**Методичні рекомендації до заняття № 5**

**Спеціальність «Лабораторна діагностика»**

**Дисципліна «Ендокринологія»**

**Тема: Захворювання наднирників. Гостра та хронічна недостатність кори наднирників. Гормонально-активні пухлини наднирників**

Дві надниркові залози (права і ліва) розташовані на верхніх полюсах нирок. За формою вони нагадують сплющену піраміду зі злегка заокругле­ною вершиною. Надниркова залоза (масою 5-8 г кожна) складається з двох ендокринних утворів (один навколо іншого), представлених кірко­вою і мозковою речовиною.

У корі надниркової залози розрізняють три зони змінної чіткості: клу- бочкову (зовнішню), пучкову (середню) і сітчасту (на межі з мозковою ре­човиною). Клубочкова зона утворена дрібними скрученими клітинами, що розташовані у вигляді клубочків, які переходять у колони клітин, що фор­мують пучкову зону. Пучкова зона сформована великими світлими кліти­нами, що розташовуються довгими тяжами і заповнені краплями ліпідів. Внутрішня частина клубочкової зони переходить у сітчасту зону, де клітинні колони переплітаються у сітку. У сітчастій зоні дрібні клітини ут­ворюють скупчення невеликих розмірів. Клубочкова зона становить 15% від маси надниркової залози, пучкова - 50%, сітчаста - 7%.

Мозкова речовина (мозковий шар) утворена скупченнями великих круглих чи багатокутних клітин, які розділені синусоїдними капілярами. Ці клітини добре зафарбовуються солями хрому в коричневий колір і то­му названі хромафінними. Насправді вона є симпатичним ганглієм, у яко­му постгангліонарні нейрони втратили аксони і стали секреторними клітинами. Клітини синтезують секрет під час збудження прегангліонар­них нервових волокон, які досягають залози через вісцеральні нерви.

Гормони кори надниркових залоз

Кора надниркових залоз виділяє три групи гормонів: пучкова зона виділяє глюкокортикоїди (гідрокортизон, кортизон і кортикостерон) - стероїди з різноманітним впливом на метаболізм вуглеводів та білків; клу­бочкова - мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон), не­обхідні для підтримання балансу натрію та об'єму позаклітинної рідини; сітчаста - статеві гормони (андрогени, естрогени, прогестерон) і, частко­во, глюкокортикоїди.

Глюкокортикоїди свою назву отримали через здатність підвищувати рівень цукру в крові шляхом стимуляції утворення глюкози в печінці. Цей ефект є наслідком глюконеогенезу - дезамінування амінокислот у разі по­силення розпаду білків. За такої умови вміст глікогену в печінці може навіть підвищуватися. Крім того, посилюється мобілізація жиру з депо і використання його для утворення АТФ.

Кортизон впливає і на інші види метаболізму, що багато в чому визна­чається його рівнем у крові. Так, він може впливати навіть на мінеральний обмін, хоча для цього концентрація кортизону повинна бути набагато ви­щою, ніж основного мінералокортикоїду альдостерону. І взагалі, чим вища концентрація кортизону в крові, тим різноманітніший його вплив. Нап­риклад, у невеликій концентрації глюкокортикоїди активують, а у великій, навпаки, пригнічують імунні механізми організму. Високий рівень корти­зону в крові зумовлює використання амінокислот для утворення глюкози і виявляє антианаболічну дію. Особливо значно знижується синтез білків м'язів, у такому разі може виникати і катаболічний ефект - розщеплення м'язових білків для вивільнення із них амінокислот.

Глюкокортикоїди й АКТГ також впливають на нервову систему (збуд­жують її, спричиняють безсоння, ейфорію), на імунні та інші системи ор­ганізму. Про комплексний вплив кортизону на різноманітні функції організму можна судити за такими змінами, що зумовлені його недос­татністю: 1) гіперчутливістю до інсуліну; 2) зниженням запасів глікогену в тканинах; 3) зниженням активності глюконеогенезу; 4) недостатньою мобілізацією білків периферійних тканин; 5) ослабленням реакції жиро­вих клітин на звичайні ліполітичні стимули; 6) гіпотензією; 7) затримкою росту; 8) м'язовою слабкістю і швидкою стомлюваністю; 9) зниженням здатності до посиленого виділення води в разі водного навантаження, 10) психічними та емоційними зрушеннями.

У фізіологічних умовах зазначені метаболічні ефекти глюкокорти- коїдів збалансовані. За необхідності вони швидко забезпечують потреби організму в енергетичному матеріалі. Тому під час гострих стресових станів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система активується в першу чергу і рівень глюкокортикоїдов у крові підвищується. Під час повторної і тривалої дії стресового чинника реакція поступово згасає.

Важливою властивістю глюкокортикоїдів є їх протизапальна дія, пов'язана з тим, що вони знижують проникність судинної стінки і блоку­ють секрецію серотоніну, гістаміну, кінінів та систему плазмін-фібринолізин, а також пригнічують утворення антитіл.

Протизапальна дія глюкокортикоїдів застосовується у клінічній прак­тиці, наприклад, для лікування хворих на ревматизм. Розроблено низку мазевих препаратів для зовнішнього застосування (фторокорт, преднізо­лон тощо)

У регуляції секреції глюкокортикоїдів бере участь гіпоталамус. У яд­рах переднього гіпоталамуса продукується кортиколіберин, який через ворітну систему надходить до аденогіпофіза і сприяє синтезу АКТГ, що стимулює утворення кортикостероїдів. У свою чергу, продукування АКТГ залежить від рівня глюкокортикоїдів у крові (за механізмом негативного зворотного зв'язку) і від рівня гіпоталамічного рилізинг-гормону.

Мінералокортикоїди беруть участь у регуляції мінерального обміну і водного балансу організму. Найактивнішим з них є альдостерон. Під його впливом посилюється реабсорбція натрію і зменшується реабсорбція калію у ниркових канальцях, а це призводить до затримки іонів натрію і хлору в організмі і до збільшення виділення іонів калію та водню.

На відміну від глюкокортикоїдів, мінералокортикоїди посилюють роз­виток запальних процесів за рахунок підвищення проникності капілярів і серозних оболонок. Вони також беруть участь у регуляції тонусу крово­носних судин і сприяють підвищенню артеріального тиску.

Посилення синтезу і секреції мінералокортикоїдів здійснюється, по-пер­ше, під впливом ангіотензину II, по-друге - під впливом АКТГ, що, у свою чергу, відбувається під впливом кортиколіберину гіпоталамуса. Інгібітора­ми синтезу і секреції мінералокортикоїдів є дофамін, передсердний натрій - уретичний гормон, значне підвищення концентрації іонів натрію у крові.

Статеві гормони кори надниркових залоз мають значення для розвит­ку статевих органів у ранньому дитячому віці і для появи вторинних ста­тевих ознак у той період, коли секреторна функція їх ще незначна. Крім того, естрогени проявляють антисклеротичний ефект (насамперед у жінок). Статеві гормони (особливо андрогени) сприяють обміну білків, стимулюючи їх синтез в організмі.

Гормони мозкової речовини надниркових залоз

Мозкова речовина надниркових залоз виробляє катехоламіни: адре­налін, норадреналін і дофамін, що виявляють метаболічні ефекти, які забез­печують постачання організму енергією. Оскільки основним джерелом енергії в організмі є глюкоза, катехоламіни індукують розщеплення гліко­гену в печінці та м'язах. Крім того, вони стимулюють ліполіз у жировій тканині і протеоліз у печінці, що теж сприяє енергетичному забезпеченню організму. Особливо важливі зазначені метаболічні процеси під час роз­витку стресових ситуацій. Під впливом стресового чинника різко підви­щується секреція катехоламінів, що спричиняє посилення серцевої діяль­ності, звуження судин внутрішніх органів і розширення судин, що постачають м'язи кров'ю, пригнічують перистальтику травного тракту, зу­мовлюють розширення бронхів. Усі ці зміни створюють оптимальні умови для боротьби організму із стресовими чинниками.

Пептиди мозкової речовини надниркових залоз. Крім катехоламінів у мозковій речовині надниркових залоз синтезуються і пептидні гормони. Тут виявлені речовина Р, інтерстиціальний вазоактивний поліпептид, со- матостатин, fi-енкефалін. Функціональна характеристика цих сполук на­водиться у відповідних розділах.

Регулювання утворення гормонів мозкової речовини надниркових за­лоз здійснюється нервовою системою. Вона іннервуєтся прегангліонарни­ми волокнами симпатичної нервової системи. Постгангліонарні нейрони відсутні, тому адреналін ще називають "рідким нейроном". Крім того, сек­реція катехоламінів контролюється задньою групою ядер гіпоталамуса.

**ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРНИКІВ**

Крім станів, що супроводжуються гіпер- і гіпофункцією, в патології кори надниркових залоз на відміну від інших залоз внутрішньої секреції виділяється група захворювань, що характеризуються дисфункцією органу. При дисфункції кори надниркових залоз має місце надлишкова продукція одних гормонів і недостатня інших. Захворювання надниркових залоз поділяються за функціональним станом органу: гіперфункція, гіпофункція, дисфункція.

Класифікація захворювань наднирників:

- Гіпокортицизм: первинний (хвороба Аддісона) і вторинний

- Гіперкортицизм: синдром Іценко-Кушинга, андростерома, кортикоестрома та ін.

- Первинний гіперальдостеронізм

- Вроджена дисфункція кори наднирників

**ГІпокортицизм**

*Надниркова недостатність* (недостатність кори надниркових залоз, гіпокортицизм) — клінічний синдром, обумовлений недостатньою секрецією гормонів кори надниркової залози в результаті порушення функціонування однієї або декількох ланок ***гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи***. Розрізняють **первинну і вторинну надниркову** недостатність. Перша викликається поразкою коркового шару надниркових залоз, друга виникає при недостатності секреції АКТГ аденогіпофізом. У клінічній практиці найбільш часто зустрічається первинна хронічна надниркова недостатність (95 % випадків).

Вперше **надниркову недостатність** описав Томас Аддісон у 1885 році у хворого на туберкульоз, тому це захворювання отримало назву «хвороба Аддісона» або хронічна надниркова недостатність.

**Патогенез**

При **первинному гіпокортицизмі** в результаті руйнування більше 90% кори обох наднирників формується дефіцит альдостерону і кортизолу. Дефіцит альдостерону призводить до втрати натрію, затримці калію (гіперкаліємія) і прогресуючого зневоднення. Наслідком водних і електролітних розладів є зміни з боку серцево-судинної і травної систем. Дефіцит кортизолу призводить до зниження адаптивних можливостей організму, зниження процесів глюконеогенезу та синтезу глікогену. У зв'язку з цим **первинний гіпокортицизм** маніфестує на тлі різних фізіологічних стресів (інфекції, травми, декомпенсація супутньої патології).

Дефіцит кортизолу за механізмом негативного зворотного зв'язку приводить до підвищення продукції АКТГ і його попередника проопіомеланокортина (ПОМК). У результаті протеолізу останнього крім АКТГ утворюється ще й меланоцитстимулюючий гормон (МСГ). Таким чином, при первинному гіпокортицизмі паралельно надлишку АКТГ формується надлишок МСГ, який і обумовлює найбільш яскравий **симптом первинного гіпокортицизму** — гіперпігментацію шкіри і слизових.

У зв'язку з тим, що продукування альдостерону корою наднирників відбувається практично незалежно від ефектів АКТГ, **при вторинному гіпокортицизмі** внаслідок нестачі АКТГ розвивається дефіцит одного тільки кортизолу, а продукція альдостерону зберігається. Саме це визначає той факт, що вторинний гіпокортицизм має відносно більш легкий перебіг у порівнянні з первинним.

Зниження секреції глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, андрогенів внаслідок деструктивних, атрофічних процесів в кірковій речовині надниркових залог веде до порушення всіх видів обміну в організмі. У результаті нестачі глюкокортикоїдів, що забезпечують глюконеогенез, зменшуються запаси глікогену в м'язах і печінці, знижується рівень глюкози в крові і тканинах, що призводить до адинамії і м'язової слабкості. Відносний гіперінсулінізм проявляється зниженням глікемії, підвищенням толерантності до глюкози і зниженням її до інсуліну.

Характерна плоска глікемічна крива. Послаблюється пермісивна дія глюкокортикоїдів на контрінсулярний гормон глюкагон, а також адреналін. У хворих часто виникають гіпоглікемічні стани. Глюкокортикоїди активно впливають на синтез і катаболізм білка, проявляючи одночасно антикатаболічну і катаболічну дію, сприяють глюконеогенезу з білка, збільшують надходження глюкози з печінки в кров. При зниженні продукції глюкокортикоїдних гормонів пригнічується синтез білків у печінці, а недостатнє утворення андрогенів послаблює анаболічні процеси. У силу цих причин у хворих зменшується маса тіла, в основному за рахунок м'язової тканини. Також слабшають процеси ліпогенеза, синтез тригліцеридів.

Зрушення водно-електролітного балансу пов'язані з дефіцитом мінералокортикоїдів і зниженням мінералокортикоїдної дії глюкокортикоїдів.

Нестача альдостерону призводить до зменшення реабсорбції натрію дистальними відділами канальців нирок, підвищується екскреція його з сечею і зменшується його вміст у клітинах. Одночасно відбувається затримка калію в клітинах і плазмі крові. Посилюється втрата натрію потовими і сальними залозами. Гіпернатрійурія викликає підвищення осмотичного тиску сечі в нефроні, зменшення реабсорбції води, втрату рідини, що також призводить до зниження маси тіла. Зниження рівня натрію в клітинах призводить до їх дегідратації. Збільшується просвіт дрібних судин, знижується периферичний опір.

Зменшення секреції глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, гіпонатріємія обумовлюють зрушення нормального біопотенціалу клітин, знижують вазоконстрикторну дію норадреналіну на судини і адреналіну на серцевий м'яз, що разом з гіперкаліємією зменшує серцевий викид і веде до розвитку артеріальної гіпотензії. Фізіологічна компенсація артеріального тиску неможлива через випадання альдостерону з послідовного механізму ренін-ангіотензин-альдостерон.

Дегідратація, зменшення маси циркулюючої крові, зниження тонусу судин, зміна мікроциркуляції є головною причиною гіпотензії при хворобі Аддісона. Дефіцит кортикостероїдів, артеріальна гіпотензія, гіпонатріємія, гіпохлоремія призводять до пригнічення секреції пепсину і соляної кислоти в шлунку, трипсину в підшлунковій залозі, в результаті чого знижується апетит, погіршується травлення.

Зменшується стимулюючий вплив кортизолу на кровотворні органи: пригнічується еритропоез і лейкопоез. Через ослаблення катаболічного впливу гормонів на лімфоїдну тканину збільшується вміст лімфоцитів в крові. Внаслідок зменшення секреції андрогенів ослаблений синтез білка, що проявляється зменшенням маси тіла, зниженням тонусу м'язів, порушується розвиток вторинних статевих ознак, зменшується ріст волосся на лобку, в пахвових западинах.

Зниження рівня кортизолу за принципом подвійного зворотного зв'язку гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників сприяє підвищенню активності аденогіпофіза, збільшенню секреції кортикотропіну, що проявляється посиленням меланотропної активності (пігментацією шкіри і слизових оболонок) і впливом на психоемоційні процеси в ЦНС.

**Лабораторна діагностика**

Маркером недостатності наднирників аутоімунного генезу є антитіла до ферменту 21-гідроксилази (Р450с21). Для адренолейкодистрофії характерне підвищення в крові рівня жирних кислот, а також специфічні зміни при МРТ головного та спинного мозку. Наявність надниркових аутоантитіл свідчить на користь хвороби Аддісона.

Для підтвердження діагнозу надниркової недостатності досліджують такі показники:

1. Рівень натрію і калію (зниження першого і підвищення другого)

2. Рівень кортизолу та альдостерону (зниження їх рівнів)

3. Рівень АКТГ і реніну плазми (підвищення цих показників)

4. Рівень лейкоцитів і лімфоцитів в ОАК (зниження перших і підвищення других)

Для постановки діагнозу первинної надниркової недостатності застосовуються як прямі, так і непрямі методи дослідження.

До непрямих показників відносяться глікемічна крива після навантаження глюкозою (низький вміст глюкози натще, спонтанні гіпоглікеміі); дослідження вмісту калію і натрію в плазмі крові (низький рівень калію і високий рівень натрію в сироватці); еозінопенічна проба Торна.

Прямими методами дослідження визначаються вміст у крові та сечі АКТГ і кортикостероїдів: кортизолу, альдостерону, дослідження екскреції з сечею 17-ОКС і 17-КС до і після призначення АКТГ. Підвищується рівень АКТГ у плазмі, порушується ритм його добової секреції. Початковий вміст у плазмі кортизолу, альдостерону і добова кількість 17-ОКС в сечі не завжди правильно відображають функцію кори надниркових залоз. Тому більш достовірними будуть показники в умовах проведення стимулюючих тестів (короткочасні і тривалі проби з АКТГ) для визначення потенційних резервів кори надниркових залоз. Діагностика первинної надниркової недостатності повинна проводитися дуже ретельно, оскільки замісна терапія кортикостероїдами призначається довічно і в разі помилкового діагнозу не може бути скасована через придушення секреції АКТГ і розвитку вторинної надниркової недостатності.

Перед здачею крові на кортизол, альдостерон, АКТГ напередодні слід уникати стресових ситуацій і інтенсивних фізичних навантажень. Також слід відмінити прийом естрогенів, оральних контрацептивів, сечогінних препаратів за кілька днів до дослідження. Визначення цих гормонів може проводитися різними методиками, тому будуть виходити різні результати.

**Фармакологічні проби**

Оскільки у визначення базального рівня кортизолу маленька інформативність, то проводять проби з «синактеном». Синактен – це синтетичний аналог АКТГ. Є 2 проби: коротка і довга.

Коротка проба проводиться таким чином: після визначення фонового вмісту кортизолу в крові внутрішньовенно протягом 2 хвилин вводять 250 мкг синактену, розведеного в 5 мл фіз. розчину. Через 60 хвилин визначають рівень кортизолу. У здорової людини у відповідь на це введення відбувається підвищення кортизолу в 2-3 рази. Якщо рівень кортизолу після процедури вище 500 ммоль/л, то діагноз виключається.

Довга проба проводиться наступним чином: після фонового визначення кортизолу внутрішньом'язово вводять 500-1000 мкг синактен-депо (препарату тривалої дії) і визначають кортизол через 8-12 годин. При первинній наднирковій недостатності рівень кортизолу залишиться попереднім.

 **СИНДРОМ ПОЛІГЛАНДУЛЯРНИХ АУТОІММУНИХ ПОРУШЕНЬ**

1 ТИП: гіпотиреоз, хвороба Аддісона, грибкове захворювання шкіри і слизових, вітіліго, активний гепатит. Досить поєднань двох захворювань для діагнозу.

2 ТИП: хвороба Аддісона + тиреоїдит Хашимото, СД 1 типу. Це синдром Шмідта – хвороба Аддісона + тиреоїдит Хашимото + СД 1 типу.

**Для підтвердження діагнозу проводять клінічний аналіз крові:** нормохромна анемія, збільшене ШОЕ при туберкульозі наднирників, В12 дефіцитна анемія — супутнє захворювання. вимірюється рівень кортизолу, АКТГ і альдостерону в крові: кортизол знижений (вранці в нормі 10 мкг %). альдостерон знижений (гіпонатріємія, гіперкаліємія).

У сечі 17 OКС менше 2 г / 24 год.

АКТГ — вище норми.

Якщо немає яскравої клініки, то роблять пробу навантаження на наднирники з метою уточнення резервів наднирників: короткий тест з синтетичним АКТГ — сіноктен і козінтропін 25 ОД (0,25 мг) внутрішньосудинно або внутрішньом'язово. Дивляться кортизол через 30 або 60 хвилин. Спостерігається при цьому збільшення в 5 і більше разів — це говорить про те, що немає недостатності НП.

Якщо стимуляції не відбувається, підтверджується діагноз недостатності кори наднирників (вище 10 мкг % не піднімається).

Рахують кількість еозинофілів. Якщо їх кількість зменшується більше половини в камері Горяєва після введення синтетичного АКТГ, то це норма. Це проби Торна.

**ВТОРИННА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРНИКІВ**

**Причини**: пухлини гіпофізу, синдром Шихана – післяродовий некроз передньої долі гіпофіза. саркоїдоз, гемохроматоз, судинні захворювання, амілоїдоз, травми.

АКТГ стимулює продукцію кортизолу, надниркових андрогенів і практично не впливає на мінералкортикоіди (альдостерон).

Таким чином, при вторинній недостатності кори НП зменшується рівень кортизолу і андрогенів. Альдостерон не страждає.

**Лабораторні дані**

Зменшення кортизолу, ренінова активність може коливатися, але зазвичай нормальна, натрій і калій в нормі. АКТГ низький.

Допомагає в діагностиці анамнез – синдром Шихана,

**ГОСТРА НАДНИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ (ГНКН)**

**Причини**

1. Нелікована первинна або вторинна хронічна недостатність кори надниркових залоз, що не діагностується.

2. Гострий інфаркт міокарда, інсульт, стрес, пневмонія, вірусні захворювання на фоні хронічної недостатності кори надниркових залоз.

3. Тривале лікування кортикостероїдами (понад три тижні) → зменшення вироблення АКТГ → атрофія кори надниркових залоз. При різкій відміні препарату або різкому зменшенні дози, при стресі та ін. (див. п.2) → гостра недостатність кори надниркових залоз. Необхідні підвищені дози.

4. Рідко меніногококовий сепсис — геморагічний синдром: крововилив у тканину надниркових залоз → ГНКН. Може бути емболія, тромбоз судин надниркових залоз → ішемія → ГНКН.

5. Народження дитини з асфіксією → поплескування по сідницях, відбувається крововилив у наднирники.

6. Неправильне лікування хворих з хворобою Іценко-Кушинга (не виробляють попереднього введення глікокортикостероїдів перед видаленням надниркових залоз).

**Діагностика**

Анамнез: з'ясувати чинники, які збільшують потребу в глюкокортикостероїдах, **азотемія, гіперкаліємія**.

 **Гормонально-активнІ пухлиНИ надНИРникІв**

Класифікація пухлин наднирників:

1. Кортикостерома — пухлина, що продукує, в основному, глюкокортикоїди, клінічно проявляється синдромом Іценко-Кушинга.

2. Андростерома — пухлина з підвищеним виділенням андрогенів, що обумовлюють розвиток вирильного синдрому.

3. Кортикоестрома — пухлина, що секретує підвищену кількість жіночих статевих гормонів і супроводжується клінікою фемінізації.

4. Альдостерома — пухлина, що продукує альдостерон, викликає первинний альдостеронізм (хвороба Конна).

5. Змішані пухлини з поліморфною клінікою захворювання (кортико-андростерома, кортико-естрома, кортико-альдостерома).

6. Пухлини мозкової речовини надниркових залоз — феохромоцитома або хромафінома.

7. Комбіновані пухлини, що виходять з коркової і мозкової речовини наднирників.

**Синдром Іценка-Кушинга**

***Синдром*** *Іценка-Кушинга* (гіперкортицизм, СК) — клінічний синдром, обумовлений ендогенною гіперпродукцією (кортикостерома наднирників, ектопірований ГКТГ-синдром) або тривалим екзогенним прийомом кортикостероїдів. Вперше клінічна картина ендогенного гіперкортицизму була описана в 1912 р. Гарвеєм Кушингом (1864–1939 р.).

**Синдром Іценко-Кушинга** характеризується підвищеним вмістом кортизолу в сироватці крові. Надмірна секреція кортизолу самими наднирниками або ж передозування препаратів глюкокортикоїдів викликають синдром Іценко-Кушинга.

Надлишок кортизолу в організмі називають гіперкортицизмом. Підвищений вміст кортизолу може бути викликано не тільки патологією наднирників, а також патологією гіпофізу і гіпоталамусу. В останньому випадку говорять не про синдром, а про ***хворобу Іценко-Кушинга***. Серед причин гіперкотіцизму велику роль відіграє саме хвороба Іценко-Кушинга, вона становить близько 70 %.

Підвищення кортизолу в крові при синдромі Іценко-Кушинга може бути при:

1. Доброякісній аденомі кори надниркових залоз (кортикостеромі) (в 10 % випадків).

2. Злоякісній карциномі кори надниркових залоз (в 8 % випадків).

3. Нодулярній (вузловій) гіперплазії кори надниркових залоз (в 1 % випадків).

4. Передозуванні препаратів глюкокортикоїдів, частота якої невідома.

5. Внаслідок продукції АКТГ пухлиною легенів, середостіння та інш.

Пухлини, як правило, одиночні і виникають в одному наднирнику. Вони можуть бути різних розмірів: від маленьких до гігантських. Але вираженість симптомів залежить не від розмірів пухлини, а від її гормональної активності.

Доброякісні та злоякісні пухлини зустрічаються з однаковою частотою. Жінки хворіють в 4–5 разів частіше за чоловіків, в основному у віці від 20 до 40 років. Нодулярна гіперплазія наднирників найчастіше зустрічається в дитячому та юнацькому віці.

**Патогенез**

В основі патогенезу патологічних змін, які при синдромі Іценко-Кушинга розвиваються з боку більшості органів і систем, лежить в першу чергу гіперпродукція кортизолу. Останній в нефізіологічних концентраціях виявляє **катаболічну дію на білкові структури** і матриці більшості тканин і структур (кістки, м'язи, в тому числі гладкі і міокард, шкіра, внутрішні органи тощо), в яких поступово розвиваються виражені дистрофічні і атрофічні зміни. Порушення **вуглеводного обміну** полягають у стійкій стимуляції глюконеогенезу і гліколізу в м'язах і печінці, що призводить до гіперглікемії (стероїдний діабет). На **жировий обмін** надлишок кортизолу надає комплексну дію: на одних ділянках тіла відбувається надлишкове відкладення, а на інших — атрофія жирової клітковини, що пояснюється різною чутливістю окремих жирових компартментів до ГК.

Важливим компонентом патогенезу синдрому Іценко-Кушинга є **електролітні розлади** (гіпокаліємія, гіпернатріємія), які обумовлені впливом надлишку кортизолу на нирки. Прямим наслідком цих електролітних зрушень є артеріальна гіпертензія і посилення міопатії, в першу чергу кардіоміопатії, яка призводить до розвитку серцевої недостатності та аритмій. Імуносупресивну дію ГК обумовлює схильність до інфекцій.

**Діагностика**

Крім клінічної симптоматики, найбільше діагностичне значення мають гормональні дослідження (табл. 1).

1. Визначення тільки базального рівня кортизолу і АКТГ має низьке діагностичне значення в діагностиці синдрому Іценко-Кушинга, рівень АКТГ частіше нормальний або понижений. Найбільше діагностичне значення мають визначення в добовій сечі І7-ОКС, І7-КС, 11-ОКС; визначення в плазмі крові базального рівня кортизолу протягом доби, кортикотропного гормону (АКТТ). При кортикостеромі добова екскреція з сечею І7-ОКС і І7-КС перевищує не тільки нормальні величини, але і показники при гіперкортицизмі іншого генезу.

2. За наявності у пацієнта симптомів і проявів синдрому Іценко-Кушинга в першу чергу необхідно довести або відкинути ендогенну гіперпродукцію кортизолу за допомогою **малої дексаметазонової проби**. Відповідно до найбільш поширеного протоколу в 1-й день о 8–9 годині ранку у пацієнта визначається рівень кортизолу в сироватці крові. О 24 годині цього ж дня (вночі) пацієнт приймає всередину 1 мг дексаметазону. У 8–9 годин ранку наступного дня у пацієнта знову визначається рівень кортизолу сироватки. У нормі і при станах, що не супроводжуються ендогенним гіперкортицизмом, після призначення дексаметазону рівень кортизолу знижується більш ніж в 2 рази. При будь-якому варіанті синдрому Іценко-Кушинга продукція кортизолу адекватно придушується.

3. У тому випадку, якщо в малій дексаметазоновій пробі не відбулося належного придушення рівня кортизолу, необхідне проведення диференціальної діагностики між патогенетичними варіантами синдрому Іценко-Кушинга, як правило, між хворобою Іценко-Кушинга та кортикостеромою надниркової. З цією метою проводять **велику дексаметазонову пробу** (табл. 23). Її протокол відрізняється від такого при малій дексаметазоновій пробі тільки дозою препарату: пацієнтові призначається 8 мг дексаметазону. При БК після прийому дексаметазону відбувається зниження рівня кортизолу більш ніж на 50% від початкового; при кортикостеромі і ектопійованому АКТГ-синдромі зазначеного зниження рівня кортизолу не відбувається

**Таблиця 1**

**Велика проба з дексаметазоном**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доба** | **Призначення**  | **Дослідження** |
| 1-а |   | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| 2-а |   | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| 3-я  | Низька доза дексаметазону (30 мкг/кг/добу всередину в 4 прийоми; максимум 2 мг)  | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| 4-а | Низька доза дексаметазону (30 мкг/кг/добу всередину в 4 прийоми; максимум 2 мг)  | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| 5-а  | Низька доза дексаметазону (30 мкг/кг/добу всередину в 4 прийоми; максимум 8 мг)  | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| 6-а  | Низька доза дексаметазону (30 мкг/кг/добу всередину в 4 прийоми; максимум 8 мг)  | Визначають вміст вільного кортизолу та 17-ОКС у добовій сечі і концентрацію кортизолу в сироватці |
| Оцінка результатівНорма: рівень 17-ГКС і вільного кортизолу в добовій сечі знижується більш ніж на 50 %; рівень кортизолу в сироватці в 8:00 < 5 мкг % після прийому як низьких, так і високих доз дексаметазону.Гіпофізарний синдром Кушинга: рівень 17-ГКС і вільного кортизолу в добовій сечі знижується більш ніж на 50%; рівень кортизолу в сироватці в 8:00 < 5 мкг % тільки після прийому високих, але не низьких доз дексаметазону.Наднирковозалозний і ектопічний синдром Кушинга: вміст 17-ГКС і вільного кортизолу в добовій сечі і рівень кортизолу в сироватці в 8:00 не знижуються після прийому як низьких, так і високих доз дексаметазону (за винятком АКТГ- раку легенів, що секретується).G Liddle. Tests of pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 12:1539, 1960. |

**Андростерома**

Вірілізуюча пухлина з надлишковою продукцією естрогенів з клітин сітчастої зони кори надниркових залоз. У жінок посилена продукція андрогенів пухлиною призводить до перебудови тулуба за чоловічим типом, зміни тембру голосу, зменшення розміру молочних залоз, випадіння волосся на голові, аменореї, безплідді і т.д.

У чоловіків надлишкова маскулінізація може протікати без помітного порушення самопочуття і зазвичай без гіпертонії і порушення вуглеводного обміну. Тому андростероми діагностуються у жінок частіше.

В дитячому віці андростероми призводять до помилкового передчасного статевого розвитку (pseudo pubertas praecax), прискорення зростання та посиленому розвитку м'язової тканини. Передчасний статевий розвиток носить характер ізосексуального у хлопчиків і гетеросексуального у дівчаток. Рентгенологічно визначається раннє закриття зон росту, «кістковий вік» у дітей випереджає фактичний.

**Діагностика**: визначення в добовій сечі 17-кетостероїдів, кількість яких збільшується в 10–100 разів. Топічна діагностика аналогічна такій при кортикостеромі.

**Кортикоестрома**

Фемінізуюча пухлина, що відноситься до досить рідкісних і у високому ступені злоякісних пухлин, що частіше зустрічаються у чоловіків і супроводжуються підвищеною продукцією естрогенів.

Клінічно пухлина проявляється елементами фемінізації, зміною статури за жіночим типом, збільшенням маси тіла, розвитком гінекомастії, зміною голосу, зменшенням сім'яників, настанням імпотенції.

**Лабораторні дослідження**: визначення вмісту I7-KC, сумарних естрогенів та їх фракцій у добовій сечі та концентрації естрадіолу крові.

**Гіперальдостеронізм**

**Гіперальдостеронізм** — це підвищений вміст альдостерону в організмі. Виділяють первинний і вторинний гіперальдостеронізм. Первинний розвивається у зв'язку з надмірною продукцією альдостерону корою наднирників. При вторинному підвищенні альдостерону відбувається через різні захворювання, які протікають з посиленою продукцією реніну нирок. Тобто підвищений ренін викликає стимуляцію кори надниркових залоз і відповідно посилення синтезу альдостерону

**Первинний гіперальдостеронізм (хвороба Конна)**

Вперше первинний гіперальдостеронізм був описаний Джеромом Конном в 1954 році. Він описав наявність пухлини кори надниркової залози, яка синтезує альдостерон і артеріальної гіпертензії. Пізніше це захворювання стало носити назву «Синдром Конна».

Синдром первинного гіперальдостеронізму в даний час об'єднує ряд близьких за клінічними та біохімічними ознаками захворювань, що призводять до автономної, незалежної від ренін-ангіотегоїнової системи, надмірної продукції альдостерону (пухлина, двостороння гіперплазія). Гіперпродукція альдостерону, посилюючи реабсорбцію натрію, індукує втрату калію, в результаті формується комплекс метаболічних розладів, що лежать в основі синдрому гіперальдостеронізму.

Первинний гіперальдостеронізм виявляється у 1–2 % осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу. У 2 рази частіше виявляється у жінок, ніж у чоловіків.

**Симптоми первинного гіперальдостеронізму**

Головним симптомом первинного гіперальдостеронізму є **симптоматична артеріальна гіпертензія**. При цьому захворюванні підвищений тиск зазвичай помірної тяжкості. Артеріальна гіпертензія, викликана гіперальдостеронізмом, погано піддається стандартній гіпотензивній терапії.

Ускладнення низького вмісту калію у вигляді м'язової слабкості, судом, почуття поколювання і повзання мурашок по тілу зустрічаються рідко. Тяжка гіпокаліємія ускладнюється дистрофічними змінами в нирках, які проявляються підвищеним сечовипусканням, особливо в нічний час доби. Цей стан ще називають **гіпокаліємічним нефрогенним нецукровим діабетом.**

**Вторинний гіперальдостеронізм**

Поширеність вторинного гіперальдостеронізму у багато разів перевищує первинний гіперальдостеронізм. Але точних цифр ніхто не знає.

Основними причинами вторинного гіперальдостеронізму є:

1. Стеноз ниркової артерії.

2. Застійна серцева недостатність.

3. Нефротичний синдром.

4. Лікування сечогінними.

При вторинному гіперальдостеронізмі підвищення альдостерону вторинно. Це підвищення відбувається компенсаторно у відповідь на зниження кровопостачання нирки з будь-якої причини.

Вторинний гіперальдостеронізм не має яких-небудь специфічних симптомів, оскілки це компенсаторний стан, який може з'являтися при багатьох захворюваннях.

Але, на відміну від первинного гіперальдостеронізму, при вторинному ніколи не розвиваються електролітні зміни, тобто калій і натрій залишаються в нормі.

**Діагностика первинного гіперальдостеронізму**

**Визначення калію.** Відмінною особливістю первинного гіперальдостеронізму є поєднання артеріальної гіпертензії та низького вмісту калію в крові. Тому важливо визначати електроліти крові (натрій і калій). Проте симптоми, пов'язані з низьким рівнем калію в крові, можуть бути непостійними. Нормальний **рівень калію** в крові зустрічається у 10 % осіб, які страждають від гіперальдостеронізму. Низьким вважається рівень калію, який **нижче 3,5–3,6 ммоль/л**.

**Визначення альдостерону і реніну.** Далі проводять визначення рівня альдостерону та активність реніну плазми (АРП), а також їх співвідношення. При первинному гіперальдостеронізмі характерні підвищення рівня альдостерону і зниження рівня реніну плазми.

**Норма альдостерону:**

• в плазмі у новонароджених — 1060–5480 ммоль/л (38–200 нг / дл)

• у немовлят до 6 міс — 500–4450 пмоль/л (18–160 нг / дл)

• у дорослих — 100–400 пмоль / л (4–15 нг / мл)

Для правильного результату реніну плазми потрібно знати правила забору крові: кров набирається в пробірку з антикоагулянтом (речовиною, що запобігає згортанню крові), плазма відокремлюється в центрифузі. До проведення забору крові за пару тижнів потрібно відмінити такі препарати, як інгібітори АПФ, сечогінні, бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів, а верошпирон відміняється як мінімум за 6 тижнів.

**Норма активності реніну плазми:**

* в положенні стоячи — 1,6 мкг/ (л\*г)
* в положенні лежачи — 4,5 мкг/ (л\*г)

Залежно від одиниць виміру **співвідношення розраховується за такими формулами** і порівнюється з критичними значеннями.

1. Альдостерон (нг / дл) / Ренін (мкг / л \* год) > 50

2. Альдостерон (пмоль / л) / Ренін (мкг / л \* год) > 1400

3. Альдостерон (пг / мл) / Ренін (мкг / л \* год) > 140

Якщо співвідношення перевищує пороговий рівень, то показано проведення маршової проби.

***Маршева (ортостатична) проба.*** Сенс маршової проби полягає в тому, що в нормі вранці до підйому (до прийняття вертикального положення) рівень альдостерону і реніну на 30 % нижче.

Вранці до підйому з ліжка забирають кров і пропонують протягом 3-4 годин перебувати у вертикальному положенні. Потім знову беруть кров і порівнюють результати. При первинному гіперальдостеронізмі рівень реніну знижений початково і після проби не підвищується, рівень альдостерону початково підвищений і після проби, навпаки, знижується.

**Вторинний гіперальдостеронізм** не є самостійним захворюванням і тому не потребує спеціального виявленні. Він усувається разом з первинною причиною захворювання.

**Феохромоцитома або хромафінома**

Хромафінома — пухлина, яка розвивається з клітин мозкового шару надниркових залоз, симпатичних гангліїв, парагангліїв.

В основі патогенезу захворювання лежить дія катехоламінів, що секретуються пухлиною — адреналіну і норадреналіну. Крім того, в умовах пухлинного переродження хромафінної тканини, що відноситься до APUD-системи, можуть секретуватися й інші аміни і пептиди, наприклад серотонін, АКТГ і т.д. У 90 % хворих феохромоцитоми локалізуються в наднирниках (в 10–12 % вони бувають двосторонніми), в 8–10 % випадків позанадниркової локалізації.

Позанадниркові скупчення хромафінної тканини виявляються в складі симпатичної нервової системи (параганглії), в ланцюжку клітин попереду черевної аорти, в порожнині черепа, в середостінні, в стінці сечового міхура. Періодичне або постійне надходження в кров великих кількостей катехоламінів викликає найбільш постійний синдром артеріальної гіпертензії. Виділяються наступні форми перебігу феохромоцитом: пароксизмальна (класична) — на тлі нормотонії спостерігаються кризи артеріальної гіпертензії; змішана — на тлі постійно підвищеного тиску періодично виникають гіпертензивні кризи з ще більш зрослим артеріальним тиском; при постійній формі спостерігається стійка гіпертонія без кризів.

**Діагностика** феохромоцитоми базується на клінічній картині, показниках гормонально-біохімічних досліджень: катехоламінів (адреналін, норадреналін), їх предтеч (ДОФА, Дофамін) та їх основного метаболіта – ванілілмигдальної кислоти (ВМК) в сечі, зібраної протягом 3-х годин після спонтанного кризу. Як правило, вміст катехоламінів виявляється підвищеним. Крім того, використовується ряд функціональних проб: провокуюча адреналовий криз — гістамінова і блокуюча катехоламінову периферичну вазопресорну дію — тропафенова або регітинова. При феохромоцитомі в крові зростає рівень цукру і збільшується кількість лейкоцитів. Топічна діагностика аналогічна такій при інших пухлинах наднирників. Лікування хірургічне.

**Вроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН)**

ВДКН (вроджена дисфункція кори надниркових залоз) — це не одне захворювання, а ціла група спадкових хвороб. Захворювання, пов'язане з порушенням синтезу гормонів кори надниркових залоз, називається ВДКН.

ВДКН успадковується за аутосомно-рецесивним типом, тобто, хвороба проявляється з однаковою частотою як у хлопчиків, так і у дівчаток. Адреногенітальний синдром, гіперплазія кори надниркових залоз — все це синоніми ВДКН.

У синтезі гормонів кори надниркових залоз (кортикостероїдів), до яких відносять кортизол, альдостерон і андрогени, беруть участь численні ферменти. Генетичний дефект будь якого з них призводить до тієї чи іншої форми цього захворювання. Тому різних форм вродженої гіперплазії дуже багато, більшість з них не сумісні з життям. Тому новонароджені з такими формами вмирають невдовзі після народження.

У 90 % випадків вроджена гіперплазія кори надниркових залоз викликана дефектом ферменту 21-гідроксилази (Р450с21). Решта форм відноситься до таких, що рідко зустрічаються.

**Лабораторна діагностика вродженої дисфункції кори наднирників.**

У результаті блокади синтезу кортизолу та альдостерону збільшується синтез не тільки андрогенів, але і їх попередників, тому, що підвищений рівень АКТГ (гормону гіпофіза, що впливає на роботу надниркових) все одно надає посилену стимуляцію кори надниркових залоз. **Основним маркером ВДКН,** викликаної дефектом 21-гідроксилази є попередник кортизолу — 17-гідроксіпрогестерон (17-ОНРg). **Норма 17-ОНРg в крові** — **до 6 нмоль / л.**

Якщо рівень 17-ОНРg **більше 30 нмоль / л,** то це підтверджує наявність дефіциту ферменту 21-гідроксилази. У пацієнтів з класичними формами ВДКН рівень **17-ОНРg більше 45 нмоль / л.**

Якщо рівень 17-ОНРg має прикордонне значення (6–30 нмоль / л), то рекомендується проведення **24-годинної проби з сінактеном (АКТГ).**

Проводиться проба наступним чином. Після визначення базального рівня 17-ОНРg вводиться 1 мг синактен-депо в м'язи, потім повтор 17-ОНРg через 24 години. Якщо рівень 17-ОНРg **не перевищує 30 нмоль / л,** то цей діагноз може бути виключений.

Окрім підвищення 17-ОНРg, для цієї форми ВДКН характерне підвищення андрогенів: дигідроепіандростендіона-сульфат (ДЕА-С) і андростендіону.

А для форми, що втрачає сіль характерне підвищення активності реніну плазми, яке відображає дефіцит альдостерону. Крім того, при класичних формах буде підвищений рівень АКТГ.

Для виявлення у новонароджених даного дефекта проводять неонатальний скринінг. Він полягає у взятті проб крові з п'ятки новонародженого на 4-5 добу і визначенні основного маркера цієї патології, тобто 17-ОНРg, як у випадку з виявленням вродженого гіпотиреозу, фенілкетонурії та інших вроджених захворювань.