

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой госпитальной терапии
и иммунологии с курсом ПО,
д.ф.н., профессор Демко И.В.

Реферат

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Выполнила: ординатор 2 года обучения 12 группы
Кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО,
Даньшина Ксения Александровна
Проверила: КМН, доцент
Осетрова Наталья Борисовна.

Красноярск, 2022

Содержание:

1. Этиология и патогенез
2. Классификация НН.
3. Клиническая картина.
4. Диагностика
5. Лечение
6. Диспансерное наблюдение

Надпочечниковая недостаточность (НН) – синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников.

Этиология и патогенез

В большинстве случаев (но не во всех) дефицит глюкокортикоидов (кортизола) сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона). При отсутствии заместительной терапии надпочечниковая недостаточность является смертельно опасным заболеванием. Пациент, страдающий хронической первичной надпочечниковой недостаточностью (ПНН), нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами).

Хроническая ПНН – этиологически гетерогенное заболевание. Поражение надпочечников может развиваться в результате воздействия внешних факторов – кровоизлияние (чаще у детей до 1 года), инфекционное (туберкулез), опухолевое (лимфома, метастазы), адrenaлэктомия (при опухолях надпочечников, болезни Кушинга). У детей чаще причиной ПНН является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза, деструкции надпочечников или дефектами стероидогенеза

Этиология первичной ХНН

Нозология	Ген
<i>НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ВАРИАНТЫ</i>	
Врожденная дисфункция коры надпочечников (7 вариантов)	<i>StAR, CYP11A1, 3βГСД, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR</i>
Аутоиммунная изолированная НН	<i>Полигенное наследование (предрасполагающие аллели системы HLA-DQ, HLA-DR)</i>
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	<i>AIRE</i>
Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа	<i>Полигенное наследование</i>
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	<i>ALD</i>
Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>

Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечника	<i>ген DAX, делеция X-хромосомы</i>
Синдром Олгроува (Триплет А)	<i>ALADIN</i>
Синдром Смита-Лемли-Опица	<i>DHCR7</i>
IMAGe синдром	<i>Не известен</i>
Синдром Кернса-Сейра	Дефекты митохондриальной ДНК
ПРИБРЕТЕННЫЕ ВАРИАНТЫ	
<ul style="list-style-type: none"> • Двусторонняя адреналэктомия • Кровоизлияние в надпочечники • Метастатическое или опухолевое поражение надпочечников (лимфома и др) • Инфекционное поражение надпочечников (септикопиемия, туберкулез) 	Нет генетической природы

Кодирование по МКБ – 10

E27.1 – Первичная недостаточность коры надпочечников;

E27.2 – Аддисонов криз;

E27.4 – Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников;

E27.8 – Другие уточненные нарушения надпочечников;

E27.9 – Болезнь надпочечников неуточненная.

Классификация

В зависимости от уровня поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, НН бывает первичной, которая обусловлена патологией самих надпочечников, и центральной - вторичной (связанной со сниженной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза) или третичной (связанной с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в гипоталамусе).

Клиническая картина

Недостаточность глюкокортикоидов (кортизола) проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением аппетита и потерей веса, обмороками, судорогами с потерей сознания. Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в

крови (гипогликемией), чаще развивается после длительного ночного перерыва в приемах пищи.

Недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) проявляется тошнотой, повышенной потребности в соли, рвотой, повторной и не приносящей облегчения, приводящей к обезвоживанию, что принято называть «сольтеряющими кризами». Симптомы обычно резко усиливаются на фоне других заболеваний, высокой температуры, стрессовых ситуаций.

Почти все симптомы дефицита кортизола и альдостерона являются неспецифическими, то есть могут быть признаком заболеваний других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и др).

Наиболее специфическими проявлениями первичной надпочечниковой недостаточности являются гиперпигментации кожи и /или слизистых и повышенная потребность в соли. Часто окружающие впервые замечают гиперпигментацию на открытых участках тела (лицо, кисти рук). Максимальные проявления гиперпигментации отмечаются на коже наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей, а также пигментируются соски, пупок, перианальная область и рубцы на месте повреждения кожи. Участки гиперпигментации могут быть на слизистых оболочках полости рта.

При центральных формах гипокортицизма никогда не бывает гиперпигментаций, т.к. уровень АКТГ всегда низкий. Для вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности не характерен дефицит минералокортикоидов (альдостерона), следовательно, симптомов потери соли у таких пациентов не будет. Остальные клинические признаки являются общими для первичной, вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности

Диагностика

1. Жалобы и анамнез

Жалобы:

- судорожный синдром
- гиперпигментация кожи
- приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение)
- постоянная слабость
- повышенная утомляемость
- снижение аппетита, потеря веса
- повторная рвота, тошнота, диарея на фоне заболеваний, высокой температуры, стресса
- тяга к соленой пище

Данные анамнеза

- Наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть надпочечниковая недостаточность
- Наличие близких родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности

Пациенты без каких-либо клинических проявлений ХНН, но имеющие заболевание, компонентом которого может быть ХНН, а также родственников с наследственной формой ХНН следует относить в группу высокого риска по развитию НН. В таком случае необходимо генетическое консультирование, специфическое обследование, включающие генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие скрытой субклинической ХНН.

Определение конкретной нозологической формы надпочечниковой недостаточности позволяет предсказывать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипокортицизма дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить пренатальную диагностику, а в некоторых случаях и пренатальное лечение плода.

2. Физикальный осмотр

При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- низкое АД;
- дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики ХНН и требует лабораторного подтверждения.

3. Лабораторная диагностика

- На первом этапе обследования рекомендуется проанализировать следующие лабораторные показатели:
 1. Уровень кортизола в сыворотке (в 8.00)
 2. Уровень АКТГ в плазме крови (в 8.00)
 3. Глюкоза в сыворотке крови
 4. Уровень калия в сыворотке крови
 5. Уровень натрия в сыворотке крови
 6. Ренин в плазме крови (активность ренина плазмы)

Забор крови для гормональных исследований производят утром в 8-9.00 натощак. В условиях стационара забор крови для измерения ренина, АРП проводят лежа, после ночного сна пациент не должен принимать вертикальное положение до момента забора крови или лежать в течение 2х часов перед процедурой забора крови. При

невозможности забора крови лежа применяются другие нормативы для оценки показателя ренина.

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

Кровь для исследования необходимо забирать рано утром в 6.00-9.00 часов, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов.

Одновременно с низким уровнем кортизола при первичной надпочечниковой недостаточности определяется высокий уровень АКТГ в плазме. Это исследование требует от врача соблюдения правил забора крови: время забора в ранние утренние часы, осуществляется забор в холодную пробирку с ЭДТА, пробирка должна быть доставлена в лабораторию для исследования в течение нескольких часов. При значительно повышенном уровне АКТГ (более 150 пг/мл) и уровне кортизола менее 500 нмоль/л диагноз первичной надпочечниковой недостаточности может быть установлен.

Оценка уровня базального кортизола.

Кортизол (нмоль/л)	Вероятность диагноза НН
менее 150	Вероятна НН
150 – 500	Сомнительна НН
более 500 нмоль/л	Исключается НН

- При вероятных и сомнительных результатах уровня кортизола рекомендовано проведение диагностических проб

Если пациент получает терапию глюкокортикоидами, то исследование уровня базального кортизола и АКТГ не достоверно. В таком случае переходят в II этап диагностики с помощью стимуляционных проб.

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

Алгоритм проведения пробы с АКТГ короткого действия:

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

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л. При первичной надпочечниковой недостаточности реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, подъем кортизола меньше 500 нмоль/л [В1].

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1мл Синактена (1 мг) кровь для определения кортизола берется через 10-12 и 24 часа. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

Выброс кортизола в ответ на введение АКТГ более 500 нмоль/л позволяет однозначно исключить первичную надпочечниковую недостаточность, однако, не исключает вероятности вторичной надпочечниковой недостаточности. Для диагностики центрального гипокортицизма используются тест с инсулином, тест с метирапоном и стимуляционная проба с кортикотропин-рилизинг-гормоном.

Отсутствие адекватного выброса кортизола (более 500 нмоль/л) в ответ на введение АКТГ может также наблюдаться и у пациентов с врожденными формами центрального гипокортицизма, при этом базальный уровень АКТГ будет нормальным или сниженным.

- Определение метаболитов стероидогенеза в суточной моче (17-оксикортикостероидов) не является информативным и не рекомендуется для диагностики НН.

Исследование уровня свободного кортизола в слюне и суточной моче также может применяться для диагностики НН и в отдельных случаях имеет ряд технических преимуществ (например, невазивность при заборе материала).

- Рекомендовано проводить исследование уровня калия, натрия, ренина, которые являются основными показателями наличия минералокортикоидной недостаточности.

Лабораторным подтверждением минералокортикоидной недостаточности являются электролитные нарушения – гипонатриемия, гиперкалькемия и данные гормональных исследований – повышение активности ренина плазмы (ренина).

В некоторых случаях для исключения минералокортикоидного дефицита показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит. Однако, в нашей практике эта проба не имеет широкого применения и не рекомендуется рутинно для исключения минералокортикоидного дефицита.

4. Инструментальная диагностика

Специфической инструментальной диагностики не разработано.

5. Дифференциальная диагностика

Для того, что определить нозологическую форму ХНН, необходимо оценить:

1. Возраст манифестации надпочечниковой недостаточности
2. Наличие глюкокортикоидного и минералокортикоидного компонентов
3. Семейный анамнез
4. Наличие других клинических компонентов

При отсутствии дополнительных клинических компонентов, которые позволяют предположить этиологию ХНН, необходимо:

1. Всем мальчикам с дебютом ХНН в возрасте после трех лет провести исследование ОДЦЖК (очень длинноцепочечных жирных кислот) для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии.
2. Пациентам обоего пола с дебютом заболевания в возрасте после трех лет провести исследование антител к 21-гидроксилазе.
3. Провести генетические исследования для выявления мутаций в известных генах, ответственных за развитие надпочечниковой недостаточности.

Лечение

Основные цели лечения ПНН:

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола
 2. Избежать развития адреналового криза
 3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром)
 4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психосоциальную адаптацию
- Рекомендовано проводить терапию гидрокортизоном.

Гидрокортизон 8 - 10 мг/м²/сут, 3х-кратный прием; Кортизон - ацетат 10-12 мг/м²/сут 3х кратный прием; Преднизолон 2-3 мг/м²/сут, (применять возможно при индивидуальных особенностях, но нежелательно, 2х-кратный прием

При присоединении интеркуррентных заболеваний, стрессе (психологические или тяжелые физические нагрузки) увеличивать дозу глюкокортикоидов в 2-3 раза на время острой фазы заболевания или момент воздействия стресса. В дальнейшем рекомендуется возврат к обычной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

- Рекомендовано проводить обучение пациента и семьи

Ключевую роль в лечении НН играет обучение пациента и его родителей (или опекунов) основным принципам заместительной терапии, поведения в необычной и острой ситуации.

Основные правила, которые должен знать каждый пациент (или родитель), а также ближайшее его окружение:

- Увеличивать дозу кортефа в 2-3 раза в стрессовой ситуации, при инфекционных заболеваниях с температурой выше 38
- Иметь в домашней и походной аптечке набор экстренной помощи – гидрокортизон для в/м (или в/в) введения. Уметь пациенту или сопровождающему лицу в случае необходимости (резкое ухудшение состояния, рвота, потеря сознания, судороги) самостоятельно сделать в/м инъекцию до приезда медицинской помощи.

Всем пациентам с НН рекомендуется ношение браслета с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидов и рекомендациях по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица.

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

Диспансерное наблюдение

Наблюдение за пациентом с ПНН

1. Контроль адекватности заместительной терапии 1 раз в 6 месяцев включает в себя
 - исследование калия, натрия
 - активности ренина плазмы (АРП)
 - осмотр эндокринолога 1 раз в 6 месяцев с оценкой динамики роста и веса, АД, жалоб, анализом причин острых состояний (если таковые были за прошедший период с момента предыдущего осмотра) [ВП]

2. Обследование с учетом причины ПНН для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии дополнительных компонентов совместно с другими специалистами

Примеры:

- При X-сцепленной адренолейкодистрофии: МРТ головного мозга 1 раз в 6 месяцев, консультация специалиста-невролога – 1 раз в 6 месяцев
- При аутоиммунных полигландулярных синдромах или изолированной аутоиммунной ПНН: исследование кальция ионизированного, фосфора, ТТГ, свТ4, АлТ, АсТ, глюкоза, клинический анализ крови, а также – другие исследования - по показаниям.
- При дефектах гена DAX-1: контроль динамики полового развития для своевременного назначения заместительной терапии половыми стероидами.

Пациенты с редкими наследственными вариантами ПНН должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

Рекомендации по коррекции терапии пациентам с ХНН, которым планируется хирургическое вмешательство (схемы терапии).

К моменту запланированного хирургического лечения ребенок должен иметь клинико-лабораторную компенсацию по глюко- и минералокортикоидам.

- I. **Малоинвазивные процедуры** (стоматологические процедуры менее 1 часа, диагностические – биопсия кожи и др), а также стрессовые ситуации (экзамены, олимпиады и др)

Доза кортефа увеличивается в 2 раза за 2 часа до процедуры однократно, доза кортинеффа не меняется

- II. **«Малые» вмешательства** (диагностические процедуры, в т.ч. колоноскопия, экстракция зубов и другие стоматологические процедуры продолжительностью более 1 часа)

День перед вмешательством – базисная доза кортефа и кортинеффа

Утром перед вмешательством – суспензия гидрокортизона (солу-кортеф) при весе до 15 кг – 12,5 мг, при весе более 15 кг - 25 мг (25мг/мл(2)) или «двойная» доза кортефа

После вмешательства – при возможности энтерального питания – таблетированные препараты – кортеф в удвоенной дозе, кортинефф в прежней дозе, контроль калия, натрия, глюкозы.

На следующий день - возвращение к базисной дозе

- III. **Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (средней сложности)**

(холецистэктомия, гистерэктомия, операции на наружных гениталиях и др)

- *День перед операцией:*

Вечерняя доза увеличивается в 2 раза. В случае невозможности перорального приема – внутримышечное введение гидрокортизона (солу-кортефа) из расчета: дети до 15 кг – 12,5 мг, более 15 кг – 25 мг (25 мг/м²)

- *В день операции:*

Утро – гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 – 25 мг

- Во время операции

Внутривенно капельно в течение операции – 50 мг/м² или 25 мг для детей до 15 кг, 50 мг для детей после 15 кг (скорость введение – на основании АД)

- После операции - – гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 - 25 мг (25 мг/м²) – каждые 6 часов, при плохом самочувствии, низком АД дозу возможно увеличить на 50-100%. Контроль калия, натрия, глюкозы.
- *1й день после операции:* При отсутствии осложнений, отсутствии рвоты – переход на таблетированные препараты в увеличенной в 2-3 раза дозе от базовой: кортеф (3 раза в день), кортинефф в обычной дозе
- Со 2 го дня при отсутствии осложнений постепенное снижение дозы до стандартной дозы в течение 3-5 дней

IV. Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (тяжелые)

(кардиохирургические вмешательства, операции на печени, на головном мозге, колонэктомия и др.)

День до операции – двойная доза кортефа, вечером – 25-50 мг гидрокортизона (солу-кортефа)

В день операции – 100-200 мг (150 мг /м²) гидрокортизона в сутки (25-50 мг каждые 6 часов)

1й день после операции – 100 мг в сутки в/м (или 100-150 мг на м² площади поверхности тела) (25-50 мг каждые 6 часов)

Далее - в зависимости от возможности энтерального питания. При отсутствии осложнений – вернуться к базисной заместительной терапии в течение 5-7 дней

Используемая литература:

1. Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. — 2-е изд. Пер. с англ. — М.: Практика, 2019. — С. 183—191, 271. — 1128 с. — 10000 экз. — ISBN 5-89816-018-3
2. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Холодовой Е. А. — 1-е изд. — Минск: «Беларусь», 2018. — С. 22. — 510 с. — 10000 экз. — ISBN 985-01-0031-1
3. ↑^{1 2 3} Малая энциклопедия врача-эндокринолога / Под ред. А. С. Ефимова. — 1-е изд. — К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2017. — С. 38-42. — 360 с. — («Библиотечка практикующего врача»). — 5000 экз. — ISBN 966-7013-23-5
4. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ. / Под ред. Дж.Э. Тинтиналли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2017.
5. Внутренние болезни Елисеев, 2015 г.

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н. доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора второго года обучения специальности «Эндокринология» Даньшиной Ксении Александровны по теме: «Первичная надпочечниковая недостаточность».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочётов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный /отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная / отрицательная
Комментарии рецензента:

Дата: 20.02.22 .

Подпись рецензента:  .

Подпись ординатора:  .