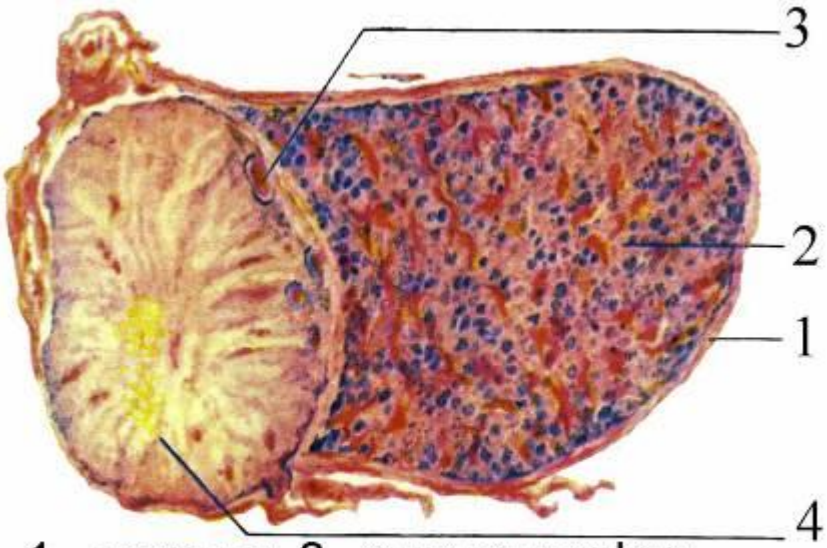
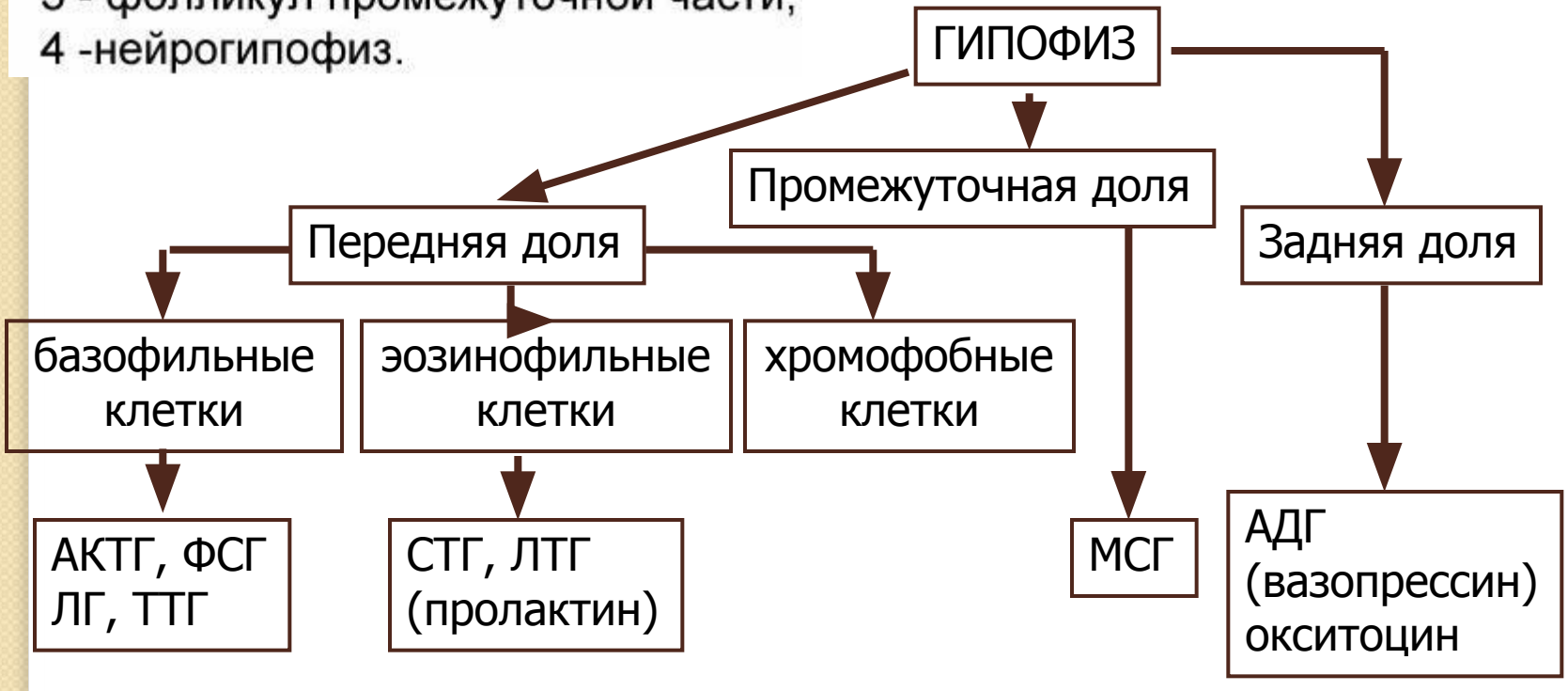
Заболевания гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Хроническая недостаточность надпочечников. Гормонально-активные опухоли.

Гипофиз

- небольшая железа внутренней секреции, расположенная в турецком седле основной кости, размер 10х12х5 мм, весом около 0,7г.



1 - капсула, 2 - аденогипофиз,
3 - фолликул промежуточной части,
4 -нейрогипофиз.



Гистологически в *передней доле* гипофиза различают 3 группы клеток:

- ***базофильные клетки*** составляют 4-10% клеточного состава аденогипофиза, которые подразделяются на 3 подтипа клеток, секретирующих ***АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ***;
- **эозинофильные клетки**, составляют 30-35% клеточного состава и подразделяются на 2 подтипа клеток, секретирующих соответственно ***СТГ и пролактин***;
- ***хромофобные клетки*** (50-60%) не принимают участия в гормонообразовании, они являются лишь ***источником*** для образования ***эозино- и базофилов***.

- ***Промежуточная доля – МСГ***, некоторые авторы ее относят к передней доле или аденогипофизу.
- ***Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз)*** служит резервуаром для хранения нейрогормонов – ***вазопрессина и окситоцина***, которые поступают сюда по аксонам клеток, расположенных в гипоталамических ядрах, где осуществляется их синтез. Нейрогипофиз – место не только депонирования, но и своеобразной активации поступающих сюда нейрогормонов, после чего они высвобождаются в кровь.

Гормоны гипофиза

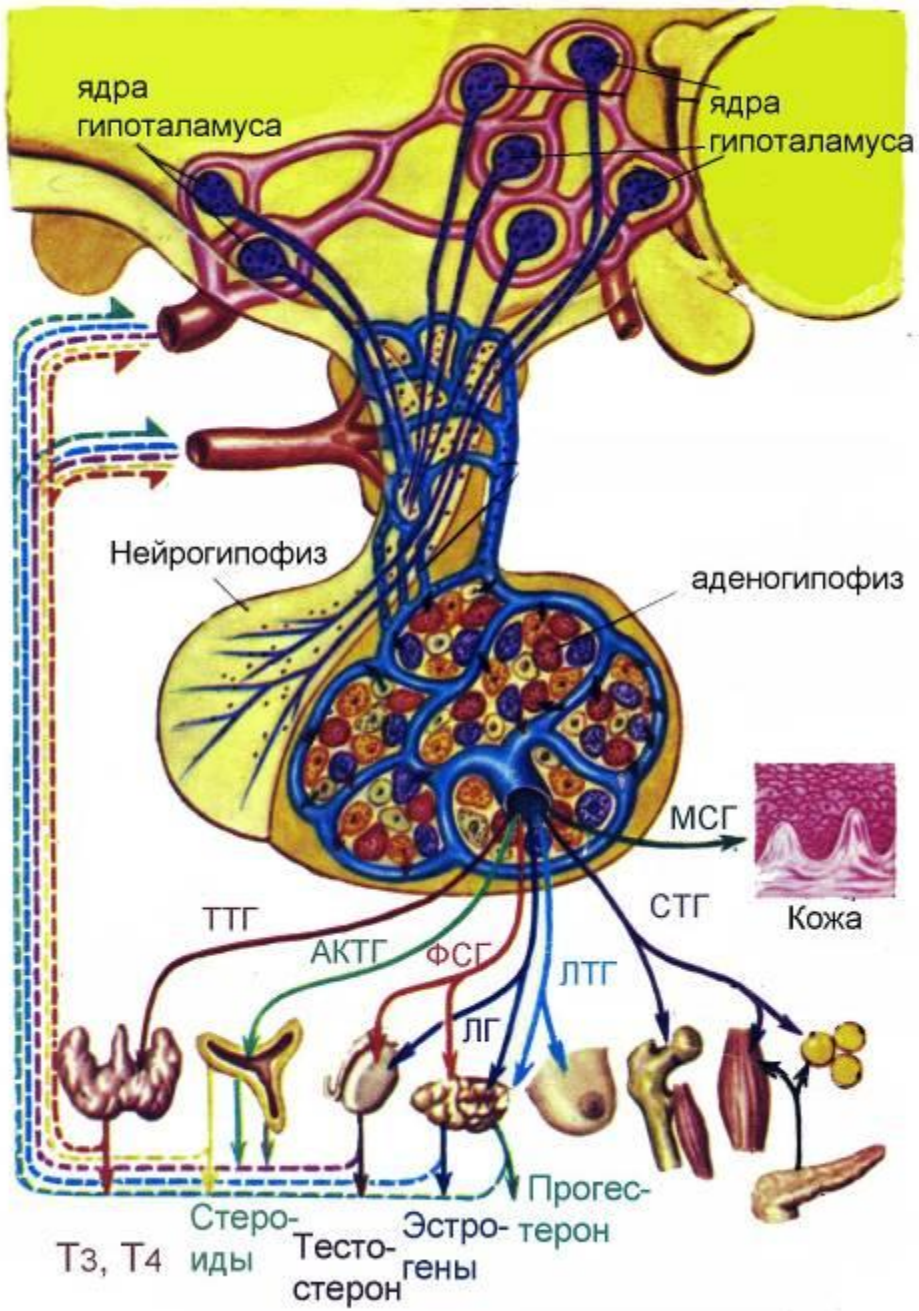
- соматотропный гормон (СТГ)
  - стимулирует синтез белка в костях, печени и других внутренних органах;
  - на жировой обмен оказывает преходящее (в течение 30-40мин) липогенетическое действие, затем усиливает процессы липолиза;
  - на углеводный обмен оказывает кратковременно (в течение 30-40 мин) инсулиноподобное действие, затем активируется глюконеогенез в печени;
  - стимулирует функцию α-клеток, повышает содержание глюкогона, который в свою очередь активирует ферменты, разрушающие инсулин, что приводит со временем к абсолютной инсулиновой недостаточности и развитию СД;
  - под влиянием СТГ растут тканевые структуры организма, включая соединительную ткань, мышцы и внутренние органы (сердце, легкие, печень). Механизм этого действия заключается в стимуляции образования и высвобождения соматомединов, инсулиноподобного фактора роста I и II, которые являются посредниками анаболического и ростового влияния СТГ;
  - уровень СТГ в сыворотке крови – 1-4.5 нг/мл

Гормоны гипофиза

- ЛТГ (пролактин) – гонадотропный гормон, т.к. стимулирует функцию желтого тела. Однако основное физиологическое действие пролактина – стимуляция секреции молочных желез;
- АКТГ (адренокортикотропный гормон) – стимулирует через кору надпочечников синтез глюкокортикоидов, а также частично – минералортикоидов;
- ТТГ (тиреотропный гормон) – стимулирует биосинтез тиреоидных гормонов (Т3, Т4), их поступление в кровь, способствует гиперпластическим процессам в железистой ткани щитовидной железы;
- ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) – гонадотропный гормон (стимулирует деятельность половых желез), у женщин активирует рост фолликулов яичников, у мужчин – рост эпителия семенных канальцев;
- ЛГ (лютеинизирующий гормон) - гонадотропный гормон (стимулирует деятельность половых желез), у женщин способствует овуляции и развитию желтого тела в яичниках, у мужчин – стимулирует рост и функцию интерстициальных клеток (клетки Лейдига) в семенниках.

Гормоны гипофиза

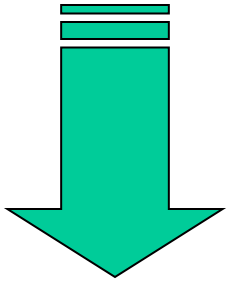
- **АДГ (антидиуретический гормон, вазопрессин) и окситоцин** вырабатываются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и по ножке спускаются в нейрогипофиз, где накапливаются в тельцах Геринга
- **АДГ** – усиливает реабсорбцию воды в дистальных отделах почечных канальцев, что ведет к уменьшению диуреза
- **Окситоцин** – стимулирует сокращение матки, усиливает лактацию



Гипоталамус и гипофиз представляют собой единую взаимосвязанную систему организма. Связь гипоталамуса и гипофизом осуществляется посредством нейросекреторных путей системы обратной связи или «плюс-минус взаимодействие», обеспечивает в организме нормальное производство гормонов, чем поддерживается постоянство внутренней среды и различных функций организма. Регуляция секреции гормонов аденогипофиза осуществляется рилизинг-факторами или рилизинг-гормонами, которые имеются для всех тропных гормонов гипофиза.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА

С ПОНИЖЕНИЕМ ФУНКЦИИ

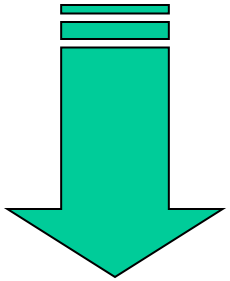


НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ГИПОПИТУИТАРИЗМ (БОЛЕЗНЬ СИММОНДСА)

ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ

С ПОВЫШЕНИЕМ ФУНКЦИИ



СИНДРОМ ПАРХОНА

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ

Болезнь Иценко-Кушинга

- Заболевание, проявляющееся двусторонней гиперплазией надпочечников, повышенной секрецией АКТГ и гормонов коры надпочечников.
- Впервые заболевание описал в **1924 г** русский невропатолог ***Н.М.Иценко***, в ***1932 г***. аналогичный симптомокомплекс был описан американским нейрохирургом ***Кушингом*** .

Болезнь Иценко-Кушинга

- ***Этиология:***

- черепно-мозговая травма;
- нейроинфекция;
- гормональная перестройка
  в период климакса, беременности и др.

Болезнь Иценко-Кушинга

Патогенез

Под влиянием избыточной продукции кортиколиберина, секреция которого стимулируется серотонин- и ацетилхолинэргическими нейронами, происходит гиперплазия клеток аденогипофиза, вырабатывающих АКТГ. При длительной продукции кортиколиберина такая гиперплазия, развиваясь, превращается в микроаденому, затем в аденому со способностью к автономной продукции АКТГ. Это приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников, увеличению синтеза и секреции кортикостероидов, которые, влияя на обмен веществ, обусловливают клиническую симптоматику болезни Иценко-Кушинга.

Болезнь Иценко-Кушинга

Клиника

Заболевание в 4-5 раз чаще встречается у женщин, и наиболее часто начало его приходится на возраст 25-45 лет.

- ***ожирение*** (наблюдается отложение жира в области плечевого пояса, живота, надключичных пространств, лица, молочных желез и спины. Лицо становится лунообразным, круглым, щеки – красными. Все это создает характерный вид лица - «матронизм». Ожирение наблюдается у 95% больных.);
- ***розово-пурпурные стрии***, которые связаны с нарушением белкового обмена (катаболизм белка), располагаются на коже живота, подмышечной области, плечевого пояса, бедер и ягодиц;
- ***избыточное оволосение, гирсутизм***;
- ***артериальная гипертония***, обычно умеренная, но иногда 220-225 на 130-145 мм рт.ст.(задержка натрия приводит к повышению объема циркулирующей крови);

Болезнь Иценко-Кушинга

Клиника

- *нарушение менструального цикла* проявляется в виде опсо-, олиго- или аменореи, которая встречается у 70-80% больных;
- *мышечная слабость*, связана с гипокалиемией. Иногда бывает настолько выраженной, что больные без посторонней помощи не могут встать со стула.;
- *остеопороз и даже патологические переломы позвоночника и конечностей* выявляется у 90% больных. Катаболическое действие глюкокортикоидов приводит к уменьшению белковой матрицы кости, снижается содержание в кости органического вещества и его компонентов, что приводит к повышенной резобции кальция из кости. Наряду с этим уменьшается всасывание кальция в кишечнике и увеличивается его потеря с мочой.

Болезнь Иценко-Кушинга

Лабораторные данные:

- полицитемии, лимфоцитопения, эозинопения и нейтрофильный лейкоцитоз;
- снижение калия;
- ренгенологически остеопороз костей скелета;
- повышение уровня АКТГ и кортикостероидов на протяжении всех 24 часов (отмечается нарушение их суточного ритма).

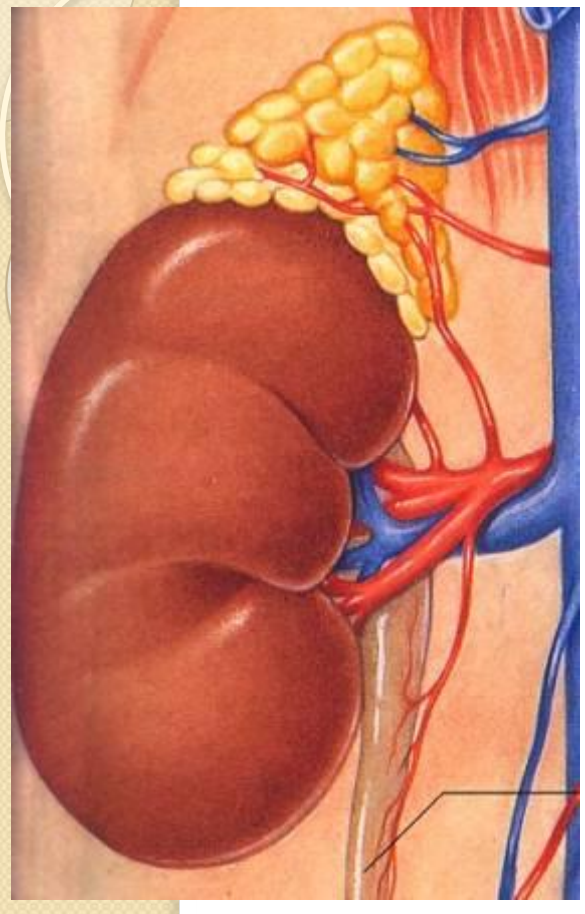
Болезнь Иценко-Кушинга

Лечение:

- *парлодел (бромкриптин)* в дозе 2,5-7,0 мг в день;
- *лучевая терапия* проводится по дробно-интенсивной методике возрастающими дозами по 75-100-150-200-250 рад сначала через день, а затем ежедневно с таким расчетом, чтобы больной в течение недели получал 900-1000 рад (курсовая доза 4500-5000 рад). Более стойкая ремиссия достигается повторением через 7-9 мес курса облучения. Удовлетворительные результаты наблюдаются у 50-60% больных;
- *гипофизэктомия;*
- *одно- или двусторонняя адреналэктомия* (проводят в 2 этапа, после удаления второго надпочечника кортизол 250-300 мг, в последующие дни (8-9 дню) дозу снижают до 100 мг, затем переводят на преднизолон в суточной дозе 5-15 мг, причем 2/3 дозы утром, 1/3 дозы – в вечернее время);
- *комбинированная терапия* (односторонняя адреналэктомия с последующей рентгено- или медикаментозной терапией).

Болезнь Иценко-Кушинга

Больная Е.: А – до лечения, Б – через 3 года после субтотальной адреналэктомии.

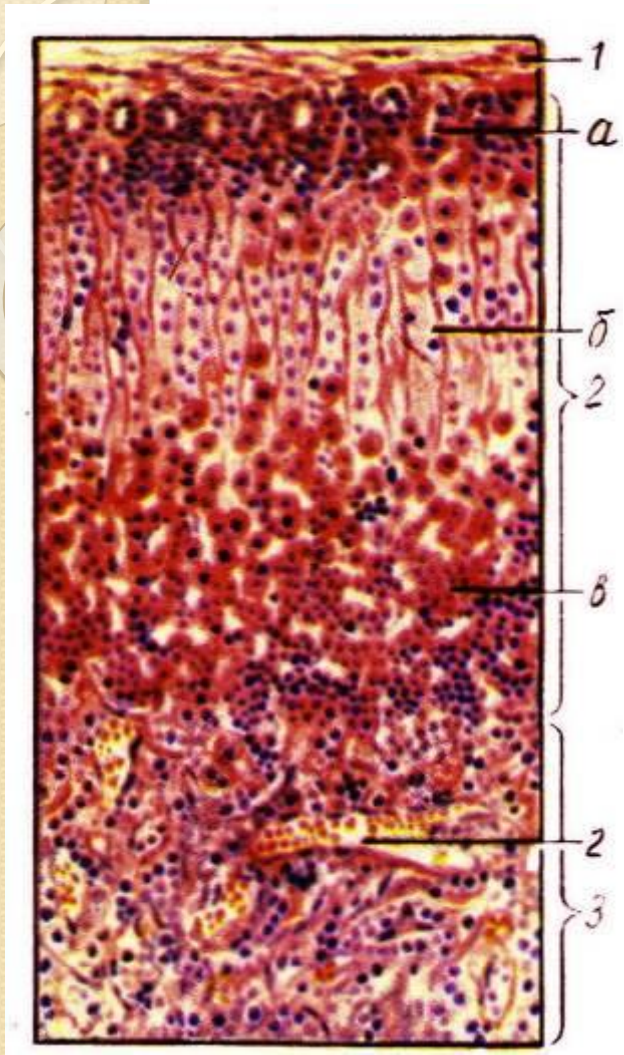


Надпочечники – парная эндокринная железа, располагающаяся над верхними полюсами почек на уровне между I поясничным и XI грудным позвонком, треугольные по форме.

Масса обоих надпочечников колеблется от 6 до 12 г, длина достигает 4-6 см, ширина – 2-3 см, толщина до 1 см.

Снаружи надпочечник окружен соединительнотканной капсулой.

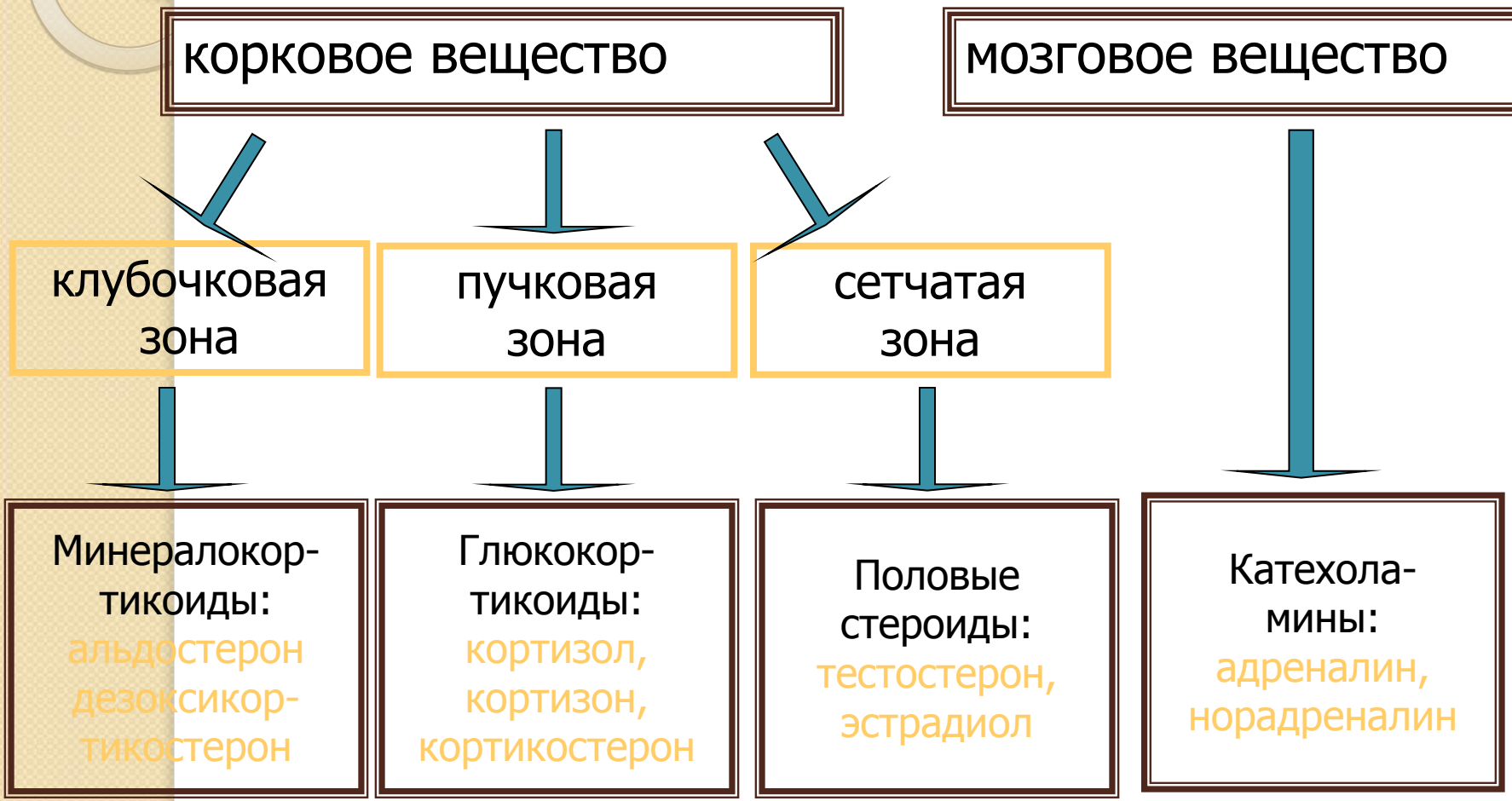
Надпочечник состоит из наружного *коркового* и внутреннего *мозгового вещества*.



1- капсула,
2- корковое вещество
(а- клубочковая зона,
б- пучковая зона, в- сетчатая зона),
3- мозговое вещество.

Корковое вещество надпочечника состоит из трех зон: внешней *клубочковой зоны* (zona glomerulosa), *пучковой зоны* (zona fasciculata), занимающей срединное положение, и *сетчатой зоны* (zona reticularis), непосредственно соприкасающейся с мозговым веществом.

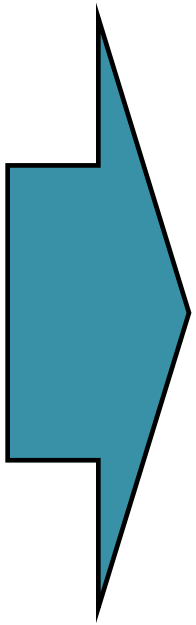
НАДПОЧЕЧНИКИ



МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

(альдостерон, дезоксикортикостерон)

- регулируют водно-минеральный обмен;
- способствуют реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах;
- понижают выделение натрия с мочой;
- усиливают выделение ионов калия



Увеличение гидрофильности тканей,

объема плазмы,

повышение артериального давления

РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА

- активностью ренин-ангиотензиновой системы;
- концентрацией ионов калия и натрия в сыворотке крови;
- уровнем простагландиновой и кинин-калликреиновой системы;
- уровнем АКТГ

Максимум секреции приходится на утренние часы.

Роль альдостерона в регуляции давления крови и уровня натрия

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (КОРТИЗОЛ, КОРТИЗОН, КОРТИКОСТЕРОН)

Секреция глюкокортикоидов находится под контролем АКТГ и кортиколиберина (по принципу обратной связи).

Участвуют в регуляции углеводного, белкового и липидного обменов.

- усиливают глюконеогенез из белка и жира;
- участвуют в транспорте глюкозы в скелетных мышцах;
- участвуют в адаптации организма к действию стресс-факторов (оказывают сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие - уменьшают проницаемость капилляров, уменьшают образование антител);
- обладают слабыми минералокортикоидными свойствами.

Секреция кортизола имеет характерный суточный ритм: максимум приходится на утренние часы – 6-8 ч утра.

ПОЛОВЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ (ТЕСТРОСТЕРОН, ЭСТРАДИОЛ)

- участвуют в формировании половых гормонов и развитии вторичных половых признаков;
- участвуют в регуляции либидо.

Концентрация половых кортикостероидов изменяется на протяжении суток: максимум в 7-9 часов; минимум в 3 часа утра.

КАТЕХОЛАМИНЫ.
Адреналин

- усиливает сердечные сокращения;
- ускоряет пульс;
- повышает АД, в основном за счет систолического;
- способствует повышению пульсового давления;
- расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, кишечника;
- расширяет сосуды мышц и сердца и суживает сосуды слизистых оболочек и органов брюшной полости;
- способствует сокращению мышц матки и селезенки;
- участвует в пигментном обмене;
- повышает чувствительность ЩЗ к действию ТТГ;
- стимулирует продукцию АКТГ;
- усиливает распад гликогена в печени, активирует липолиз

КАТЕХОЛАМИНЫ.
Норадреналин

- не оказывает влияния на углеводный обмен и гладкую мускулатуру;
- повышает АД, в основном, за счет диастолического, что обусловлено, главным образом, его способностью сужать артериолы мышц.

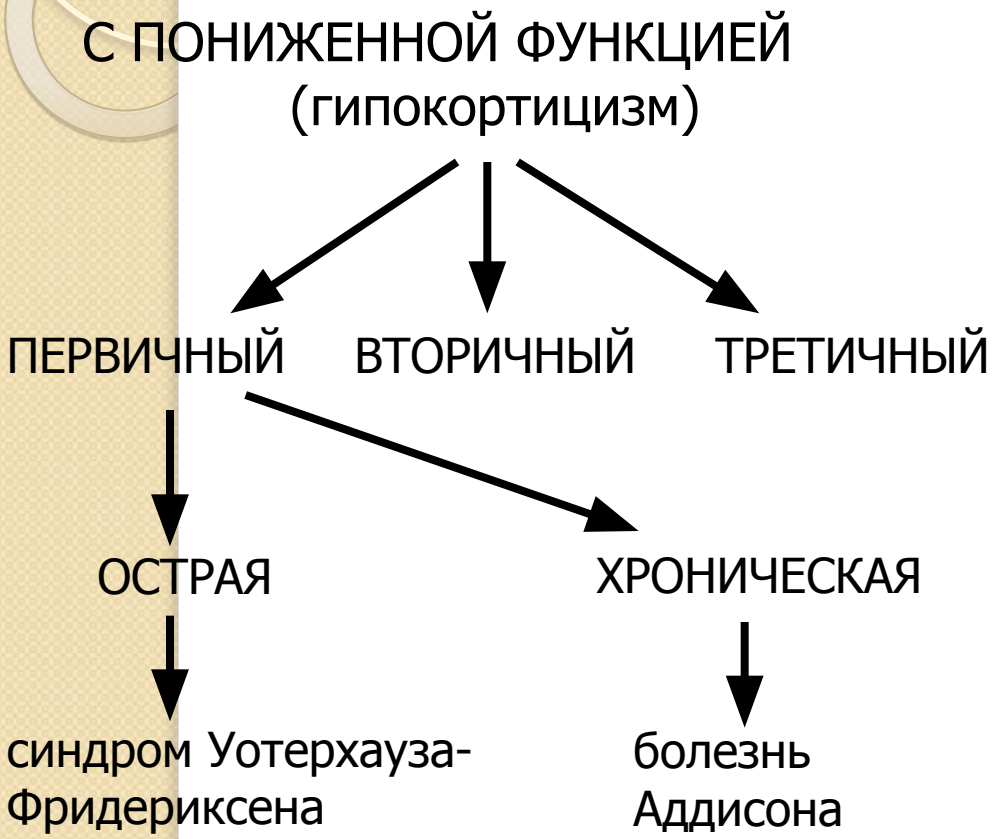
РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ

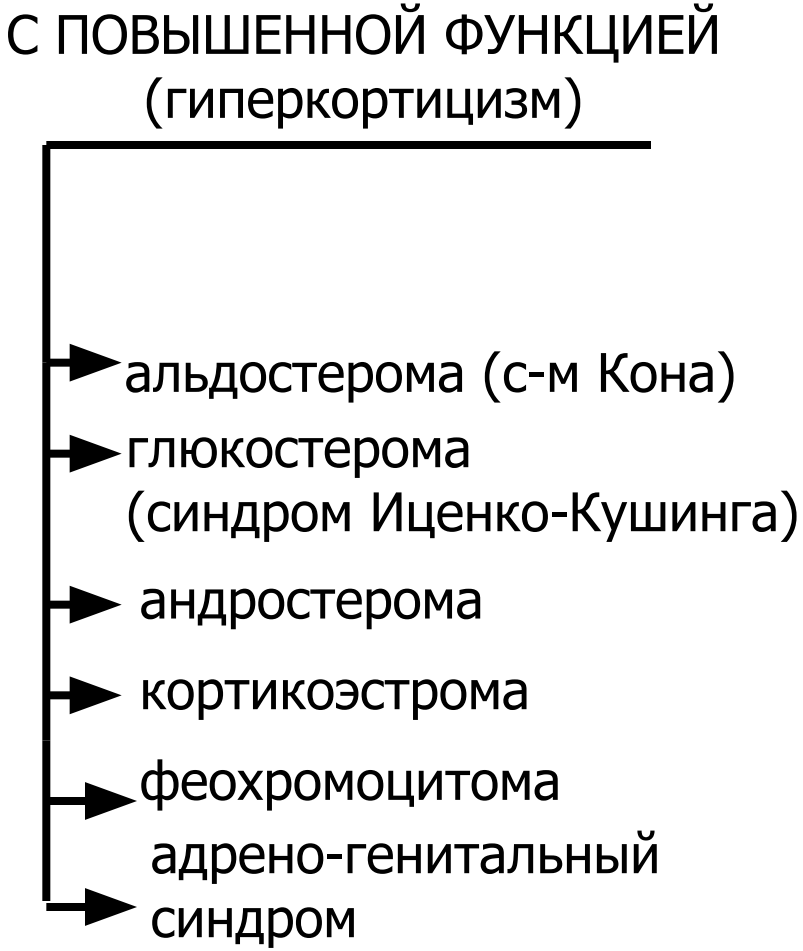
Влияние катехоламинов на клеточном уровне опосредуется через адренергические рецепторы (α1-, α2- и β1-, β2-рецепторы).

Высвобождение катехоламинов как из мозгового вещества надпочечников, так и из окончаний симпатической нервной системы происходит под влиянием таких физиологических стимуляторов, как стресс, физическая и психическая нагрузка, повышение уровня инсулина в крови, гипотония.

Высвобождение катехоламинов происходит при участии ионов кальция.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ





Встречаются у 1,5% населения.

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

(Аддисонова болезнь, гипокортицизм, бронзовая болезнь)

Впервые описана Томасом Аддисоном в 1855 г.

Аддисонова болезнь – тяжелое хронически протекающее заболевание, обусловленное частичным или полным выпадением гормональной функции коры обоих надпочечников вследствие ее двустороннего поражения.

Развивается в возрасте 20-40 лет.

Этиология

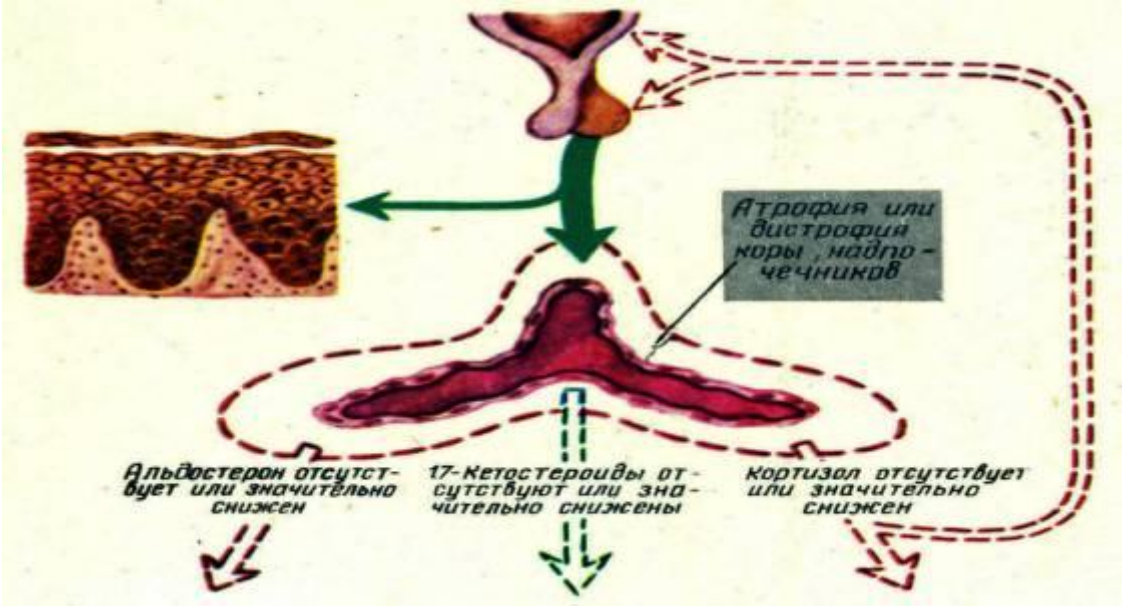
- туберкулез;
- идиопатическая атрофия коры надпочечников (антигены к митохондриям и микросомальной фракции);
- кровоизлияния в надпочечники;
- амилоидоз;
- сифилис.

Патогенез

Дефицит глюкокортикоидов приводит к адинамии, сердечно-сосудистым и желудочно-кишечным растройствам:

- падает уровень сахара в крови;
- развиваются эозинофилия, лейкоцитоз и нейтропения;
- гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, что приводит к дегидратации и гипотонии;
- понижение продукции половых гормонов приводит у мужчин к импотенции, у женщин – к нарушению менструального цикла;
- бронзовый цвет кожи обусловлен отложением пигмента меланина в сосочковом слое дермы и слизистых оболочек.

Патогенез и развитие клинических симптомов при болезни Аддисона



Клинические симптомы	Гипотензия	Отсутствие роста волос на лобке Мышечная атрофия	Пигментация, слабость, астения, ахлоргидрия, анорексия
Кровь	Объем крови, Na+, HCO3-, Cl-, K+ снижены Na/K <30 Креатин повышен		Анемия, нейтропения, относительный лимфоцитоз. Проба с АКТГ – неадекватное повышение 17-ОКС.
Моча	Альдостерон < 5 мг/сут	17-КС < 5 мг/сут	17-ОКС< 3 мг/сут

КЛАССИФИКАЦИЯ

По клиническому течению:

- типичная форма;
- атипичная форма (гипоальдостеронизм, беспигментная форма и др).

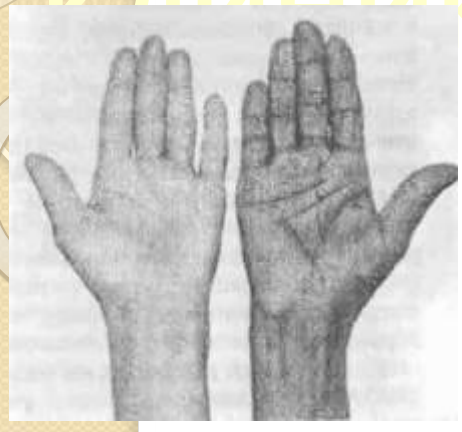
По степени тяжести:

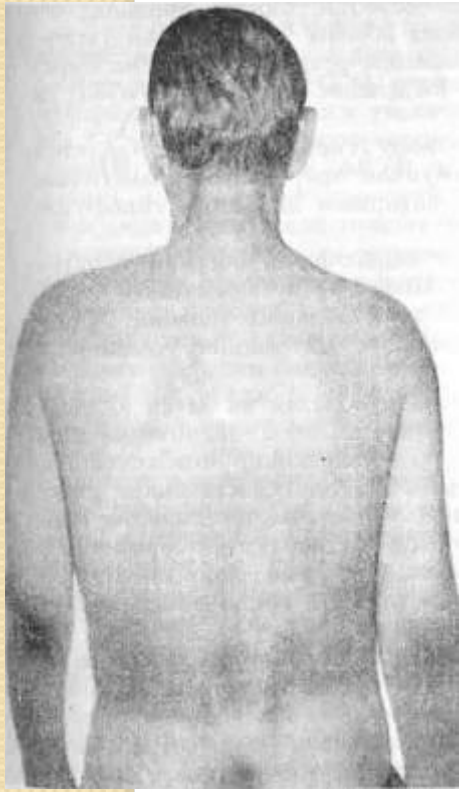
- легкая (клинический эффект достигается диетой);
- средняя (диета + заместительная гормональная терапия: кортизон, гидрокортизон, преднизолон);
- тяжелая - склонность к развитию аддисонического криза (заместительная терапия: глюкокортикоиды + минералокортикоиды + диета).

КЛИНИКА

Общая слабость, быстрая утомляемость	100%
Потеря массы тела	100%
Гиперпигментация	94%
Анорексия	90%
Тошнота	84%
Рвота	81%
Боль в животе	32%
Запоры	28%
Поносы	21%
Повышенное потребление соли	19%
Боль в мышцах	16%

КЛИНИКА





- гиперпигментации кожи и слизистых, пигментация послеоперационных рубцов, усиление пигментации в местах естественного отложения пигмента (соски и др.) серовато-черные пятна на слизистой губ, десен, щек и твердом небе.
- Аддисонова болезнь, протекающая по гипоальдостеронизму, обусловлена нарушением только клубочковой зоны коры надпочечников – в клинической картине преобладают признаки нарушения водно-солевого обмена (гипернатриемия, гиперкалиемия, гипохлоремия).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- В анализе крови: лимфоцитоз, эозинофилия, СОЭ снижена, при наличии активного туберкулеза – повышена;
- Электролиты: гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия;
- Содержание АКТГ – повышено;
- Содержание кортизола – снижено;
- Концентрация глюкозы в крови – снижена;
- тест толерантности к глюкозе – плоский с выраженной гипогликемической фазой к 3-му часу;
- концентрация 17-ОКС в моче снижена;
- выделение калия с мочой снижено, натрия и хлора - повышено

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ:

Проба с АКТГ (синактеном): в/в вводят капельно 25 ЕД АКТГ в изотоническом растворе NaCl в течении 8 часов или 0,25 мг синактена (синтет. аналог АКТГ). Уровент 17-ОКС в крови определяют до и через 30 и 60 мин после введения препарата.

У здоровых и у больных гипопитуитаризмом после введения АКТГ али синактена содержание 17-ОКС в крови и моче повышается, а у больных с хронической недостаточностью надпочечников остается сниженным.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ (продолжение)

Водная проба Робинсона-Пауэра-Кеплера основана на задержании воды у больных аддисоновой болезнью при усиленном выведении хлоридов и относительной задержке мочевины.

Пробу начинают в 18 ч., когда больному запрещают есть и пить. С 22 ч. после опорожнения мочевого пузыря собирают мочу до 8ч следующего утра. Измеряют объем, после чего больному дают выпить в течении 45 мин определенное количество воды из расчета 20 мл на 1 кг массы тела. Затем ежечасно в течение 4 ч. определяют объем выделенной мочи.

У здоровых людей наибольший объем часовой порции мочи больше объема ночной мочи. У лиц с адиссоновой болезнью соотношение обратное. У больных индекс водной пробы < 25, а у здоровых – более 30.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ (продолжение)

Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной недостаточности надпочечников определяют потенциальные возможности или резервы коры надпочечников (проба Лабхарта и уровень АКТГ в крови)

Содержание АКТГ в плазме крови при первичной недостаточности – повышено. при вторичной – понижено.

Проба Лабхарта – в течении 2-х дней в/м вводят 40 ЕД АКТГ с пролонгированным 24-часовым действием или однократно 1 мг синактена-депо. В первый день проведения пробы 17-ОКС в крови определяют в 16ч, на 2-ой день – в 8ч. Одновременно определяют 17-ОКС и в суточной моче.

У здоровых людей – выделение с мочой 17-ОКС в первые сутки увеличивается на 100% по сравнению с исходными наличными резервами, а в последующие вторые и третьи сутки достигает 300% (потенциальные резервы).

При первичной недостаточности коры надпочечников – наличные и потенциальные резервы снижены или отсутствуют, а при вторичных – наличные резервы снижены, резервы потенциальные могут быть снижены.

ЛЕЧЕНИЕ

- **легкая форма** (диета бедная солями калия и повышенном содержании до 10 г NaCl, аскорбиновой кислоты 0,5-1,0г.
- **средняя и тяжелая форма** – заместительная гормональная терапия глюко- и минералокортикоидами.
  - кортизон, гидрокортизон по 12,5 – 50 мг;
  - преднизолон, преднизон 5-20 мг;
  - дексаметазон 1 – 2 мг;
  - ДОКСА (дезоксикортикостерона-ацетат) в/м в виде 0,5% масляного раствора по 5 мг ежедневно, через день или 2 раза в неделю (!контроль АД);
  - дезоксикортикостерона триметилацетат назначают в/м в виде водной 2,5% суспензии по 1 мл 1 раз в 2-3 недели.

Примечание: критерий оптимальной дозы глюкокортикоидов – появление сахара в моче,

критерий кратности введения ДОКСА – снижение АД.

- стрептомицин 0,5-1 г, рифампицин 150-300 мг, тубазид, фтивазид, ПАСК или другие противотуберкулезные препараты.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (Аддисонический криз)

Этиология:

инфекция, стресс, травма, операция, ишемия или кровоизлияния в надпочечники, отмена глюкортикоидов (при заместительной терапии), гипопитуитаризм.

Патогенез:

снижение продукции гормонов корой надпочечников приводит к декомпенсации обмена веществ и процессов адаптации.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Клиника:

- снижение АД (коллапс или шок);
- пульс слабый, тоны сердца глухие, акроцианоз;
- тошнота, рвота, понос, боль в животе («острый живот»), обезвоживание;
- заторможенность, судороги, менингеальные симптомы, галлюцинации, кома.

Клинические варианты:

- сердечно-сосудистая недостаточность;
- желудочно-кишечный (абдоминальный);
- нервно-психический (церебральный).

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Лабораторная диагностика:

- в крови: снижение уровня кортизола, альдостерона, глюкозы, натрия (>130 ммоль/л), хлора (>90 ммоль/л), повышение уровня калия (<5ммоль/л), лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, эритремия.
- в моче: ацетон, белок, цилиндры, олигоурия, снижение выделение 17-КС, 17-ОКС. Проба с кортикотропином (синактеном) – отрицательная.

Дифференциальная диагностика:

- аддисонический криз;
- инфаркт миокарда, сосудистый коллапс, шок;
- пищевая токсикоинфекция,
- гипогликемическая кома;
- гипопитуитарная кома.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Лечение:

- **глюкокортикоиды:** преднизолон 150-200мг или гидрокортизон 150-200 мг в/в струйно, затем капельно до 1000 мг в сутки;
- **минералокортикоиды:** ДОКСА 5-10 мг (1-2 мл) в/м через 6 часов;
- **регидратация:** изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы – 2-3 л.
- **аскорбиновая кислота** 5% раствор до 50 мл, к**окарбоксилаза** 200-300 мг;
- **при коллапсе:** норадреналин – 1мл (на 500 мл изотонического раствора натрия хлорида), дофамин – 5 мл 4% расвора или 1 мл 1% раствора мезатона;
- **симптоматическая терапия:** антибиотики, сердечные гликозиды.

Критерии эффективности терапии:

- нормализация АД;
- нормализация электролитного баланса;
- исчезновение клинических проявлений.

Осложнения терапии:

- сильная рвота – 10-20 мл 10% раствора натрия хлорида в/в;
- отеки, гиперстезии, параличи – при передозировке ДОКСА (гипокалиемия) – уменьшить дозу ДОКСА, в/в ввести 1-2 г калия хлорида на 5% растворе глюкозы;
- отек мозга, легких – мочегонные, манитол;
- нарушение психики (передозировка глюкокортикоидов) – уменьшить дозу глюкокортикоидов.