дисфункція*. Знижена функція статевих залоз. У чоловіків знижується лібідо, розвивається імпотенція.

У жінок з'являється *андрогенна недостатність*: випадіння волосся на лобку, в пахвових западинах, оскільки в організмі жінки андрогени утворюються тільки в наднирниках, тоді як у чоловіків андрогени синтезуються переважно яєчками. Для жінок також характерне порушення менструального циклу.

7. *Ніктурія* є одним із частих симптомів хронічної недостатності наднирників.

Класифікація

По клінічному перебігу:

1 - *типова форма* - різка слабкість, стомлюваність, адинамія, анорексія, схуднення, диспепсичні явища, гіперпігментація шкіри і слизових оболонок.

2 - *атипові форми*:

а) *мінеральна* (по типу гіпоальдостеронізму);

б) *безпігментна*;

в) *диенцефально-гіпофізарна та інші*.

По ступеню тяжкості:

Легка форма (самопочуття задовільне, працездатність збережена, систематична замісна гормональна терапія не потрібна, достатньо дієтичної корекції - додавання кухонної солі, обмеження продуктів із високим вмістом калія, а також прийом аскорбінової кислоти);

Средньотяжка форма (для досягнення клінічного ефекту, відновлення порушених обмінних процесів, зменшення пігментації та адинамії, нормалізації артеріального тиску і маси тіла, відновлення працездатності необхідна замісна гормональна терапія - глюкокортикоїди кортизон, гідрокортизон, преднізолон та ін.);

Важка форма - в анамнезі аддисонічні кризи; клінічний ефект досягається тільки за допомогою постійної замісної терапії глюкокортикоїдами в поєднанні з мінералокортикоїдами.

Додаткові дослідження

Клінічний аналіз крові - анемія, часто складного генезу - залізодефіцитна, В₁₂- і фолієводефіцитна, гіпорегенераторна. Можливі еозинофілоцитоз, відносний лімфоцитоз, іноді лейкопенія.

Біохімічні дослідження - зниження рівня глюкози в крові натщесерце. При проведенні глюкозотолерантного тесту - плоска глікемічна крива із вираженою гіпоглікемічною фазою. Знижена толерантність до інсуліну - виражене падіння рівня глюкози в крові.

Порушення балансу електролітів. Дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів є причиною надмірного виділення натрію з сечею, і рівень його в крові знижується до 110 ммоль/л, хлоридів – нижче 98,4 ммоль/л, а концентрація калія підіймається вище 5 ммоль/л. Підвищений коефіцієнт натрій/калій.

Іноді підвищений вміст кальцію в сироватці до 4,2 ммоль/л. Гіперкальціємія в таких випадках поєднується із гіперкальційурією, спрагою, поліурією і гіпостенурією. Абсорбція кальцію в кишечнику і його вихід із кісток збільшуються. Нормалізація кальцієвого обміну відбувається при адекватній замісній терапії.

Спостерігаються порушення функції нирок: знижується швидкість клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, підвищується рівень креатиніну в сироватці крові.

Типова *гіпоальбуміємія*, іноді також гіпопротеїнемія.

Порушення гормонального фону.

Рівень АКТГ підвищується при первинній недостатності наднирників і знижується вміст АКТГ при вторинній недостатності. Порушується добовий ритм секреції АКТГ - високий рівень і вранці, і ввечері.

Прямим підтвердженням гормональної недостатності кори наднирників є визначення флюорогенних кортикостероїдів у плазмі. Якщо рівень кортикостероїдів в крові, узятий в 8-10 ч ранку, менше 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл), то діагноз недостатності наднирників не викликає сумніву. Знижується вміст у крові кортизола, кортикостерона, альдостерону.

Знижується екскреція 17-ОКС і 17-КС із сечею.

Більш достовірно відображає функціональний стан наднирників проведення *стимулюючих тестів*.

1. *Короткочасна проба із АКТГ* Після визначення рівня флюорогенних кортикостероїдів або кортизола в плазмі крові внутрішньом'язово або внутрішньовенно вводять 0,25 мг (25 ОД) синтетичного АКТГ (синактен). Через 30 хвил концентрація кортикостероїдів досліджується знову. Якщо функція кори наднирників не порушена, спостерігається не менш ніж дворазове підвищення кортикостероїдів у крові обстежуваного. Негативна проба (немає збільшення вмісту гормонів у крові) свідчить про зниження функції наднирників. Пробу із синактеном доцільно поєднувати із лікуванням преднізолоном, оскільки він не заважає визначенню флюорогенного кортизола.

2. *Тривала стимулююча проба із АКТГ* характеризує потенційні резерви кори наднирників, використовується для диференціальної діагностики первинної і вторинної недостатності наднирників. Препарат пролонгованої дії депо-синактен (1 мг) вводять парентерально (внутрішньом'язово). Через 1, 4, 8 і 24 год після введення депо-синактена визначають рівень кортикостероїдів у плазмі крові. При первинній недостатності наднирників у всіх пробах рівень кортизола буде низьким. При вторинній недостатності через 4 год. рівень кортизола підіймається до 700 нмоль/л (25 мкг/100 мл) і вище. Щоб уникнути гострої

недостатності наднирників цю пробу потрібно проводити, не перериваючи замісної терапії преднізолоном.

При підозрі на гостру недостатність наднирників хворому одночасно із введенням синактена починають інфузію розчину преднізолону (30-60 мг) і періодично 1 раз на годину досліджують в крові концентрацію флюорогенного кортизола. Якщо через 4-6 год. вона залишається низькою, можна говорити про недостатність наднирників.

3. *Проба із лізин-вазопресином.* Виконують внутрішньовенну інфузію 4 ОД лізин-вазопресина протягом 2-х годин. У нормі рівень кортикостероїдів крові повинен підвищитися у 3-3,5 рази у порівнянні з початковим. Лізин-вазопресин нерідко викликає нудоту, посилену кишкову перистальтику і часті позиви на дефікацію. Проба протипоказана при ішемічній хворобі серця.

4. *Інсулінотолерантний тест.* Проводиться шляхом внутрішньовенного введення простого інсуліну в дозі 0,1 ОД на 1 кг маси тіла. Методика виконання тесту і його інтерпретація аналогічні пробі з АКТГ. Інсулінова проба протипоказана особам із ішемічною хворобою серця, епілепсією, пацієнтам із початково низьким рівнем флюорогенних кортикостероїдів у крові (нижче 170 нмоль/л).

Для діагностики гіпоальдостеронізму проводиться визначення концентрації альдостерону в плазмі крові або його екскреції з сечею. Більш достовірно, ніж одномоментне визначення рівня альдостерону, оцінити його баланс в організмі дозволяють фармакодинамічні тести.

5. *Проба з ангіотензином.* Специфічним стимулятором секреції альдостерону є ангіотензин. 0,5 мг ангіотензину в 50-100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або глюкози вводять внутрішньовенно краплинно протягом 50-60 хвил під постійним контролем артеріального тиску. Відсутність підвищення концентрації альдостерону в кінці інфузії вказує на гіпоальдостеронізм.

6. *Проба з низькосольовою дієтою* застосовується для виявлення прихованої недостатності секреції альдостерону. Визначення альдостерону при первинній хронічній недостатності наднирників показує, що рівень альдостерону в крові може бути в нормі або знижений, тоді як вміст реніна підвищений у зв'язку із зниженням об'єму плазми.

Візуалізація наднирників.

Комп'ютерна томографія, ангіографія, ультразвукова ехографія, радіоізотопне сканування дозволяють визначити топографічні зміни наднирників і характер патологічного процесу, що викликав їх функціональну неповноцінність. Рентгенографія області нирок дозволяє в деяких випадках виявити кальцифікацію у області наднирників.

Іноді застосовують черезшкірну аспіраційну біопсію наднирників.

Зміна ЕКГ обумовлена метаболічними і електролітними порушеннями. Звичайно виявляється високоамплітудний загострений зубець Т, який в окремих відведеннях може навіть перевершувати по висоті найбільший зубець комплексу QRS. Можливе уповільнення предсердно-шлуночкової або внутрішньошлуночкової провідності.

Імунологічні дослідження

Виявлений специфічний маркер "аутоімунного адреналіта" - антитіла до наднирникового ферменту 21-гідроксилази (P450c21). Характерні високі титри антитіл до антигенів наднирників, порушення показників клітинного імунітету при аутоімунному характері процесу.

Диференціальну діагностику необхідно проводити між первинною і вторинною недостатністю наднирників, а також із захворюваннями, що характеризуються гіперпігментацією, артеріальною гіпотензією і шлунково-кишковими розладами.

При вторинній недостатності наднирників гіпофізарного походження, на відміну від первинної, спостерігаються блідість шкіри, ознаки ендокринної недостатності - гіпотироз, гіпогонадізм, недостатній ріст і знижений рівень кортикотропіну у плазмі крові.

На відміну від гіпофізарної недостатності, при полігландулярній недостатності аутоімунного походження в крові хворих визначаються органі специфічні аутоантитіла.

Гіперпігментація може бути спадковою, національною або спричиненою індивідуальною чутливістю до сонячних променів. Вона спостерігається також при пелагрі,

дерматоміозиті, склеродермії, при метастазах меланоми, цирозах печінки, гемохроматозі, при тривалому вживанні препаратів, що містять миш'як, срібло, золото, вісмут.

Гемохроматоз характеризується відсутністю гіперпігментації на слизових оболонках і характерним відкладенням гемосидерина в потових залозах, наявністю пігментного цирозу печінки і цукрового діабету, сіро-коричневою пігментацією шкіри.

Порфірія також супроводжується генералізованою коричневою пігментацією, проте характерна наявність великої кількості уропорфірина в плазмі, сечі та калі.

Отруєння солями важких металів (миш'як, цинк, свинець, ртуть та ін.) можуть супроводжуватися пігментацією шкіри і краю ясен, але пігментація слизових оболонок відсутня.

Місцева пігментація зустрічається при виразковому коліті, цирозі печінки, меланосаркомі, пігментно-сосочковій дистрофії шкіри (*acanthosis nigricans*), нейрофіброматозі.

При пелагрі на пігментованих ділянках шкіри, які на кінцівках мають вигляд шкарпеток і рукавичок, виявляються ознаки дерматиту. Крім того, при цьому захворюванні постійно зустрічаються діарея і деменція.

Слід враховувати расову приналежність хворого, а також можливість наявності сонячної засмаги. Порівняно часто приховано перебігаюча хронічна недостатність наднирників під впливом надмірної сонячної радіації переходить в клінічно виражену недостатність наднирників.

З гіпотонічною хворобою диференціальний діагноз нескладний і проводиться за допомогою лабораторних тестів.

Анорексія і шлунково-кишкові розлади зустрічаються при захворюваннях органів травлення, вагітності, нефриті, неврастенії.

Зниження маси тіла хворого завжди спостерігається при хронічній недостатності наднирників, тому при диференціальній діагностиці необхідно також мати на увазі захворювання, що супроводжуються схудненням: хронічні інфекції (туберкульоз), синдром малабсорбції, злоякісні новоутворення, лейкемія. Рівень глюкокортикоїдів у крові у цих випадках у нормі або трохи знижений, проте у відповідь на стимуляцію АКТГ реакція не змінена.

Лікування

При гіпокортицизмі дієта повинна бути висококалорійною, містити достатню кількість білків, підвищену кількість кухонної солі (8-10 г на добу) і вітамінів, особливо аскорбінової кислоти.

I. Ліквідація причинних факторів, що викликали ураження наднирників.

При туберкульозній етіології проводиться протитуберкульозне лікування, при аутоімунних ураженнях лікування передбачає диференційоване застосування імуномодуляторів з урахуванням дефіциту Т-супресорів (тимозин, левомізол та ін.).

II. Замісна гормональна терапія.

Хворі з первинною хронічною недостатністю наднирників потребують постійного прийому кортикостероїдів. У більшості хворих для цілковитої компенсації достатньо введення тільки глюкокортикоїдів; в деяких випадках необхідне додаткове призначення і мінералокортикоїдів.

Гідрокортизон (кортизол) є препаратом вибору і призначається по 30 мг на день (20 мг вранці та 10 мг ввечері). *Кортизон* звичайно застосовується в дозі 40-50 мг (25 мг вранці та 12-15 мг ввечері). Інші синтетичні глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон, тріамцинолон та ін.) менш бажані, оскільки вони не виявляють мінералокортикоїдної дії.

При легкому ступені хронічної надниркової недостатності кортизон застосовується в дозі 12,5-25 мг на добу у поєднанні з аскорбіновою кислотою по 1,0-1,5 г на добу під час їжі.

При середньотяжких і тяжких формах хронічної надниркової недостатності додатково до глюкокортикоїдів призначають мінералокортикоїди, середньодобова потреба в дезоксикортикостерону ацетаті становить 1 мг. *ДОКСА* (дезоксикортикостерону ацетату) в таблетках по 5 мг застосовують сублінгвально, внутрішньом'язово призначають 0,5% олійний розчин по 1 мл; тріметил-ацетатдезоксикортикостерону, препарат пролонгованої дії, призначають по 1 мл 2,5% розчину внутрішньом'язово 1 раз на 2-3 тижні; *фторгідрокортизон*

(кортинейф, флоринейф) застосовують по 0,05-0,1 мг один раз на день в період субкомпенсації і 2-3 рази на день в період декомпенсації захворювання.

Об'єктивними критеріями ефективної дії глюкокортикоїдів є: збільшення маси тіла, зникнення або зменшення диспепсичного синдрому, зменшення пігментації шкірних покривів та слизових оболонок, поліпшення або відновлення толерантності до глюкози. Лабораторними показниками ефективної дії мінералокортикоїдів є підвищення вміст натрію і зниження калію в плазмі крові.

Після видалення однієї надниркової залози з приводу хвороби Іценко-Кушинга гормональні препарати не призначаються, після видалення другої надниркової залози (2-й етап) в першу добу застосовують 75-100 мг водорозчинного гідрокортизону внутрішньовенно краплинно і одночасно внутрішньом'язово по схемі: 1-2-й день - по 50-75 мг кожні 3 години, 3-й день - 50 мг кожні 4-5 годин, 4-5-й день - по 50 мг кожні 5 годин, 6-7-й день - 50 мг через 8 годин, 9-10-й день - по 50 мг 2 рази на день. З 8-9-го дня переходять на пероральне вживання кортикостероїдів, преднізолон призначається по 5-10 мг на добу, або 5 мг вранці у поєднанні з 1 таблеткою ДОКСА, або 1 таблетку кортинейфа і 25 мг кортизону в другій половині дня. За наявності гіпертензії замісна терапія гормонами поєднується з гіпотензивними засобами.

При операціях, травмах, інфекціях, стресах дози глюко- і мінералокортикоїдів збільшуються у 2-3 рази у порівнянні з підтримуючою дозою. При появі диспепсичного синдрому пероральне вживання глюко- і мінералокортикоїдів замінюють парентеральним. Хірургічне втручання у хворих на хронічну недостатність наднирників проводять за умови внутрішньовенного введення гідрокортизону (100-200 мг залежно від виду операції). Протягом перших 3-4-х днів післяопераційного періоду гідрокортизон вводять також парентерально, а потім поступово переходять на звичайні дози препаратів замісної терапії.

Хворі не можуть займатися важкою фізичною працею. Оточуючі повинні бути інформовані про необхідність дотримання режиму у виробничих і домашніх умовах. Забороняється вживання алкоголю, прийом барбітурових снодійних, використання лужних мінеральних вод для запивання таблеток, що містять кортикостероїди.

Пацієнти повинні знати, що будь-який стресовий стан (інфекція, фізичне або розумове перенапруження та ін.) вимагає збільшення прийому глюкокортикоїдів. При появі слабкості, нездужання, підвищенні температури, болях у животі, діареї та інших ознаках погіршення стану необхідно негайного звертатися по медичну допомогу.

ГОСТРА НЕДОСТАТНІСТЬ НАДНИРНИКІВ

Гостра недостатність наднирників - синдром, що розвивається внаслідок різкого зниження або повного виключення функції кори наднирників.

Етіологія

1. *Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена* - первинна гостра недостатність кори наднирників.

Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена, як і первинна хронічна недостатність кори наднирників, пов'язаний з руйнуванням їх кори. Оскільки деструктивний процес в цьому випадку протікає більш інтенсивно (звичайно це крововилив у наднирники, рідше гостра ішемія наднирників), синдром недостатності наднирників розвивається раптово, без попередньої стадії хронічного дефіциту кортикостероїдів.

Причиною може бути внутрішньоутробний крововилив у наднирники під час важких або ускладнених пологів, крововилив у наднирники при менінгококовій або іншій тяжкій септичній інфекції, при синдромі гострої дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, а також внаслідок гострого тромбозу судин наднирників.

Гостра недостатність наднирників зрідка ускладнює деякі системні захворювання (вузликотий періартеріїт, системний червоний вовчак та ін.). Наявність в цих умовах крововиливу в наднирники або їх гостра ішемія обумовлені тромбозом центральної вени наднирників або (надзвичайно рідко) тромбозом або емболією численних дрібних артеріальних судин наднирників.

2. *Аддісонічний криз* - гостра декомпенсація первинної хронічної недостатності наднирників (хвороби Аддісона).

Гостра недостатність кори наднирників може бути ускладненням первинної або вторинної хронічної недостатності при неадекватній замісній терапії, зниженні дози або відміні глюкокортикостероїдів. Факторами, що провокують аддисонічний криз, можуть бути стресові ситуації: гострі інфекції, інтоксикації, оперативне втручання, вагітність.

Аддисонічний криз розвивається поступово, на протязі кількох днів. При латентній хронічній недостатності наднирників кризи виникають на фоні стресів. Передвісники кризу: посилення астенизації хворого, втрата ваги, зростання гіперпігментації та гіпотонії, болі в суглобах і м'язах.

3. *Двостороння адреналектомія з приводу хвороби Іценко-Кушинга, глюкокортикостероми.*

Гостра недостатність наднирників після двосторонньої адреналектомії розвивається внаслідок неадекватної замісної терапії кортикостероїдами або у разі використання протипоказаних препаратів, зокрема, снодійних із групи барбітуратів, які прискорюють розпад кортикостероїдів у печінці.

4. *Вроджена аплазія наднирників*

Гостра недостатність наднирників, пов'язана з вродженим порушенням ферментних систем в наднирниках або із зміною чутливості до АКТГ наднирників, звичайно розвивається в дитячому або ранньому дитячому віці.

Синдром *Дебре-Фібігера* - вроджена форма гіперплазії кори наднирників, її сільвтрачаюча форма, пов'язана з ферментним дефектом гідроксилювання стероїдного кільця в положенні 21. При цьому захворюванні розвивається дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів, що супроводжується вираженими метаболічними (головним чином електrolітними) порушеннями.

Синдром Шепарда розвивається на 2-му році життя і характеризується неповноцінною секреторною реакцією наднирників на ендогенну стимуляцію АКТГ - вроджена надниркова ареактивність. Клінічно синдром проявляється астенизацією, гіперпігментацією шкіри, м'язовою слабкістю і адинамією. Під дією різних провокуючих (стресових) чинників, а іноді спонтанно може розвиватися гострий пароксизм, що характеризується невпинною блювотою, гіпотонією, судомами і комою. Синдром є рідкісним патологічним станом.

5. *Метастази пухлини в наднирники.*

6. *Дисфункція кори наднирників при стресових станах.*

7. *Синдром відміни на фоні тривалої кортикостероїдної терапії.*

8. *Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної області з дефіцитом АКТГ: гіпопітуїтарний синдром, синдроми Шмідта, Симондса, Шиена, стан після видалення аденом гіпофіза, променевої терапії гіпофіза, при хворобі Іценко-Кушинга, пролактиномах.*

9. *Захворювання ЦНС: пухлини головного мозку, краніофарингіоми, базальний менінгіт, енцефаліт, гліоми очного нерва.*

10. *Адреногенітальний синдром сільвтрачаюча форма.*

11. *Ізольована недостатність секреції альдостерону.*

Патогенез

Різкий дефіцит глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів.

1. *Зниження вмісту кортизола спричиняє:*

- 1) зниження адаптації та опірності організму;
- 2) порушення всіх видів обміну речовин:
 - а) уповільнення глюконеогенезу із білків і жирів, гіпоглікемію;
 - б) зниження утилізації білків;
 - в) зниження вмісту глікогену в печінці та м'язах.

2. *Зниження рівня альдостерону спричиняє:*

- 1) зниження реабсорбції натрію в нирках із збільшенням втрати натрію і хлора з сечею;
- 2) уповільнення всмоктування хлориду натрію через кишечник і втрату натрію і рідини через ШКТ.

Розвивається важка дегідратація, зневоднення внаслідок втрати позаклітинної рідини. Відбувається вторинний перехід води із позаклітинного простору в клітину. Знижується об'єм циркулюючої плазми, розвивається шок.

Порушується електролітний баланс:

а) гіпохлоремія з невинною блювотою, профузним проносом;

б) затримка калія в організмі з підвищенням вмісту калія в клітинах, міжклітинній рідині, крові із зниженням скорочувальної здатності міокарду.

Клінічні прояви

Найбільш характерними клінічними ознаками аддисонічного кризу є нудота, блювота, різка м'язова слабкість, висока температура, серцево-судинні розлади, діарея, абдомінальний синдром і порушення психіки. Вираженість окремих симптомів мінлива, що обумовлює різноманітність клінічних форм кризу.

1. Ураження нервової системи - загальмованість, оглушеність, галюцинації, делірії, кома. Характерні адинамія, загальна слабкість, м'язова слабкість, поступове затемнення свідомості.

Парестезії, порушення глибокої та поверхневої чутливості обумовлені гіперкаліємією.

Клонічні судоми спричинені тяжкою дегідратацією.

Менінгіальні симптоми формуються при виникненні набряку мозку.

Акроціаноз, профузний піт, похолодіння кінцівок, гіпертермія, деякі абдомінальні та психічні симптоми певною мірою пов'язані з підвищенням активності симпатико-адреналової системи.

2. Ураження серцево-судинної системи

Виражене зниження артеріального тиску є провідним клінічним симптомом гострої недостатності наднирників.

Гіпотонія найчастіше носить характер колапсу або *кардіоваскулярного шоку*, резистентного до стандартної протишокової терапії, не усувається катехоламінами, що свідчить про відсутність їх дефіциту навіть при тотальній адреналектомії. Виражена стійка гіпотонія до 0 мм спричинена гіпореактивністю судинної стінки на ендогенних катехоламінів.

Порушення ритму обумовлене гіперкаліємією, може проявлятися фібриляцією шлуночків.

Гостра серцево-судинна недостатність проявляється малим, м'яким пульсом, глухістю тонів серця, зменшенням розмірів серця.

На ЕКГ: зниження вольтажу, ST нижче від ізолінії, T сплющений, негативний або двофазний, уповільнення провідності міокарду – подовження інтервалів PQ, QRS.

3. Ураження шлунково-кишкового тракту - нудота, невинна блювота, діарея (іноді профузні проноси), сильні болі в животі, метеоризм, зменшення перистальтичних шумів, симптоми роздратування очеревини.

Різкі болі в животі, що симулюють гострий живіт, можуть бути викликані спазмами гладких м'язів, підвищеною перистальтикою (кишкові або жовні коліки).

Характерне зниження апетиту аж до анорексії.

Можливий запах ацетону з рота.

4. Дисфункція нирок

Зниження клубочкової фільтрації з накопиченням сечовини, залишкового азоту.

5. Тотальна дегідратація

Спостерігається зниження тургора шкіри і внутрішньоочного тиску.

Формуються ознаки згущення крові, можлива гіпертермія центрального генезу.

Клінічні варіанти гострої надниркової недостатності:

1. Серцево-судинний.

Домінують колапс, гіпотонія, прояви серцево-судинної недостатності. Ціаноз, гіпотермія, глухість тонів, пульс слабкого наповнення.

2. Шлунково-кишковий.

Домінують відраза до їжі, нудота, блювота, нерідко невинна блювота, пронос, болі в животі розлитого спастичного характеру, симптоматика "гострого живота".

3. Нервово-психічний.

Розвивається набряк мозку: переважає адинамія, астения, депресія, підвищена нервова збудливість, марення із зоровими галюцинаціями. Можливі менінгеальні симптоми,

епілептичні судоми. Поступово порушується свідомість: загальмованість, затемнення свідомості, ступор. Ефективно усуває судоми ДОКСА.

Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена розвивається швидко, за декілька годин, перебігає блискавично. Особливості клінічних проявів синдрому Уотерхауса-Фрідеріксена: різкі головні болі, виражене нервово збудження, судоми, озноб, гіпертермія, дегідратація. Сильні болі в животі. Задишка, ціаноз, тяжкий колапс із падінням температури, набряк легень. Типові поширені зливні петехіальні висипання на шкірі.

Лабораторне підтвердження діагнозу

Гіпоглікемія.

Можливе підвищення вмісту кетонів тіл.

Порушення електролітного балансу:

1) *гіперкаліємія (більше 5 ммоль/л);*

2) *гіпонатріємія (менше 140 ммоль/л);*

3) *гіпохлоремія (менше 90 ммоль/л);*

співвідношення натрій/калій перевищує 20.

Підвищення вмісту сечовини, залишкового азоту.

Ацидоз, зниження лужного резерву крові.

Ознаки згущення крові в гемограмі: підвищення рівня гемоглобіну, лейкоцитоз, еозинофілія, прискорене ШОЕ.

У сечі: ацетон, протеїнурія, циліндрурія (гіалінові, зернисті циліндри), лейкоцитоз, мікрогематурія.

Лікування

1. Замісна терапія глюко- і мінералокортикоїдами.

Основним лікувальним заходом після встановлення діагнозу гострої недостатності наднирників є масивна кортикостероїдна терапія. Переважно використовують водорозчинні препарати гідрокортизону (кортизола), обов'язково методом внутрішньовенної інфузії.

Спочатку негайно одномоментно вводять у вену 100 мг *гідрокортизону гемісукцината*.

Протягом доби внутрішньовенно краплинно вводять додатково 300-400-600 мг гідрокортизону гемісукцината разом з інфузією ізотонічного розчину хлориду натрію і 5% розчину глюкози.

Одночасно з внутрішньовенним введенням глюкокортикостероїдів бажане внутрішньом'язове введення суспензії гідрокортизону ацетату (для створення стабільного м'язового депо). Спочатку вводять по 50-100 мг, потім повторюють ін'єкції кожні 4-6 годин по 50-75 мг гідрокортизону.

При наднирковій комі добова доза кортикостероїдів підвищується до 800-1500 мг. ДОКСА вводять підшкірно в дозі 2-4 мл, потім - по 1 мл 1 раз на день під контролем АТ.

Додатково до інфузії кортизону з метою підвищення артеріального тиску рекомендується вводити мінералокортикоїди. ДОКСА вводять підшкірно 1 мл 0,5% олійного розчину, ін'єкції повторюють з інтервалом 4-6 годин. При неефективності заходів із збереженням некерованої гіпотонії внутрішньовенно краплинно вводять допамін - 80 мг у 400 мл 5% розчину глюкози із швидкістю 15-50 крапель на хвилину.

Не дивлячись на те, що поряд із ураженням кори наднирників до патологічного процесу залучається і його мозковий шар (особливо при туберкульозному або іншому деструктивному ураженні наднирників), недостатності катехоламінів немає – тому не використовують гормони мозкового шару наднирників адреналін або норадреналін.

Після досягнення АТ 100 мм рт. ст. дозу гідрокортизона, що вводиться внутрішньовенно, знижують до 50-75 мг на одне введення.

2. Усунення дегідратації та гіпоглікемії.

У поєднанні з гормональною терапією проводиться внутрішньовенна інфузійна терапія, спрямована на корекцію наявних порушень водно-електролітного, вуглеводного і білкового обміну.

У першу добу об'єм внутрішньовенних інфузій складає 3-4 л, протягом перших 2 годин вводять до 2-х літрів розчинів.

Використовують ізотонічний розчин хлориду натрію, розчин Рінгера, 5% розчин глюкози для усунення гіпоглікемії та інші розчини, необхідні для корекції водно-електролітних порушень.

3. Відновлення електролітного балансу.

Особливу увагу слід звертати на адекватну корекцію під ретельним лабораторним контролем електролітних порушень, оскільки при гострій недостатності наднирників наявна гіперкаліємія дуже небезпечна внаслідок підвищеної чутливості міокарду до надлишку калія і схильності до розвитку важких порушень збудливості та провідності, аж до фібриляції шлуночків. Необхідний моніторинг ЕКГ.

Не дивлячись на те, що вміст натрію в сироватці крові звичайно різко знижений, переливання гіпертонічного розчину не показане, за винятком тих окремих випадків, коли в крові значно підвищена концентрація калія. Рекомендують пити підсолену воду (10 г на 1 л). Можливе внутрішньовенне краплинне введення 20-30 мл 10% розчину натрію хлориду.

Для усунення гіперкаліємії внутрішньовенно вводять 30-40 мл 40% глюкози і 20 мл 10% розчину кальцію глюконата, при недостатньому ефекті - 30 мл 10% натрію хлориду.

4. Введення кровозамінних розчинів.

Стабілізації АТ сприяє збільшення ОЦК за допомогою введення 200 мл 20% розчину альбуміну, 400 мл свіжозамороженої або нативної плазми, поліглюкіна або реополіглюкіна. Рекомендується внутрішньовенне краплинне введення препаратів амінокислот (неоальвезин, поліамін, амінозол) по 400-600 мл. Об'ємне співвідношення перерахованих розчинів залежить від динаміки клінічного статусу і даних лабораторного контролю.

З 2-го дня лікування необхідна кількість рідини вводиться перорально. Добова доза кортизола при цьому знижується до 100-150 мг, а на 3-ий день – до 50-75 мг, препарати вводять внутрішньом'язово. У цей період, якщо мінералокортикоїдна дія вказаних доз кортизола виявляється недостатньою, слід додати гормони власне мінералокортикоїдної дії (ДОКА, 3-метил-ДОКА) або фторгідрокортисон (кортинеф, флоринеф) у дозі 0,05-0,2 мг на день.

Згодом хворих переводять на пероральні препарати. Після усунення надниркового кризу хворих на хронічну недостатність наднирників поступово переводять на початкові дози замісної терапії.

Етіотропне лікування - спрямоване на усунення причини недостатності наднирників (антитоксична, протишокова, гемостатична, антибіотикотерапія та інш.). Симптоматичне лікування полягає в призначенні кардіотропних, аналептичних, седативних, вітамінних та інших препаратів за показаннями.

ПЕРВИННИЙ АЛЬДОСТЕРОНІЗМ (синдром Кона, гіпоренімічний гіперальдостеронізм)

У 1955 р. Конн описав синдром, що характеризується артеріальною гіпертонією і зниженням рівня калія в сироватці крові, розвиток якого пов'язаний з альдостерономною (аденомою кори наднирників, що секретує альдостерон).

Первинний гіперальдостеронізм частіше зустрічається у дорослих, найчастіше хворіють жінки (співвідношення 3:1) у віці 30-40 років. Серед дітей частота захворювання у дівчаток і хлопчиків однакова.

Основні етіопатогенетичні, клініко-морфологічні варіанти первинного гіперальдостеронізму.

1. *Альдостерома (синдром Кона)* - альдостеронпродукуюча пухлина наднирників (70% випадків первинного гіперальдостеронізму). Альдостеронпродукуюча аденома кори наднирників, як правило, одностороння, розміром не більше 4 см. Множинні та двосторонні аденоми зустрічаються винятково рідко. Рак наднирників як причина альдостеронізму зустрічається також нечасто - 0,7-1,2%. За наявності аденоми біосинтез альдостерону не залежить від секреції АКТГ.

2. *Двостороння гіперплазія наднирників* (30% випадків) або *множинний аденоматоз кори наднирників* (15%):

а) ідіопатичний гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що не пригнічується);

б) невизначений гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що вибірково пригнічується);

в) гіперальдостеронізм, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.

3. *Альдостеронпродукуюча аденома, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.*

4. Карцинома кори наднирників.

Порівняно рідко причиною первинного альдостеронізму є злоякісна пухлина кори наднирників.

5. Позанаднирковий гіперальдостеронізм (пухлина яєчників, кишечника, щитоподібної залози).

Злоякісні пухлини складають 2-6% всіх випадків.

Клінічні прояви

1. Артеріальна гіпертонія

. Стейка артеріальна гіпертензія іноді супроводжується сильними головними болями в ділянці лоба. Гіпертензія є стабільною, але можлива і наявність пароксизмів. Злоякісна гіпертензія спостерігається дуже рідко.

Гіпертензія не реагує на ортостатичне навантаження (ренінзалежна реакція), резистентна до проби Вальсальви (при проведенні проби АТ не збільшується, на відміну від інших варіантів гіпертоній).

АТ коригується спіронолактонами (400 мг/добу 10-15 днів), як і гіпокаліємія.

2. "Каліопенічна нирка"

Майже у всіх випадках первинний альдостеронізм супроводжується гіпокаліємією внаслідок надмірної втрати калія нирками під впливом альдостерону. Дефіцит калія викликає формування «каліопенічної нирки». Вражається епітелій дистальних відділів ниркових каналців, що у поєднанні з загальним гіпокаліємічним алкалозом спричиняє порушення механізмів окислення і концентрації сечі.

На початкових стадіях захворювання ниркові порушення можуть бути незначними.

1) Поліурія, переважно нічна, досягає 4 л на добу, ніктурія (70% хворих). Поліурія при первинному гіперальдостеронізмі не пригнічується препаратами вазопресина, не зменшується при обмеженні прийому рідини.

2) Характерна гіпоізостенурія - 1008-1012.

3) Можлива транзиторна, помірна протеїнурія.

4) Реакція сечі частіше лужна, що підвищує частоту супутнього пієліту і пієлонефритів.

Спрага, компенсаторна полідипсія розвиваються як реакція на поліурію. Полідипсія і поліурія в нічний час поряд із нервово-м'язовими проявами (слабкість, парестезії, напади міоплегії) є обов'язковими компонентами гіпокаліємічного синдрому. Полідипсія має центральний генез (гіпокаліємія стимулює центр спраги) і рефлекторний генез (у зв'язку з накопиченням натрію в клітинах).

Набряки не характерні - тільки у 3% хворих із супутнім ураженням нирок або недостатністю кровообігу. Поліурія, накопичення натрію в клітинах не сприяють утриманню рідини в інтерстиціальному просторі.

3. Ураження м'язів

М'язова слабкість, псевдопаралічі, періодичні напади судом різної інтенсивності, спостерігається тетанія, явна або латентна. Можливі спінання м'язів обличчя, позитивні симптоми Хвостека і Труссо. Підвищений електричний потенціал в прямій кишці.

Характерні парестезії в різних м'язових групах.

4. Зміни в центральній і периферичній нервовій системі

Загальна слабкість виявляється у 20% хворих.

Головні болі спостерігаються у 50% хворих, мають інтенсивний характер - обумовлена підвищенням АТ і гіпергідратацією головного мозку.

5. Порушення вуглеводного обміну.

Гіпокаліємія пригнічує секрецію інсуліну, сприяє розвитку зниженої толерантності до вуглеводів (60 % хворих).

Додаткові діагностичні тести

1. Гіпокаліємія

Підвищена екскреція калія з сечею (у нормі 30 ммоль/л).

2. Гіпернатріємія

3. Гіперосмолярність

Специфічна стабільна гіперволемія і висока осмолярність плазми. Підвищення внутрішньосудинного об'єму на 20-75% не змінюється при введенні фізіологічного розчину або альбуміну.

Алкалоз наявний у 50% хворих - рН крові досягає 7,60. Підвищений вміст бікарбонатів крові до 30-50 ммоль/л. Алкалоз поєднується із компенсаторним зниженням рівня хлора в крові. Зміни посилюються при вживанні солі, усуваються спіронолактонами.

4. *Порушення гормонального фону*

Рівень альдостерону в крові частіше підвищений при нормі 2-16 нг/100 мл до 50 нг/100 мл. Забір крові повинен проводитися при горизонтальному положенні хворого. Підвищений вміст у крові метаболітів альдостерону.

Зміна добового профілю секреції альдостерону: визначення рівня альдостерону в сироватці крові о 8-й г ранку та о 12-й г дня. При альдостеромі вміст альдостерону в крові о 12-й г дня нижче, ніж о 8-й г ранку, тоді як при дрібно- або крупноузловій гіперплазії концентрація альдостерону у вказані періоди майже не змінюється або трохи вище о 8-й г ранку.

Підвищена екскреція альдостерону з сечею.

Знижена нестимульована активність реніна плазми - кардинальний симптом первинного гіперальдостеронізму. Секреція реніна пригнічується гіперволемією і гіперосмолярністю. У здорових вміст реніна у крові при горизонтальному положенні - 0,2-2,7 нг/мл/година.

Критерій діагнозу синдрому первинного гіперальдостеронізму - *поєднання зниженої активності реніна плазми із гіперальдостеронемією*. Диференціально-діагностичний критерій від вторинного гіперальдостеронізму при реноваскулярній гіпертензії, хронічній нирковій недостатності, ренінутворючої пухлини нирки, злоякісній артеріальній гіпертонії, коли підвищений і рівень реніна, і альдостерону.

5. *Функціональні проби*

1. *Навантаження натрієм* 10 г/добу протягом 3-5 днів. У практично здорових осіб із нормальною регуляцією секреції альдостерону рівень калія сироватки крові залишиться без змін. При первинному альдостеронізмі вміст калія в сироватці крові знижується до 3-3,5 ммоль/л, різко збільшується екскреція калія з сечею, погіршується стан хворого (різка м'язова слабкість, порушення серцевого ритму).

2. *3-х денна дієта з низьким (20 мекв/добу) вмістом натрію* - рівень реніна залишається незмінним, рівень альдостерону може навіть знизитися.

3. *Проба з фуросемідом (лазикс)*. Перед проведенням проби хворий повинен перебувати на дієті з нормальним вмістом хлориду натрію (близько 6 г на добу), протягом тижня не отримувати ніяких гіпотензивних препаратів і протягом 3 тижнів не приймати діуретики. При проведенні проби хворий приймає всередину 80 мг фуросеміда і протягом 3 г знаходиться у вертикальному положенні (ходить). Через 3 г беруть кров для визначення рівня реніна і альдостерону. При первинному альдостеронізмі спостерігається значне підвищення рівня альдостерону і зниження концентрації реніна у плазмі крові.

4. *Проба з капотеном (каптоприлом)*. Вранці у хворого беруть кров для визначення вмісту альдостерону і реніна в плазмі. Потім хворий приймає всередину 25 мг капотена і протягом 2 г перебуває в сидячому положенні, після чого у нього знову беруть кров для визначення вмісту альдостерону і реніна. У хворих із есенціальною гіпертензією, так само як і у здорових, відбувається зниження рівня альдостерону внаслідок пригнічення конверсії ангіотензину I в ангіотензин II. У хворих на первинний альдостеронізм концентрація альдостерону підвищена, відношення альдостерон/ренінова активність більше 50.

5. *Спіронолактонова проба*. Хворий перебуває на дієті з нормальним вмістом хлориду натрію (6 г на добу) і протягом 3 днів отримує антагоніст альдостерону альдактон (верошпірон) по 100 мг 4 рази на день. На 4-й день в сироватці крові визначають вміст калія, і підвищення його рівня крові більш ніж на 1 ммоль/л у порівнянні з початковим рівнем являється підтвердженням розвитку гіпокаліємії внаслідок надлишку альдостерону. Рівень альдостерону і реніна у крові залишається незмінним. Усувається артеріальна гіпертонія.

6. *Проба із неальдостероновими мінералокортикоїдами*. Хворий приймає 400 мкг фторкортизолацетата протягом 3 днів або 10 мг дезоксикортикостеронацетата протягом 12 г. Рівень альдостерону в сироватці крові та екскреція його метаболітів із сечею при первинному

альдостеронізм не змінюється, тоді як при вторинному гіперальдостеронізм – значно зменшується. У окремих випадках спостерігається деяке зниження рівня альдостерону в крові також і при альдостеромах.

7. *Тест із ДОКСА*. Призначають ДОКСА по 10-20 мг/добу протягом 3 днів. У хворих на вторинний гіперальдостеронізм знижується рівень альдостерону, при синдромі Кону - ні. Рівень глюкокортикостероїдів та андрогенів нормальний.

8. *Ортостатична проба* (ходіння на протязі 4-х годин). На відміну від здорових, рівень альдостерону парадоксально знижується.

6. *Тонічна діагностика ураження наднирників*

Аденоми-альдостероми мають невеликі розміри, у 80% хворих менше 3 см в діаметрі, частіше розташовуються в лівому наднирнику.

1. *Комп'ютерна томографія* - найбільш інформативне дослідження з високою чутливістю. У 90% хворих виявляються пухлини діаметром 5-10 мм.

2. *Сканування наднирників із I-¹³¹-йод-холестеролом* на фоні гальмування глюкокортикоїдної функції дексаметазоном (0,5 мг кожні 4-и години на протязі 4-х днів). Характерна асиметрія наднирників. Чутливість - 85%.

3. *Катетеризація вен наднирників* із двостороннім селективним забором проб крові та визначення в них рівня альдостерону. Чутливість дослідження підвищується після попередньої стимуляції аденоми синтетичним АКТГ - різко підвищується продукція альдостерону на стороні пухлини. Чутливість дослідження - 90%.

4. *Рентгенконтрастна венографія наднирників* - чутливість методу 60%: васкуляризація пухлини незначна, розміри малі.

5. *Ехографія наднирників*.

6. *Супраренорентгенографія* в умовах пневморетроперитоніума, комбінована із внутрішньовенною урографією або без неї. Метод інформативний лише при великих пухлинах, частіше псевдонегативні результати. Малі розміри альдостером, розташованих всередині, рідко змінюють контури наднирників.

Диференціальна діагностика

1. *Вторинний альдостеронізм* (гіперренінемічний гіперальдостеронізм) - стани, при яких підвищене утворення альдостерону пов'язане з тривалою стимуляцією його секреції ангіотензином II. Для вторинного альдостеронізму характерне підвищення рівня реніна, ангіотензину і альдостерону в плазмі крові. Активізація ренін-ангіотензинової системи відбувається внаслідок зменшення ефективного об'єму крові при одночасному збільшенні негативного балансу хлориду натрію. Розвивається при нефротичному синдромі, цирозі печінки у поєднанні з асцитом, ідіопатичних набряках, які часто зустрічаються у жінок в період пременопаузи, застійної серцевої недостатності, ниркового каналцевого ацидозу.

2. *Синдром Бартера*: гіперплазія і гіпертрофія юкстагломерулярного апарату нирок із гіперальдостеронізмом. Надмірна втрата калія при цьому синдромі пов'язана із змінами у висхідній частині ниркових каналців і первинним дефектом у транспорті хлоридів. Характеризується карликовістю, затримкою розумового розвитку, наявністю гіпокаліємічного алкалозу при нормальному артеріальному тиску.

3. *Пухлини, що продукують ренін* (первинний ренінізм), включаючи пухлині Вільмса (нефробластома) - вторинний альдостеронізм перебігає з артеріальною гіпертензією. Злоякісна гіпертонія із ураженням судин нирок і сітківки часто поєднується з підвищенням секреції реніна і вторинним альдостеронізмом. Підвищення утворення реніна пов'язане з розвитком некротичного артеріоліта нирок. Після нефректомії зникає як гіперальдостеронізм, так і гіпертензія.

4. *Тривалий прийом тiazидових діуретиків* при артеріальній гіпертензії спричиняє вторинний альдостеронізм. Тому визначення рівня реніна і альдостерону в плазмі крові необхідно проводити лише через 3 тижні або пізніше після відміни діуретиків.

5. *Тривалий прийом контрацептивів*, що містять естроген, призводить до розвитку артеріальної гіпертензії, збільшенню рівня реніна у плазмі крові та вторинного альдостеронізму. Збільшення утворення реніна при цьому пов'язане з безпосереднім впливом естрогену на паренхіму печінки і збільшенням синтезу білкового субстрата – ангіотензиногена.

6. *Псевдомінералокортикоїдний гіпертензивний синдром* супроводжується артеріальною гіпертензією, зниженням вмісту реніна і альдостерона у плазмі крові. Розвивається при надмірному вживанні препаратів гліциррізинової кислоти (гліцирам, глициринат натрію), що міститься у кореневищах солодки уральської або солодки голої.

7. *Синдром Ліддла* – спадкове захворювання, що супроводжується підвищеною реабсорбцією натрія в ниркових каналцях із подальшим розвитком артеріальної гіпертензії, зниженням вмісту калія, реніна і альдостерона в крові.

8. *Прийом або надмірне утворення дезоксикортикостерону* в організмі призводить до затримки натрію, надмірної екскреції калія і гіпертензії. При вродженому порушенні біосинтезу кортизола дистальніше за 21-гідроксилазу, а саме при недостатності 17 α -гідроксилази і 11 β -гідроксилази відбувається надмірне утворення дезоксикортикостерону з розвитком відповідної клінічної картини.

9. *Гіпертонічна хвороба* із низьким вмістом реніна у плазмі крові (низькоренінова артеріальна гіпертензія) становить 20-25% всіх хворих, що страждають на це захворювання. Застосування інгібіторів стероїдогенезу у хворих на гіпертензію з низьким вмістом реніна призводило до нормалізації артеріального тиску, тоді як у хворих на гіпертензію з нормальним вмістом реніна таке лікування було неефективним. Нормалізація артеріального тиску спостерігалася у таких хворих після двосторонньої тотальної адреналектомії. Можливо, що гіпертензія з низьким вмістом реніна є гіпертензивним синдромом, що розвивається внаслідок надлишку секреції ще не ідентифікованих мінералокортикоїдів.

Лікування

Рекомендується дієта з обмеженням кухонної солі.

Альдостерономи підлягають хірургічному лікуванню - проводиться одностороння адреналектомія або аденомектомія. Обов'язкова передопераційна підготовка антагоністами альдостерону (верошпірон та ін.). Передопераційна терапія дозволяє знизити артеріальний тиск, відновити вміст калія в організмі, нормалізувати ренін-ангіотензиин-альдостеронову систему, функція якої пригнічується при цьому захворюванні.

При первинному альдостеронізмі у поєднанні з двосторонньою дрібно- або крупновузловою *гіперплазією кори наднирників* показана двостороння тотальна адреналектомія з подальшою замісною терапією глюкокортикоїдами. У передопераційному періоді таким хворим проводиться лікування гіпотензивними препаратами у поєднанні з верошпіроном. Для профілактики гострої надниркової недостатності при видаленні альдостероми, особливо у випадку двосторонньої адреналектомії, необхідна відповідна терапія глюкокортикоїдами.

При *ідіопатичному гіперальдостеронізмі* віддають перевагу терапії спіронолактонами і лише при її неефективності рекомендують вдаватися до хірургічного втручання. У хворих на ідіопатичну гіперплазію кори наднирників крім спіронолактонів рекомендується також амілорид по 10-20 мг на добу, показані петльові діуретики (фуросемід). Додаткове вживання блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін) дає позитивний вплив за допомогою пригнічення секреції альдостерону і прямого дилатуючого впливу на артеріоли.

Препарати вибору - *антагоністи альдостерону* (верошпірон, альдактон), які блокують периферичні ефекти альдостерону. Систематично використовують високі дози - 200-400 мг/добу. Верошпірон та інші антагоністи альдостерону володіють антиандрогенними властивостями і при тривалому їх застосуванні у чоловіків розвиваються гінекомастія та імпотенція, яка часто спостерігається при дозах верошпірона понад 100 мг на день і тривалості вживання більше 3 міс.

Пригнічують біосинтез альдостерону також еліптен, аміноглютетимід.

Додатково призначають препарати калія, тоді як монотерапія не ефективна.

Дексаметазонзалежні форма гіперальдостеронізму не вимагають оперативного втручання, і, як правило, терапія дексаметазоном у дозі 0,75-1 мг на день призводить до стійкої нормалізації артеріального тиску, обміну калія і секреції альдостерону.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (феохромафінома, феохромобластома, хромафінома) - пухлина з клітин хромафінної тканини, що секретує надмірну кількість катехоламінів і/або інших

біологічно активних речовин. Гістологічно пухлина феохромоцитомою складається з клітин мозкового шару наднирників, які забарвлюються солями хрому (chromos) в буро-коричневий колір (phaeos) внаслідок окислення катехоламінів, що знаходяться в гранулах цитозоля.

Клінічні прояви

Клінічна картина обумовлена надмірною секрецією катехоламінів. Основними симптомами хвороби є артеріальна гіпертензія, гіперметаболізм і гіперглікемія.

Клінічні прояви захворювання дуже різноманітні, феохромоцитома - захворювання "хамелеон".

Клінічні варіанти перебігу феохромоцитомою:

1) *пароксизмальна (кризова) форма* - в період кризи відбувається різке підвищення артеріального тиску з його нормалізацією в період між нападами;

2) *постійна форма* (без кризова, стабільна) - протікає без кризів із стабільно високою артеріальною гіпертензією;

3) *змішана форма* (стабільна з кризами) - характеризується постійним підвищенням артеріального тиску, на тлі якого розвиваються кризи;

4) *"німі" пухлини* (виявляються при розтині у хворих, що померлих з іншої причини, не мали гіпертонії, або при виконанні оперативного втручання).

I. Пароксизмальна форма феохромоцитомою

1. Артеріальна гіпертонія

АТ підвищується протягом декількох секунд, досягаючи рівня 200 мм і більше, до 300-350 мм. рт. ст. Типове дуже різке підвищення і систолічного, і діастолічного АТ, нерідко на декілька хвилин. Дуже рідко криз розвивається на фоні зниженого АТ або нормотонії. Характерний різкий головний біль, вже під час першого нападу можливий розвиток інсульту.

Вірогідні ознаки феохромоцитомою: молодий вік хворого, тривалість гіпертензії до 2-х років, парадоксальна реакція артеріального тиску на застосування ганліоблокаторів.

2. Кардіальний синдром

Часто мають місце *болі у області серця, тахікардія* (рідко брадикардія), задишка. Гіперкатехоламінемія, гіпертонія призводять до важких змін у міокарді - на ЕКГ тахікардія, порушення ритму, ішемічно-метаболічні зміни аж до некоронарогенних некрозів. Нерідко симптоматика нагадує інфаркт міокарду - зниження сегменту ST, понижений або негативний T, або високий коронарний T. Частіше на ЕКГ визначається *посттахікардіальний синдром* (коронарні T у лівих грудних відведеннях). Порушення ритму виявляються при добовому моніторингу - синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, міграція водія ритму.

Можливий *феномен Рейно* - на шкірі тильної поверхні кистей і стоп, гомілок і передпліч, у області ліктьових і колінних суглобів спостерігається фіолетово-плямисте, багрово-червоне забарвлення шкіри, кінцівки холодні.

3. *Абдомінальний синдром* є варіантом клінічного прояву катехоламінового кризи. Розвивається симптоматика "гострого живота" - болі в черевній порожнині без чіткої локалізації, не пов'язані з характером і часом їжі, нудота, блювота. Можливе зниження апетиту, легка диспепсія, запори. Найчастіший варіант - болі в епігастрії.

4. Нейровегетативний синдром

Типова виражена вегетативна реакція - профузне потовиділення, відчуття страху, виражене внутрішнє занепокоєння, тремор, нудота, раптова блідість шкіри. Кризи, обумовлені переважним виділенням норадреналіну, відрізняються поступовим, але тривалим підйомом АТ з менш вираженими вегетативними симптомами.

У момент кризи в периферичній крові спостерігається гіперглікемія, нейтрофільний лейкоцитоз.

5. *Симптоми гіперметаболізму* і порушення вуглеводного обміну обумовлені надлишком секреції адреналіну, який активує глікогеноліз у печінці і м'язах, гальмує гіпоглікемічну дію інсуліну, стимулює ліполіз у жировій тканині.

У хворих на феохромоцитому часто виявляються порушення толерантності до вуглеводів. У 10% випадків розвивається цукровий діабет, у половини з них - інсулінозалежний (катехоламіни в цілому пригнічують секрецію інсуліну).

Часто спостерігається схуднення на 6-10 кг, а іноді до 15% і більше від ідеальної маси тіла.

Прояви гіперметаболізму (підвищений основний обмін, тахікардія, пітливість, діарея, схуднення) не пов'язані з порушенням функції щитоподібної залози.

Катехоламіновий криз при феохромоцитомі виникає раптово, симптоматика розгортається дуже швидко. Кризи частіше розвиваються спонтанно, можливі провокуючі фактори: різка зміна положення тіла, фізичне або емоційне перенапруження, пальпація черевної порожнини, інвазивні дослідження, пологи (дуже небезпечні), екстракція зуба, операція, травма, прийом алкоголю або ліків (гістамін або деякі анестетики). Пальпація черевної порожнини під контролем АТ як діагностичний тест не практикується - можуть виникнути важкі кризи.

Виявляється *головним болем, порушенням зору, пітливістю, занепокоєнням, відчуттям страху, дратівливістю, тремором, серцебиттям, задишкою, нудотою, блювотою, болем у животі, грудях*, зблідненням або почервонінням обличчя. Криз може бути причиною смерті, яка настає внаслідок крововиливу в мозок, фібриляції шлуночків або гострої серцевої недостатності з набряком легень.

Напад припиняється так само раптово і швидко, як і розпочинається. Артеріальний тиск повертається до початкових величин або навіть стає нижчим за них. Блідість шкірних покривів змінюється почервонінням, іноді спостерігаються профузне потовиділення і надмірна секрецію слинних залоз. Виділяється до 5 л світлої сечі з низькою відносною щільністю. Після нападу хворі відзначають сонливість, "прилив теплої хвилі" до кінцівок, потепління і почервоніння шкіри, тривалий час зберігається загальна слабкість, розбитість.

Катехоламіновий криз супроводжується гіперглікемією. В період кризи спостерігається лейкоцитоз $1,0-3,0 \times 10^6$ з еозинофілією і лімфоцитозом.

Катехоламіновий шок - найбільш важке ускладнення феохромоцитомі, розвивається у 10% хворих, обумовлений раптовою зміною чутливості адренорецепторів і порушенням механізмів інактивації катехоламінів. Крім основних симптомів катехоламінового кризу, виражених у найбільш гострій формі, розвивається якісно новий стан - *синдром "некерованої гемодинаміки"*: часта і безладна зміна епізодів гіпер- і гіпотензії, які погано або взагалі не підлягають терапевтичній корекції. Тенденція до гіпотензії - передвісник летального результату, не усувається пресорними амінами, стероїдами, серцевими глікозидами, іншими протишоковими заходами. Зрідка спостерігаються самостійні (спонтанні) сприятливі результати. Лікування: консервативне (альфа-адреноблокатори) і хірургічне за життєвими показаннями, при неефективності медикаментозної терапії на протязі 3-4 годин.

II. Постійна форма феохромоцитомі

Клінічні прояви поліморфні, часто не відрізняються від артеріальної гіпертонії іншого генезу. Стійка гіпертензія без кризів - дуже рідкісне явище.

1. Серцево-судинний синдром

Болі у області серця, аритмія. Приглушеність серцевих тонів, акцент II-го тону над аортою. Зміни ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночку, гіпоксія, дифузні дистрофічні зміни. Швидко розвиваються зміни очного дна, кардіомегалія, коронарна недостатність.

2. Нейровегетативний синдром

Головний біль, запаморочення, парестезії. Виражена емоційна лабільність, відчуття страху смерті. Згодом розвивається дратівливість, швидка стомлюваність, зниження пам'яті. Багата вегетативна симптоматика - тремор рук, пітливість, періодичні судоми. Але нерідко вегетативні прояви відсутні.

3. Абдомінальний синдром

Біль в епігастрії, нудота, періодична блювота, слинотеча або сухість у роті, пронос або запор. Знижена толерантність до вуглеводів або явний цукровий діабет. Нерідко спостерігається схуднення. Відсутність типових кризів утрудняє діагностику феохромоцитомі.

III. Змішана форма феохромоцитомі

На тлі постійної гіпертензії періодично виникають характерні кризи.

Додаткові дослідження

Зміна гормонального фону.

Вміст катехоламінів у плазмі здорових становить 100-500 нг/л, при феохромоцитомі їх рівень підвищується до 800-1000 нг/л, а в період катехоламінового кризу підвищується у 20-30 разів. Під час проведення провокаційних проб концентрація катехоламінів у плазмі збільшується в 5-15 разів.

Підвищення екскреції з сечею катехоламінів та їх метаболітів – метадреналіна і метнорадреналіна. У нормі за добу виділяється з сечею до 100 мкг катехоламінів (15-17 мкг доводиться на адреналін, 65-68 мкг – на норадреналін). В період нападу екскреція катехоламінів перевищує 200 мкг за 24 г. Особливо показово порівняння вмісту катехоламінів у порції сечі, зібраної до нападу, та їх рівень у порції сечі, зібраної після нападу. Рівень катехоламінів та їх метаболітів підвищується у декілька десятків разів. При постійній або постійно-кризовій формі добова екскреція катехоламінів підвищена постійно.

Використання високоефективної *хроматографії* для визначення загальних катехоламінів та їх фракцій в сечі є чутливим і специфічним тестом для діагностики феохромоцитоми. При використанні цього методу в 95% випадків захворювання вдається виявити підвищену екскрецію катехоламінів - у 2 рази і більше. При пароксизмальній формі найбільш інформативне дослідження екскреції катехоламінів у 3-х годинній порції сечі, зібраній після кризу. У амбулаторних умовах хворий збирає сечу самостійно.

Збільшується екскреція з сечею основного метаболіта адреналіну і норадреналіна - ванілілмгдальної кислоти, виділення якої за добу в нормі становить близько 7 мг. Хворі за 48 г до обстеження не повинні вживати шоколад, каву, чай, морозиво, цитрусові, моркву і банани, що містять ванільну кислоту. Псевдопозитивні результати можуть бути отримані при лікуванні резерпіном, раунатином, депресином, допегітом, а-метилдофа, хлорпромазином і бензодіазепінами, тому за 7-10 днів перед дослідженням їх відмінюють.

Катехоламіновий криз часто супроводжується гіперглікемією і нейтрофілієм лейкоцитозом периферичної крові.

Хромогранін вивільняється з мозкового шару наднирників і симпатичних нейрональних гранул разом з катехоламінами. Хромогранін-А є також маркером пептидоутворюючих нейроендокринних пухлин. Одночасне визначення катехоламінів і хромограніна-А в сироватці крові підвищується специфічність методу до 95%, точність – до 88% і позитивний прогноз діагнозу – до 91%. Рівень хромограніна-А в сироватці крові значно підвищений у хворих на феохромоцитому, тоді як у хворих на есенціальну гіпертонію він може трохи перевищувати його вміст у практично здорових осіб.

2. *Функціональні проби.* Правильній діагностиці захворювання допомагає проведення спеціальних проб.

А. Провокаційні проби застосовуються при пароксизмальній формі гіпертензії, при початковому АТ не вище за 160 мм. Провокаційні проби не мають високої специфічності. Можуть викликати важкі кризи з тяжкими ускладненнями - фібриляцією шлуночків, крововиливом у мозок, набряком легень, інфарктом міокарду, тому їх проводять в умовах стаціонару, за наявності засобів надання невідкладної допомоги: при виникненні важкого кризу вводять тропафен.

Проба з гістаміном. Хворому, що перебуває в горизонтальному положенні, вимірюють артеріальний тиск, потім вводять внутрішньовенно краплинно або струменем 0,1 мл 1% розчину гістаміну в 5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Вимірюють артеріальний тиск кожну хвилину протягом 15 хвил. У перші 30 сек після введення гістаміну артеріальний тиск може знизитися, але надалі спостерігається його збільшення. Підвищення цифр на 60/40 мм рт. ст. відносно початкових цифр протягом перших 4 хвил після введення гістаміну вказує на наявність феохромоцитоми. Незалежно від коливань АТ протягом 3 годин після початку проби збирається сеча для визначення рівня катехоламінів.

У разі надмірного підвищення артеріального тиску хворому необхідно ввести а-адреноблокатори фентоламін або тропафен (гістаміно-тропафенова проба).

Проба з тираміном. Проводиться в тих же умовах, що і проба з гістаміном. Вводять 1 мг тираміна внутрішньовенно, і підвищення протягом 2 хвил систолічного тиску на 20 мм рт. ст. і більше дозволяє запідозрити наявність феохромоцитоми.

Проба з глюкагоном. Проводиться натщесерце і в тих же умовах: 0,5 або 1 мг глюкагона вводять внутрішньовенно, артеріальний тиск вимірюють кожні 30 сек протягом 10 хвил. Результати проби такі ж, як при введенні гістаміну і тираміна.

Б. Лікувальні проби проводяться при постійній гіпертензії та артеріальному тиску не нижче 160/110 мм рт. ст.

Проба з клофеліном (клонідином). Хворому, що знаходиться в лежачому положенні в окремій кімнаті, у вену вводять катетер і через 30 хвил беруть кров для визначення кількості норадреналіну і катехоламінів у плазмі. Потім хворий приймає всередину 0,3 мг клофеліну і через 3 г знову проводять забір крові для визначення вмісту вказаних гормонів. У хворих на феохромоцитому вміст гормонів у плазмі крові після прийому клофеліну не змінюється, тоді як у хворих на есенціальну гіпертензію рівень норадреналіну знижується до норми і навіть нижче.

Клофелін-глюкагонова проба. До і через 3 г після прийому клофеліну (клонідина) з розрахунку 0,3 мг/кг беруть кров для визначення вмісту в плазмі адреналіну, норадреналіну, дофаміна, дофа, дигідроксифенілглікола і 3,4-дигідроксифенілуксусної кислоти. Після цього вводиться 1 мг глюкагона і через 2 хвилини знову беруть кров для визначення рівня катехоламінів у плазмі. Клонідин знижує концентрацію норадреналіну, тоді як глюкагон підвищує вміст норадреналіну в плазмі крові.

Проба з а-адреноблокаторами фентоламіном (режитином) або тропafenом. Проводять в тих же умовах, що й пробу з гістаміном. Вводять внутрішньовенно 5-10 мг фентоламіна (1 мл 1% розчину) або тропафена. Критерій позитивної проби - швидке зниження АТ протягом 1-2 хвил не менше ніж на 70/40 мм. у порівнянні з початковим, що дозволяє запідозрити наявність феохромоцитомі. Слід враховувати, що після застосування а-адреноблокаторів можливий розвиток ортостатичного колапсу, тому після проведення проби хворі протягом 1,5-2 г повинні лежати.

4. Топічна діагностика - встановлення локалізації пухлини.

А. Візуалізація надниркових.

Комп'ютерна томографія - метод вибору в діагностиці всіх пухлин наднирників. Точність діагностики - 90-100%. Встановлюються розміри пухлини, її щільність, структура, співвідношення із сусідніми органами, судинами.

Метод магнітно-ядерного резонансу має схожі характеристики.

Екскреторна урографія дозволяє виявити тільки непрямі ознаки великої пухлини – значне зміщення нирки, відхилення сечоводу.

Супраренографія в умовах оксиретроперитоніума інформативна у 60-80% випадків.

Томографія позачеревного простору в умовах пневморетроперитоніума: парасакральню в зачеревну клітковину вводять 1500-3000 см³ кисню або закису азоту. Через 45 хвил виконують томографію області наднирників. Метод дозволяє візуалізувати пухлини більше 2 см в діаметрі, інформативність 80%.

Аортографія дозволяє виявити пухлини великих розмірів 3-4 см з хорошим кровопостачанням. Зображення пухлини на ангіограмах виходить у 70% випадків.

Венокаваграфія, особливо селективна венографія надниркових вен, має більшу чутливість. Катетеризація вен наднирників доповнюється селективним забором крові для кількісного визначення вмісту гормонів. Можливі псевдонегативні результати.

Селективна ангіографія надниркових артерій доповнюється селективним забором крові з обох наднирників на різних рівнях судинного русла. Дослідження може ускладнитися розвитком кризу.

Ультразвукове сканування (ехографія) - метод скринінгового обстеження, неінвазивний. Чутливість дослідження не дуже висока. Труднощі виникають при вираженому ожирінні, малих розмірах пухлини.

Сцинтиграфія наднирників з I-¹³¹-тирозином, йодхолестерином дає високий відсоток визначення сторони ураження (85%). Псевдонегативні результати можливі при маленьких пухлинах. Більш інформативна гаммаграфія з метилбензилгуанідіном.

Б. Пошук позанадниркових пухлин представляє найбільші труднощі для діагностики. Програма обстеження включає цистоскопію, рентгенографію органів грудної порожнини.

Аортографія, селективна артеріографія артерій наднирників малоінформативні внаслідок низької васкуляризації більшості пухлин.

Катетеризація вен з селективним забором крові на різних шляхах відтоку крові по ходу порожнистих вен із визначенням рівня катехоламінів проводиться для визначення приблизної локалізації функціонуючого новоутворення. Ретроградна венографія небезпечна - можливий тяжкий криз.

Радіоізотопне сканування з метилбензилгуанідином, тропним до хромафінної тканини, дозволяє виявляти всі варіанти парагангліом і віддалені метастази.

Термографія має допоміжне значення.

Комп'ютерна томографія високоінформативна, але можливі псевдонегативні результати при пухлинах, що не потрапляють у томографічний "зріз".

Ехографія не інвазивна, але пухлини розміром до 2 см та метастази не виявляються.

Лікування

При катехоламіновому кризі рекомендується парентеральне введення фентоламіна (тропафена, режитина) по 2-4 мг кожні 5-10 хв до ліквідації кризи. Можливий позитивний ефект і від вживання нітропрусиду натрію. Якщо мета досягнута, адренолітики в такій же дозі продовжують вводити кожні 2 або 4 г (залежно від динаміки тиску) на протязі доби. Потім переходять до перорального призначення адренолітиків, які не відмінюють до операції. З цією метою показане застосування блокатора α -адренергічних рецепторів (феноксibenзаміна (добенциліна) по 20-40 мг на день, а також піроксану, празозина (мініпрес) по 2-5 мг 2-3 рази на день або лабетолола по 200-600 мг 2 рази на день під контролем артеріального тиску.

β -Адреноблокатори (пропранолол, індерал, обзідан, анаприлін) показані при важкій тахікардії, особливо якщо вона супроводжується аритмією. Пероральна доза індерала становить 40-60 мг на день. Застосування β -адреноблокаторів можливе тільки після введення α -адреноблокаторів (тропафен, режитин та ін.) - недотримання цієї умови може викликати ще більше підвищення артеріального тиску. Одночасне застосування α - і β -адреноблокаторів попереджає дію підвищеного рівня катехоламінів на тканинному рівні.

α -Мейлпаратирозин (речовина, що блокує гідроксилування тирозина і синтез катехоламінів) у дозі 1-2 г на день призводить до зменшення пухлини, зниження рівня катехоламінів у плазмі та екскреції їх із сечею, до нормалізації артеріального тиску. Лікування рекомендується починати з дози 250 мг кожні 6 годин, потім доза збільшується на 250-500 мг на день, іноді до 4 г на добу.

Блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, нікардипін) мають вазодилаторну дію, сприяють зниженню артеріального тиску, блокують надходження кальцію в клітини феохромоцитом, пригнічують вивільнення катехоламінів.

Встановлення діагнозу феохромоцитомою - абсолютне показання для операції. Відносні протипоказання для відстрокуванням втручання: гострі порушення мозкового або коронарного кровообігу, виражена серцево-судинна недостатність, ниркова недостатність до усунення або зменшення порушень. За наявності віддалених метастазів, неможливості повного радикального видалення пухлини проводять паліативні операції - видаляють основну частину пухлини, що полегшує досягнення медикаментозної корекції. Радикальна операція призводить до повного одужання у більшості хворих.

Підготовка до операції: альфа-адренолітики (тропафен, режитин, фентоламін, тразикор, трандат) і бета-адреноблокатори (обзідан, індерал) під контролем АТ. Тривале застосування цих препаратів практикується тільки при неоперабельних пухлинах або наявності віддалених метастазів.

У хворих, у яких планується видалення феохромоцитомою, ризик розвитку катехоламінового кризу під час операції можна зменшити передопераційною підготовкою. У останні 3 доби перед операцією щодня проводять інфузії феноксibenзаміна (0,5 мг на 1 кг маси тіла хворого на 250 мл 5% розчину глюкози протягом 2 год.). Після першої інфузії призначають апаприлін (індерал) по 40 мг 1-2 рази на день. Якщо гіпертонія помірна, інфузію феноксibenзаміна можна замінити прийомом того ж препарату (або празозина та інш.) всередину по 10-15 мг 3-4 рази на день. Доза анаприліна (індерала) залишається такою ж. Феноксibenзамін протипоказаний хворим на феохромоцитому, у яких мали місце гіпотензивні стани.

Якщо в результаті описаної консервативної терапії катехоламіновий криз протягом 2-3 год не усувається, слід вдатися до екстреного хірургічного втручання - видалення феохромоцитомою. Після видалення феохромоцитомою артеріальний тиск швидко нормалізується.

СИНДРОМ ІЦЕНКО-КУШИНГА (кортикостерома)

Синдром Іценко-Кушинга - гіперкортицизм, обумовлений первинною пухлиною кори наднирників, що продукує глюкокортикостероїди (глюкокортикостеромаю). Найчастіше кортикостероми локалізовані в наднирниках, іноді ектоповані у інші органах (легені, бронхи, підшлункову залозу та інш.).

Клінічна картина

1. *Ожиріння*
2. *Артеріальна гіпертонія*
3. *Ураження нирок: гломерулонефрит з альбумінурією та гематурією*
4. *Шкірні зміни – гіперкератоз, трофічні порушення: пігментні плями, стрії*
5. *Стероїдна міопатія*
6. *Остеопороз хребта, “риб`і хребці”*
7. *Порушення кальцієвого обміну*
8. *Порушення вуглеводного обміну*

Порушення толерантності до вуглеводів виявляють у 50-90% хворих. Стероїдний діабет, спричинений надлишком глюкокортикоїдів, спостерігається у 10-20% хворих, відрізняється резистентністю до інсуліну, дуже рідкісним виявленням кетоацидозу і порівняно легко регулюється дієтою і призначенням бігуанідів.

9. Інволюція лімфоїдної тканини

Кортикостероїди пригнічують специфічний імунітет, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту і до утворення трофічних виразок, гнійничкових уражень шкіри, хронічного пієлонефриту. Високий ризик приєднання сепсису.

10. Порушення статевої функції: у дітей – раннє з`явлення вторинних статевих ознак, у жінок – аменорея, беспліддя, гіпотрофія матки та молочних залоз.

11. Психоемоційні порушення

Астенодінамічний синдром: дратівливість, погіршення пам'яті, забудькуватість, зниження інтересу до оточуючих, схильність до депресії. Характерні іпохондричні стани. Порушується сон. Можуть виникнути епілептиформні напади, психози. У неврологічному статусі виявляються зміни, характерні для дієнцефально-спінального синдрому - сегментарний тип розладів чутливості, парези проксимальних відділів кінцівок.

12. Схильність до тромбоутворення.

Діагностика

Зміна гормонального фону. Рівень кортизола в сироватці крові підвищений у 5-7 разів при використанні високочутливих методів дослідження. Нормальний рівень у сироватці крові для дітей старше 1 року і дорослих на 7-9-у години ранку становить 250 - 650 нмоль/л.

Різко знижений вміст кортикотропіна. Нормальний рівень у сироватці крові АКТГ у дорослих вранці о 8-ій годині - 5,5-24,6 пмоль/л, ввечері о 18-ій – 0,2-6,0 пмоль/л.

Різко підвищений рівень 17-ОКС (оксикортикостероїдів), що визначаються спектрофотометричним методом, до складу яких входять кортизол, кортизон, їх метаболіти.

17-кетостероїди (17-КС) сечі - андростанові стероїдні гормони кори наднирників і продукти обміну тестостерону. 17-КС сечі відображають групу слабкодіючих андрогенів. У чоловіків близько 2/3 загальної кількості 17-КС надходить із наднирників і 1/3 - з яєчок. У жінок джерелом 17-КС практично повністю є наднирники, лише мізерна кількість надходять з яєчників. При гіперкортицизмі вміст 17-КС може бути підвищеним або нормальним.

Значно підвищується секреція метаболітів андрогеноактивних кетостероїдів – етіохоланолон, дегідроепіандростерона, андростерона. Збільшується коефіцієнт етіохоланолон/андростерон.

Функціональні проби

Стимулюючі функціональні проби передбачають введення фармакологічних препаратів, що стимулюють наднирники – синактена, кортикотропіна, метопірона. Після введення одного із стимуляторів визначають зміну рівня кортизола крові або 17-ОКС в сечі. При синдромі Іценко-Кушинга (пухлина наднирників, глюкокортикостерома) рівень кортизола і 17-ОКС не змінюється - "глухі" наднирники, пухлина продукує гормони в своєму власному темпі.

Функціональна проба, що пригнічують продукцію ендогенних кортикостероїдів - проба із дексаметазоном (по 2 мг кожні 6 годин протягом двох діб. При синдромі Іценко-Кушинга продукція гормонів пухлиною залишається незмінною (проба негативна).

Візуалізація ураження наднирників

Застосовуються ультразвукове сканування наднирників або сцинтиграфія наднирників (радіоізотопне сканування з холестерином, міченим радіоактивним ізотопом). Застосовують рентгенологічні дослідження наднирників - ангіографія, оксигеносупрарентгенографія, комп'ютерна томографія, ЯМР-томографія.

При синдромі Іценко-Кушинга (глюкокортикостеромі) виявляється гіперплазія одного наднирника, що уражений пухлиною, та компенсаторна атрофія другого наднирника. При роздільній катетеризації вен наднирників вміст гормонів у правій і лівій вені буде різним.

Найбільш інформативним *диференціально-діагностичним тестом є ангіографія* із селективним забором крові з вен наднирників для визначення вмісту в них кортизола. При вторинній двосторонній гіперплазії наднирників вміст кортизола в крові вен наднирників підвищений з обох боків, *при пухлинах* – значно підвищений на стороні пухлини і знижений або нормальний з протилежної сторони.

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити ектоповані гормонально-активні пухлини.

Диференціальний діагноз

Хвороба Іценко-Кушинга по клінічних проявах не відрізняється від синдрому Іценко-Кушинга. Рентгенологічні та радіоізотопні методи дозволяють визначити мікроаденому в області турецького седла. Проби з кортикотропіном, метопіроном, дексаметазоном призводять до зміни вмісту 17-ОКС в сечі, оскільки продукція гормонів залежить від гіпоталамо-гіпофізарних впливів.

АНДРОСТЕРОМА

Гормонально-активна пухлина наднирників, що продуцирує чоловічі статеві гормони. Андростероми локалізовані в наднирниках, іноді ектоповані у іншій наднирниковій тканині (яєчниках і т.п.). У 60% випадків пухлини стають злоякісними та мають метастази. Виникають у молодому віці та у дітей (частіше у дівчат).

Клініка

1. *Анаболічний ефект*: посилення розвитку м'язів, прискорення процесі росту. Гіперандрогенія – нізкорослість, зкорочення кінцівок, чоловічий тип тілобудови, атрофія грудних залоз, аменорея, поява вусів та бороди.
2. *Вірільний синдром*: у дівчат - вторинні статеві ознаки по гетеросексуальному типу (прогресуючий гіпертрихозу, збільшення клітора, огрубіння голосу). Виникнення андростероми у жінок викликає прогресуючу дефемінізацію. Хворі набувають чоловічого фенотипу, збільшується клітор, грубіє голос; у хлопчиків – передчасний статевий розвиток по ізосексуальному типу.
3. Гіпертонія.
4. Порушення вуглеводного обміну.
5. Диспластичне ожиріння.

Діагностика

Типовим симптомом гормонально-активної пухлини наднирників є різке підвищення рівня 17-КС у сечі. При інструментальних дослідженнях (пневмосупраренографія, ультразвукове сканування) визначається одностороння пухлина наднирників.

Лікування

Оперативне втручання з наступною замісною терапією стероїдами.

Після оперативного втручання злоякісних пухлин, для профілактики та лікування метастазів, при неоперабельних пухлинах використовується інгібітор кори наднирників – хлодитан (2-4 г на добу на протязі 3-4 міс.). Препарат блокує синтез кортизола, знижує секрецію андрогенів і не впливає на продукцію мінералокортикоїдів.

АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ (природжена вірилізуюча гіперплазія наднирників)

Природжена вірилізуюча гіперплазія наднирників, або адреногенітальний синдром - найбільш поширена форма вірилізуючих захворювань. Спостерігається переважно у жінок.

Клінічні прояви

Клінічні прояви адреногенітального синдрому обумовлені ступенем блокади ферментативних систем, що беруть участь у синтезі кортизола - повний або неповний блок. При повному блоці розвиваються три клінічні форми природженого захворювання: 1) проста вірилізуюча (природжена); 2) сільвтрачаюча; 3) гіпертензивна. При неповному блоці ферментних систем можливі різні клінічні варіанти - різновиди простої вірилізуючі форми (адреногенітального синдрому АГС періоду пубертації та АГС дорослих).

1. Проста вірилізуюча форма адреногенітального синдрому - природжена патологія, обумовлена неповним, генетично детермінованим ферментативним блоком С-21-гідроксилування, найбільш поширена форма адреногенітального синдрому.

2. Сільвтрачаюча форма природженого адреногенітального синдрому супроводжується вірилізацією і порушенням водно-сольового обміну, спричинена вираженою недостатністю С-21-гідроксилування. Поряд із порушенням синтезу кортизола знижується і синтез альдостерону. Дефект ферментативної системи виявляється на етапі перетворення прогестерону в 11-дезоксикортикостерон.

3. Гіпертонічний варіант адреногенітального синдрому характеризується поєднанням вірилізму і артеріальної гіпертонії, затримкою натрію і хлоридів. Недостатність С-11-гідроксилази в організмі хворого призводить до гіперпродукції 11-дезоксикортизола і значного надлишку 11-дезоксикортикостерону, що мають виражені мінералокортикоїдні властивості. При цьому різко збільшується виділення з сечею 11-дезоксикортизола і кетопрегнандіола.

Залежно від періоду життя, коли маніфестувало захворювання, виділяють наступні форми простої вірилізуючої гіперплазії наднирників.

Проста вірилізуюча форма адреногенітального синдрому.

Ступінь вірилізації може бути різним - від гірсутизму до гетеросексуалізму в залежності від періоду, коли вірилізація виникла, аномалії розвитку статевих органів, гіпертрофії клітора, зміни уrogenітального синуса, зростання скроталабіальні складки, первинна аменорея, збільшення статевого члена, "дитина-геркулес" передчасне статеве дозрівання у хлопчиків .

Сільвтрачаюча форма природженого адреногенітального синдрому

Псевдогермафродитизм у дівчаток і макрогенітосомія у хлопчиків, синдром втрати солі: гіпонатріємія, гіперкаліємія, дегідратація, гіпотензія, гіпоглікемія.

У маленьких дітей із сільвтрачаючим синдромом з'являється занепокоєння, поганий апетит, затримка збільшення ваги, блювота, симптоми дегідратації - за відсутності лікування діти гинуть від колапсу. Можливі летальні випадки внаслідок гіперкаліємії, що навіть не супроводжується дегідратацією.

Найбільш важкий перебіг адреногенітального синдрому спостерігається при порушенні активності 3 β -оксидегідрогенази - порушення сольового обміну, парадоксальні порушення будови зовнішніх статевих органів (типова, але неважка вірилізація зовнішніх статевих органів у дівчаток і гіпоспадія у хлопчиків, спричинена порушенням синтезу тестостерона в яєчках). Надниркові кризи протікають дуже важко, летальні наслідки розвиваються навіть при введенні великих доз стероїдних гормонів та дегідратаційній терапії.

Гіпертонічний варіант адреногенітального синдрому

Клінічні прояви захворювання: вірилізація, виражена гіпертензія, порушення гомеостазу, ацидоз. Можливі епізоди раптового підвищення температури, обумовлені масивним надходженням у кров метаболіта кортизола етіохоланолону. У деяких хворих спостерігається зниження рівня цукру в крові.

Сільвтрачаюча і гіпертензійна форма адреногенітального синдрому виявляються в перші дні постнатального періоду, супроводжуються загрозливими для життя симптомами, діти гинуть у ранньому віці.

А. Пубертатні форми адреногенітального синдрому

Обумовлені неповним дефектом ферментативної системи (дефіцит С-21-гідроксилази), захворювання виявляється лише в період статевого дозрівання. У пубертатному періоді виявляється дефіцит гормональних резервів кортизола в організмі. Клінічні прояви

гіпокортицизма при даному варіанті відсутні. До статевого дозрівання організм розвивається нормально - зовні хворі мають достатньо виражені жіночі ознаки. Але при антропометричних дослідженнях є ознаки *маскулізації скелета* - деяке збільшення ширини плечей. Зовнішні статеві органи звичайно змінені мало - є тільки невелика гіпертрофія клітора. Менструації можуть з'являтися своєчасно. Уповільнений розвиток молочних залоз.

З початком статевого дозрівання виявляються основні ознаки захворювання, спричинені гіперпродукцією андрогенів: *гіпоменструальний синдром*, місячні часто носять ановуляторний характер, можлива вторинна аменорея. Характерне первинне безпліддя.

У міру пригнічення функції власних гонад спостерігається *синдром дефемінізації*: припиняється подальший розвиток молочних залоз, з'являються *симптоми маскулізації* (оволосіння обличчя, стегон, навколо сосків, по білій лінії живота). На відміну від хворих з простою вірильною формою адреногенітального синдрому, *гірсутизм* виражений помірно, тембр голосу залишається нормальним. Характерна поява сальності шкіри, висипів, вугрів на обличчі та грудях. Часто приєднується *ожиріння*.

При адреногенітальному синдромі періоду пубертатії спостерігається раннє (з 10-12 років) оволосіння на лобку і в пахвових ямках. Молочні залози гіпопластичні. Виявляється незначне збільшення клітора, звуження піхви, гіпоплазія матки. У більшості хворих з перших же менструацій спостерігаються затримки від 1 до 4 місяців, менструальний цикл ановуляторний. У багатьох хворих розвивається *вторинний склерокістоз яєчників*, що супроводжується більш вираженим гірсутизмом і первинним безпліддям.

Діагностика

Екскреція 17-КС із сечею підвищена, рівень 17-ОКС в межах норми (виснаження резервів глюкокортикоїдної функції кори наднирників неповне).

Диференціально-діагностичне значення має великий і малий *тест пригнічення кори наднирників глюкокортикоїдами*. Частіше при проведенні проби використовується дексаметазон, що виявляє найбільш виражений гальмуючий вплив на виділення АКТГ. Внаслідок прийому дексаметазону швидко і значно знижується виділення з сечею не тільки сумарних 17-КС, але й андростерона, дегідроепіандростерона і прегнандіола.

Вираженість андрогенізації при даній формі адреногенітального синдрому не завжди відповідає екскреції 17-КС із сечею. Ступінь вірилізації залежить від підвищення рівня тестостерона в крові, екскреції з сечею у надмірній кількості метаболітів 17-оксипрогестерону і прогестерону - *прегнантріола і прегнандіола*, тому визначення тестостерона в крові та прегнантріола і прегнандіола в сечі набуває діагностичного значення.

За допомогою радіоімунологічних методів визначають рівень АКТГ крові.

Екскреція естрогену з сечею звичайно підвищена, але переважають фізіологічно неактивні форми - естрон і естрол.

Дані *пневмопельвіографії* у хворих на пубертатну формою адреногенітального синдрому мало інформативні. Можливий розвиток вторинного склерокістозу, рентгенологічна різниця в розмірах матки і яєчників збільшується. При ранній діагностиці пубертатних форм адреногенітального синдрому розміри наднирників не змінені, у хворих із розгорненою клінікою визначається їх помірна гіперплазія.

Б. Адреногенітальний синдром у дорослих

Перші прояви після завершення періоду статевого дозрівання - гірсутизм гіпоолігоменорея, вторинне безпліддя, будова статевих органів і розвиток молочних залоз нормальна. Проте менструальний цикл із маніфестацією захворювання порушується - стає ановуляторним, являється єдиною ознакою вірилізації. Спостерігається ріст волосся на обличчі, навколо сосків, на кінцівках. розвивається. Характерною особливістю адреногенітального синдрому у дорослих є прихована кортикальна недостатність - загальна слабкість, головний і м'язовий біль, зниження працездатності, спостерігається схильність до гіпотензії у поєднанні з ознаками вегето-судинної дистонії.

Діагностика

Хоча рівень екскреції 17-ОКС може залишатися в межах норми, *резервні можливості кори наднирників при проведенні функціональних проб із АКТГ (синактеном) знижені*. У хворих старше 30 років може бути знижений і базальний рівень екскреції 17-ОКС із сечею. Екскреція

17-КС при даній формі трохи підвищується. За допомогою дексаметазонової проби можна уточнити джерело гіперпродукції андрогенів. При рентгенологічному дослідженні матки, яєчників і наднирників суттєвих відхилень не виявляють.

Рівень 17-КС у сечі при природженому адреногенітальному синдромі в середньому рівний 140 мкмоль/добу (у здорових 33+5 мкмоль/добу), ДЭА - 22 мкмоль/добу (у здорових 2,4+1,0 мкмоль/добу), прегнандіола - 40 мкмоль/добу (у здорових 3,3+1,0 мкмоль/добу), прегнантріола - 60 мкмоль/добу (у здорових 1,6+0,3 мкмоль/добу), тестостерона - 170 нмоль/добу (у здорових 21+2 мкмоль/добу). Виділення андростерона в три рази перевищувало норму (у здорових 13 мкмоль/добу). Екскреція нейтральних 17-КС і продуктів метаболізму стероїдних гормонів при пубертантній формі АГС і АГС дорослих змінювалася в 2 рази і менше, ніж при простій вірилізуючій формі.

Для всіх хворих на адреногенітального синдрому при навантаженні дексаметазоном характерне зниження рівня 17-КС та їх фракцій.

Велике значення в діагностиці природженої дисфункції кори наднирників має сімейний анамнез - наявність у сім'ї дітей, що загинули в грудному віці при явищах ексікоза та наявності неправильної будови зовнішніх статевих органів.

Диференціальний діагноз

Ятрогенна андрогенізація: аномалія розвитку статевих органів у новонароджених може бути обумовлена прийомом матір'ю під час вагітності андрогенів, естрогенів або прогестерону. У подальшому симптоми вірилізації не прогресують.

Андростерома спричиняє формування вірильного синдрому у дітей старшого віку або у дорослих. Виникнення пухлини у дівчаток (що раніше мали нормальний жіночий фенотип і статеві органи) викликає формування прогресуючого гіпертрихозу, збільшення клітора, огрубіння голосу, гіпертрофію скелетних м'язів, прискорений ріст. Виникнення андростероми у жінок викликає прогресуючу дефемінізацію. Хворі набувають чоловічого фенотипу, збільшується клітор, грубіє голос.

Типовим симптомом гормонально-активної пухлини наднирників є різке підвищення рівня 17-КС у сечі. При інструментальних дослідженнях (пневмосупраренографія, ультразвукове сканування) визначається одностороння пухлина наднирників.

Кортикоандростерома викликає формування вірильного синдрому і передчасний статевий і соматичний розвиток, оскільки спостерігається підвищена секреція як андрогенів, так і глюкокортикоїдів.

Пухлини кори наднирників відрізняються "автономністю" - синтез ними гормонів не контролюється АКТГ, тому пригнічення аденокортикотропної функції гіпофіза екзогенними глюкокортикоїдами не призводить до зниження стероїдогенеза пухлиною: дексаметазонові проби негативні.

Вірилізуючі пухлини яєчників виключаються при гінекологічному дослідженні, пельвіографії, проведенні комбінованих проб (дексаметазон+хоріогонін, інфекундин+преднізолон).

Синдром Штейна-Левенталя характеризується збереженням жіночого фенотипу, помірно вираженим гірсутизмом. Домінуючими симптомами є порушення менструального циклу, безпліддя, значне збільшення яєчників. Проте слід пам'ятати про можливість вторинного склерокістозу яєчників при адреногенітальному синдромі.

При вродженій формі адреногенітального синдрому статеві органи можуть перебувати в інтерсексуальному стані, і визначити стать дитини буває дуже важко. Експертиза статевої приналежності проводиться на підставі визначення генотипу.

Лікування

Призначення глюкокортикоїдів знижує продукцію АКТГ гіпофізом і пригнічує секрецію андрогенів наднирниками, що супроводжується регресією симптомів вірилізації: формуються вторинні жіночі статеві ознаки, з'являються менструації, розвиваються молочні залози та інші ознаки жіночого фенотипу.

Статевий розвиток хлопчиків також визначається часом початку лікування. Якщо прийом глюкокортикоїдів почато з 3-4-х років, статевий розвиток відповідає віковим нормам.

Початок терапії в пубертатному періоді призведе до збільшення розмірів яєчок і статевого члена тільки через декілька років від початку систематичної терапії.

Добові дози *преднізолону* визначаються віком хворих (1-3 роки - 5 мг, 4-6 років - 5-7 мг, 7-14 років - 7-10 мг, 15-18 років - 10-15 мг). При вроджених формах адреногенітального синдрому преднізолон приймають *довічно*, оскільки навіть короткочасна відміна препарату викликає відновлення проявів захворювання. У разі приєднання інфекційного захворювання дозу глюкокортикоїдів збільшують. Лікування проводять під контролем АТ, зросту, "кісткового віку", рівня екскреції кортикостероїдів.

При *сільвтрачаючій формі* адреногенітального синдрому окрім глюкокортикоїдів необхідне використання і мінералокортикоїдів - *дезоксикортикостерон* по 5 мг на добу. Із збільшенням віку пацієнта можлива компенсація тільки за допомогою преднізолону і збагаченої натрієм дієти. При виникненні надниркового кризу доза препаратів і сольових розчинів збільшується.

Лікування природжених форм адреногенітального синдрому може включати і виконання *пластичних операцій* по формуванню зовнішніх статевих органів - резекція клітора, розкриття уrogenітального синуса, формування малих статевих губ. Хірургічна корекція, що фемінізує, проводиться не раніше, ніж через рік після початку лікування глюкокортикоїдами. Під час операції дозу гормонів збільшують.

При вродженому адреногенітального синдрому доцільна *зміна статі* відповідно до біологічного у будь-якому віці - гормональна терапія супроводжується вираженою фемінізацією хворих із жіночим генотипом. Вживання андрогенів, припинення прийому глюкокортикоїдів антифізіологічне.

Контроль початкового рівня знань

1. Діагноз недостатності 21-гідроксилази у хворого з адрено-генітальним синдромом підтверджується всіма указаними показниками окрім:

- А. Підвищення екскреції 17 КС з сечею;**
- В. Підвищення рівня 11-дезоксикортозолу в плазмі;**
- С. Підвищення рівня 17-гідроксипрогестерону в плазмі;**
- Д. Підвищення рівня андростендіону в плазмі;**
- Е. Підвищення екскреції з сечею прегнадіолу і прегнантріолу**

2. Із перелічених міроприємств перелічіть ті, які не є необхідними при виведенні хворого із аддисонічного кризу:

- А. Введення ізотонічного розчину хлориду натрію;**
- В. Введення гіпотонічного розчину хлориду натрію;**
- С. Введення розчину глюкози**

3. При проведенні замісної терапії при гіпокортицизмі в який час краще призначати вечірній прийом глюкокортикоїдів?

- А. Перед сном;**
- В. Пізно ввечері;**
- С. До 18-ї години після полудня**

4. Із приведених клінічних ознак гіпоренімічного гіпоальдостеронізму не є характерною:

- A. Гіперкаліємія;**
- B. М'язова слабкість;**
- C. Порушення серцевого ритму;**
- D. Судоми м'язів;**
- E. Наявність ознак ниркової недостатності**

5. Як змінюється секреція альдостерону у хворих з гіперкортицизмом?

- A. Підвищується;**
- B. Знижується;**
- C. Залишається в межах норми**

6. Яку добову дозу дексаметазону використовують при проведенні "малого" дексаметазонового тесту при діагностиці хвороби Іценка-Кушінга?

- A. 1 мг;**
- B. 2 мг;**
- C. 4 мг**
- D. 8 мг**
- E. 16 мг**

7. Для синдрому Конна характерна:

- A. Олігоурія;**
- B. Поліурія;**
- C. Діурез залишається без змін;**
- D. Поллакіурія**
- E. Ніктурія**

8. Який рівень активного реніну плазми при вторинному гіперальдостеронізмі?

- A. Підвищений;**
- B. Знижений;**
- C. Залишається без змін**

9. При наявності андростероми у хлопчиків виникає:

- A. Справжнє ізосексуальне передчасне статеве дозрівання;**
- B. Несправжнє ізосексуальне передчасне статеве дозрівання;**
- C. Несправжнє гетеросексуальне статеве дозрівання**

10. Які із препаратів протипоказані при лікуванні хвороби Аддісона?

- A. Преднізолон;**
- B. ДОКСА;**
- C. АКТГ;**
- D. Дексаметазон**

Ендокринологія (початковий рівень знань)

1. B

2. B

3. С
4. Д
5. С
6. В
7. В
8. А
9. В
10. С

Контроль кінцевого рівня знань

1. Низькі дози адреналіну викликають слідуєчі зміни в функції серцево-судинної системи окрім:

- А. Підвищують хвилинний об'єм серця;**
- В. Знижують периферійний опір судин;**
- С. Підвищують периферійний опір судин;**
- Д. Активують В-рецептори судин і серця**

2. Яку дію виявляють катехоламіни у відношенні до обміну вуглеводів?

- А. Активують синтез глікогену;**
- В. Активують гліоконеогенез;**
- С. Активують метаболізм глюкози в тканинах;**
- Д. Активують транспорт глюкози**

3. Як впливають катехоламіни на обмін ліпідів?

- А. Стимулюють синтез жирних кислот;**
- В. Активують процеси літогенезу;**
- С. Стимулюють процеси диференціації адіпоцитів;**
- Д. Стимулюють ліполіз в жировій тканині**

4. Як впливають катехоламіни на обмін натрію в організмі?

- А. Підсилюють екскрецію;**
- В. Зменшують реабсорбцію;**
- С. Підвищують реабсорбцію;**
- Д. На обмін натрію не впливають**

5. Як впливають катехоламіни на обмін кальцію в організмі?

- А. Підвищують рівень кальцію в плазмі крові;**
- В. Знижують рівень кальцію у плазмі крові;**
- С. Збільшують екскрецію кальцію з сечею;**
- Д. На обмін кальцію не впливають**

6. Які лікарські препарати, не використовуються в лікуванні феохромоцитоми?

- А. Гангліоблокатори;**
- В. Альфа-адреноблокатори;**
- С. Бета-адреноблокатори;**
- Д. Хлодитан**

7. Рівень яких електролітів крові і в якому напрямку змінюється при проведенні проби із спіронолактоном при діагностиці синдрому Конна?

- А. Підвищується рівень натрію;**
- В. Знижується рівень калію;**
- С. Підвищується рівень калію;**
- Д. Знижується рівень натрію**

8. Які відмінності у рівні гормонів відрізняють первинний гіпокортицизм від вторинного?

- А. Низький рівень глюкокортикоїдів при нормальному рівні мінералокортикоїдів;**
- В. Низький рівень глюко- і мінералокортикоїдів;**
- С. Нормальний рівень глюкокортикоїдів при зниженому рівні мінералокортикоїдів**

9. Як зміниться рівень альдостерону у відповідь на навантаження хлоридом натрію при наявності синдрому Конна?

- А. Знизиться до 50% і нижче;**
- В. Підвищиться;**
- С. Залишиться без змін;**
- Д. Знизиться менше ніж на 50%**

10. Яке із ускладнень метаболічного характеру часто спостерігається після видалення феохромоцитоми?

- А. Гіперліпідемія;**
- В. Порушення балансу електролітів;**
- С. Гіпоглікемія;**
- Д. Зміни рівня кальцію у сироватці крові**
- Е. Зміни рівня калію у крові**

Ендокринологія (кінцевий рівень знань)

1. С
2. В
3. Д
4. С
5. А
6. Д

7. С
8. В
9. Д
10. С

Ситуаційні завдання

1. Чоловік, 36 р., хворіє 1-1.5 роки. Скарги: виражена слабкість, поганий апетит, нудота. Схуд за 1 рік на 10 кг. Шкіра обличчя, шиї, верхніх кінцівок темна. Значна пігментація складок шкіри, сосків. Пігментні плями на внутрішній поверхні стегон. Пульс – 60/хвил. АТ – 80/50 мм рт. Ст. Попередній діагноз ?

- А. Хронічний гастрит.**
- В. Хвороба Іценко-Кушинга.**
- С. Цукровий діабет.**
- Д. Хронічний гепатит.**
- Е. Недостатність надниркових залоз. =**

2. Хворий 42 р. Скарги: періодичний стискаючий біль у ділянці серця, виражена слабкість у проксимальних м'язах кінцівок та судом, біль у потилиці, запаморочення протягом 2 років. Зріст 176 см, маса тіла – 80 кг. Межі серця зміщені вліво. ЕКГ: синусовий ритм, косо-низхідне зниження сегмента ST у всіх відведеннях. Пульс – 92/хвил. АТ – 190/100 мм рт. ст. Ан. сечі за Зимницьким: поліурія, ніктурія з ізостенурією. Гіпореніємія. Калій сир-ки – 2,8 ммоль/л. Який імовірний діагноз?

- А. Первинний альдостеронізм. =**
- В. Гіперпаратіреоз.**
- С. Есенціальна гіпертензія.**
- Д. Феохромоцитома**
- Е. Синдром Кушинга**

3. Хлопчика 7 років госпіталізовано в стаціонар у зв'язку зі скаргами батьків на прискорений фізичний та перечаєний статевий розвиток. Після обстеження встановлено діагноз адреногенітального синдрому, вірильної форми. Що призначають для замісної терапії?

- А. Преднізолон *.**
- В. Фторинеф.**
- С. Кортинеф.**
- Д. ДОКСА.**
- Е. Вітаміни А, Е.**

4. Чоловік 32 р., протягом року скаржиться на слабкість у м'язах, спрагу, поліурію, голо-вний біль. Зріст – 180 см, маса тіла – 76 кг, ЧСС – 76/хвил, АТ – 170/105 мм рт.ст. Шкіра звичайної вологості і кольору. Набряки відсутні. Гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпо-хлоремія. Відності густина сечі – 1007, реакція лужна, протеїнурія – 0,033 г/л. Діагноз?

- А. Синдром Конна*.**
- В. Гіперпаратіреоз.**
- С. Гломерулонефрит.**
- Д. Синдром Кушінга.**
- Е. пієлонефрит.**

5. У хворої, 27 років, з задовільно компенсованим цукровим діабетом типу 1 з'явилися часті гіпоглікемії, нудота, розлади кишечника, гіперпигментація шкіри, АТ зменшився до 80/50 мм рт. ст., наростає анемія, НЬ -105 г/л. Чим може бути зумовлене зниження тиску?

- А. Діабетичною ентеропатією
- В. Діабетичною гастропатією
- С. Хронічною недостатністю надниркових залоз=
- Д. Передозуванням антидіабетичних препаратів
- Е. Розвитком нецукрового діабету

6. У чоловіка 28 років з'явився біль в поперековій ділянці з іррадіацією в ліву ногу. Об'єктивно: зріст - 186 см, вага - 92 кг. АТ - 170/100 мм рт. ст; пульс,- 84/хв., ЧД - 18/хв. Розподіл підшкірної, жирової клітковини по верхньому типу, за виключенням кінцівок. Наявні багрові стрії на животі та стегнах. На рентгенограмі: остеопороз тіл хребців, компресійний перелом L^{IV}. У крові: Ер - $5.5 \times 10^{12}/л$, НЬ -190 г/л, Л - $9 \times 10^{12}/л$. Кальцій -3,3 ммоль/л. Яка найбільш імовірна причина перелому?

- А. Екзогенно-конституційне ожиріння
- В. Травматичне ушкодження
- С. Справжня поліцитемія
- Д. Первинний гіперпаратиреоз
- Е. Синдром Іценка – Кушинга=

7. Брати 7 і 5 років, госпіталізовані в стаціонар у зв'язку із скаргами батьків на прискорений фізичний і передчасний статевий розвиток. Після обстеження встановлено діагноз: адреногенітальний синдром, вірильна ферма. Який препарат призначають із замісною метою?

- А. ДОКСА
- В. Флоринеф
- С. Кортинеф
- Д. Преднізолон=
- Е. Вітаміни А, Е

8. Жінка 39 років, скаржиться головний біль, слабкість та парестезії в кінцівках, поліурію. Об'єктивно: тони серця приглушені, ЧСС - 94/хв., АТ- 90/105 мм рт. ст. Глюкоза крові 5,5 ммоль/л, натрій плазми - 148 л, калій плазми - 2,7 ммоль/л. -питома вага - 1012, білок - реакція лужна, Л - 3-4 в п/з, Ер в п/з. Вкажіть найбільш імовірний діагноз:

- А. Гіпертонічна хвороба
- В. Амілоїдоз
- С. Нецукровий діабет
- Д. Хронічний гломерулонефрит
- Е. Первинний гіперальдостеронізм=

9. Лікар-ендокринолог був терміново викликаний в урологічне відділення до хворого М., 46 років, який поступив з приступом ниркової кольки. Під час інструментального обстеження хворий втратив свідомість. АТ знизився до 40/20 мм рт. ст. В анамнезі тривалий (6 років) прийом глюкокортикоїдів у зв'язку з ревматоїдним артритом. Припинив прийом глюкокортикоїдів 3 дні тому. Об'єктивно: загальмований, тони серця глухі, пульс - 100/хв.,

слабкого наповнення, ритмічний. Легені та органи черевної порожнини без особливостей. Яка найбільш вірогідна патологія зумовила таку клінічну картину?

- A. Адисонічна криза
- B. Кардіогенний шок
- C. Гостра наднирникова недостатність=
- D. Гіповолемічний шок
- E. Анафілактичний шок

10. Хвора М., 32 років, скаржиться на слабкість у м'язах, періодичні судоми, приступи різкої загальної слабкості, поліурію, ніктурію підвищення АТ. Хворіє 8 місяців. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою, АТ - 170/100 мм рт. ст., набряків не має. У крові: калій - 3,0 ммоль/л, глюкоза - 5,3 ммоль/л. В загальному аналізі сечі: лужна реакція сечі, білок - 0,066 г/л Л - 3-5 в п.з. Визначається гіпоізостенурія. Який з наступних діагнозів можливий у хворої?

- A. Первинний гіперальдостеронізм =
- B. Гіпертонічна хвороба
- C. Хронічний пієлонефрит
- D. Хвороба Іценка - Кушинга
- E. Феохромоцитома

ВІРНІ ВІДПОВІДІ

1. E	5. C	9. C
2. A	6. E	10. A
3. A	7. D	
4. A	8. E	

Контрольні питання

1. Гостра недостатність кори наднирників, етіопатогенез, клініка та лікування.
2. Хронічна недостатність кори наднирників, етіологія, патогенез.
3. Класифікація хронічної недостатності кори наднирників.
4. Основні діагностичні ознаки хвороби Адісона.
5. Диференційна діагностика хвороби Адісона.
6. Диференційна діагностика первинного та вторинного гіпокортицизму.
7. Лікування хронічної недостатності кори наднирників.
8. Адисонічна криза, етіопатогенез, клініка, лікування.
9. Кортикостерома, патогенез, клінічні прояви, лікування.
10. Лабораторна діагностика синдрому Іценка-Кушинга.
11. Диференційна діагностика синдрому Іценка-Кушинга та його лікування.
12. Синдром Конна, визначення. Основні діагностичні ознаки.
13. Первинний альдостеронізм, диференційна діагностика та лікування.
14. Андростерома, визначення, основні діагностичні критерії.
15. Диференційна діагностика та лікування андростероми.
16. Феохромоцитома, визначення, класифікація.
17. Основні діагностичні ознаки феохромоцитоми.
18. Диференційна діагностика та лікування феохромоцитоми.
19. Адрено-генітальний синдром, етіопатогенез, класифікація.
20. Основні діагностичні ознаки адрено-генітального синдрому.
21. Диференційна діагностика та лікування адрено-генітального синдрому.

Практичні завдання

- виділити головні скарги у хворого, пов'язані із захворюваннями наднирників;
- встановити можливі етіологічні фактори захворювання;
- виявити наявність порушень внутрішніх органів та систем організму, пов'язаних з порушенням функціонального стану наднирників;
- вірно інтерпретувати дані додаткових досліджень, в тому числі гормональних, рентгенологічних та радіологічних;
- скласти схему обстеження даного хворого;
- вміти вірно готувати біологічний матеріал для гормонального дослідження;
- провести диференційну діагностику даного захворювання;
- обґрунтувати діагноз;
- скласти схему лікування даного хворого;
- при необхідності встановити план лікування до операції, в період та після неї;
- встановити можливий прогноз;
- виписати рецепти на препарати гормонів наднирників.

Матеріали, які необхідні для самопідготовки

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. -М.: Универсум паблишинг, 1998. -352 с
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. - М.: Медицина. 2002. - 752 с.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Андреева Е. Н, Арапова С. Д. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей. / Под общ. ред. И. И. Дедова. Г. А. Мельниченко. - М.: Литера, 2006. - 1080 с.
4. Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. / Под ред. акад. РАМН, И. И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. - 568 с.
5. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. Н. Т. Старковой. - СПб: Медицина, 2002 - 576 с.
6. Чернобров А. Д. та ін. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. / За ред. М. Д. Тронька. - К.: Здоров'я України. 2005. - 312 с.
7. Тронько М. Д., Боднар П. М., Комісаренко Ю. І. Історія розвитку ендокринології в Україні. - К.: Здоров'я, 2004. - 68 с.