

М. В. Лобанова, Т. В. Максимова, Е. А. Ванькович

## ПЕРВИЧНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА

УЗ «3-я ГКБ г. Минска им. Е. В. Клумова»,  
УО «Минский государственный медицинский колледж»

**Н**адпочечниковая недостаточность – это тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников, являющееся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Как правило, под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма.

Клиническая картина надпочечниковой недостаточности, связанная с деструкцией надпочечников туберкулезного происхождения, впервые в 1855 г. была описана английским врачом Томасом Аддисоном (Thomas Addison, 1793–1860 гг.) и поэтому синонимом первичной хронической надпочечниковой недостаточности является термин «болезнь Аддисона».

В клинической практике в зависимости от скорости развития клинических симптомов заболевания выделяют острую (ОНН) и хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН). ХНН в соответствии с локализацией патологического процесса разделяется на первичную 1-ХНН – уменьшение продукции гормонов коры надпочечников в самих надпочечниках; вторичную 2-ХНН – снижение или отсутствие секреции адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ); третичную 3-ХНН – неспособность гипоталамуса вырабатывать кортикотропин-рилизинг-гормон.

Причины 1-ХНН:

1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (80–85% всех случаев 1-ХНН): это изолированная 1-ХНН аутоиммунного генеза;

и 1-ХНН в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов.

2. Туберкулезное поражение надпочечников (5–10 %).

3. Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зиммерлинга-Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) – генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, протекающее с преимущественным поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. (Около 6% всех случаев 1-ХНН).

4. Метастатическое поражение коры надпочечников.

5. Поражение надпочечников при диссеминированных грибковых инфекциях, сифилисе, амилоидозе.

6. ВИЧ-ассоциированный комплекс.

7. Ятрогенная 1-ХНН; ятрогенные факторы: двусторонняя адреналэктомия по поводу болезни Иценко Кушинга (синдром Нельсона), двустороннее кровоизлияние в надпочечники, на фоне терапии антикоагулянтами, применения блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимида, хлодитана, кетоконазола, барбитуратов, спиронолактона).

1-ХНН является относительно редким заболеванием от 40–60 до 100–110 новых случаев на 1 млн. взрослого населения в год. Средний возраст больных при манифестации заболевания составляет от 20 до 50 лет (чаще 30–40 лет). Истинная частота центральных форм НН неизвестна, но ее наиболее частой причиной является подавление ГНС на фоне хронической терапии глюкокортикоидами. Аутоиммунный адреналит в настоящее время является основной причиной 1-ХНН, на ее долю в развитых странах приходится до 90% и более случаев. Следует отметить, что если во второй поло-

вине XIX и начале XX века аутоиммунная деструкция составляла не более 15–20% от всех случаев болезни Аддисона, то на протяжении XX столетия соотношение этиологических факторов первичного гипокортицизма постепенно изменялось в сторону преобладания аутоиммунной деструкции над туберкулезной. Так, в 40–50-е годы на долю туберкулеза надпочечников приходилось 48% случаев 1-ХНН, тогда как в 80–90-е годы этот показатель уменьшился до 15%. В ближайшем будущем в связи со значительным ростом заболеваемости туберкулезом можно ожидать некоторого увеличения частоты 1-ХНН туберкулезной этиологии.

В 60-х годах прошедшего тысячелетия в крови больных с так называемой «идиопатической» формой заболевания были впервые обнаружены антитела к различным компонентам коры надпочечников. В начале 90-х годов было показано, что «мишенью» для антител при болезни Аддисона является ключевая кора надпочечников, катализирует реакцию превращения 17<sup>β</sup>-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол в пучковой зоне, обеспечивая синтез кортизола, а также реакцию перехода прогестерона в 11-дезоксикортикостерон в клубочковой зоне, обеспечивая синтез альдостерона. Антитела к 21-гидроксилазе выявляются у 64–86% больных с идиопатической болезнью Аддисона. В ходе исследований было доказано, что содержание антител зависит от длительности заболевания – в отдаленные сроки (более 20 лет) процент выявления антител снижается. Аутоиммунный патологический процесс вначале развивается в клубочковой зоне коры надпочечников, чему соответствует прогрессирующее снижение уровня альдостерона и соответствующее увеличение активности ренина плазмы. В дальнейшем деструкции подвергается пучковая зона, что сопровождается снижением секреции кортизола и увеличением секреции АКТГ. Исход в каждом конкретном случае зависит не только от длительности заболевания, но и от титра антител (при титре антител ниже 1: 8, как правило, происходит спонтанная элиминация антител из сыворотки крови, особенно при назначении кортикостероидной терапии при первом же их обнаружении, тогда как при титре более 1: 8 – ХНН прогрессирует). Гены, кодирующие 21-гидроксилазу, расположены в локусе III класса антигенов гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex, короткое плечо хромосомы 6, гены TNF, HSP70, C4, 2ЮН). О связи заболевания с антигенами HLA свидетельствует обнаружение у большинства больных гаплотипов DR3, DR4, AI, B8. Относительный риск заболевания возрастает примерно в 6,5–26,5 раза при наличии соответственно гаплотипов DR3 и DR4 и гетерозиготности по этим аллелям (DR3/DR4).

Принципиальным аспектом при обсуждении этиологии 1-ХНН является аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС). АПС представляет собой первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. В настоящее время на основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют АПС 1-го и 2-го типов (АПС-1 и АПС-2).

**АПС-2** – наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС. В свою очередь самым частым вариантом АПС-2 является синдром Шмидта, представляющий собой сочетание 1-ХНН и аутоиммунных тиреопатий (аутоиммунный тиреоидит или диффузный токсический зоб). Реже встречается сочетание 1-ХНН с сахарным диабетом I типа (синдром Карпентера).

Многие из заболеваний в рамках АПС-2 ассоциированы с антигенами гистосовместимости HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5. Тем не менее в настоящее время не выявлено каких-либо существенных иммуногенетических различий между изолированными аутоиммунными эндокринопатиями и таковыми в рамках АПС-2. В большинстве случаев АПС-2 встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, при которых заболевание наблюдается у разных членов семьи в нескольких поколениях. АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем возрасте (между 20 и 50 годами), при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет. У 40–50% больных с исходно изолированной хронической ХНН (1-ХНН) рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия.

АПС-1 (APECED-Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy, MEDAC-Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis, кандидо-полиэндокринный синдром) редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования или встречающееся реже спорадически, для которого характерна классическая триада, описанная Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, 1-ХНН. АПС-1 дебютирует, как правило, в детском возрасте. В подавляющем большинстве случаев первым проявлением является слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей, реже встречается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательных путей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов появляется гипопаратиреоз, который у 88% больных развивается в первые 10 лет, а позднее (иногда через десятки лет) диагностируется надпочечниковая недостаточность. С меньшей частотой вышеперечисленная симптоматика сопровождается первичным гипогонадизмом, хроническим активным гепатитом, алопецией, витилиго, пернициозной анемией.

Наиболее существенным открытием последних лет в области исследования АПС является открытие гена, мутации которого приводят к развитию АПС-1. Этот ген расположен на хромосоме 21q22.3 и получил название AIRE-1 (от autoimmune regulator). Открытие гена AIRE-1 имеет важное общемедицинское значение. Генетический компонент предполагается в качестве одного из принципиальных факторов развития большинства аутоиммунных заболеваний. Однако с позиции генетики аутоиммунные заболевания относятся к полигенным или заболеваниям с наследственной предрасположенностью.

При динамической оценке соотношения частоты изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС было выявлено, что если в 30–50-х годах XX века 1-ХНН в рамках АПС встречалась в 13% случаев, то к 80–90-м годам этот показатель вырос до 34%, в связи с чем можно сделать вывод об очередном этапе патоморфоза болезни Аддисона, который заключается в постепенном переходе этой патологии в разряд АПС, в первую очередь АПС-2.

По степени тяжести, как первичную, так и вторичную надпочечниковую недостаточность делят на формы: легкую, среднюю и тяжелую. По выраженности клинических проявлений ХНН делится на явную и латентную. На фоне лечения ХНН возможно выделение следующих фаз: декомпенсация, субкомпенсация и компенсация.

Патогенез хронической надпочечниковой недостаточности заключается в том, что клиническая картина становится заметной после разрушения 90% объема ткани надпочечников, т.е. болезнь Аддисона развивается постепенно. Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушениям углеводного, белкового, липидного и водно-солевого обменов. Развивается гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией, гипохлоремией, гипогликемией и кетозом. Уменьшение объема циркулирующей плазмы приводит к нарастанию внутриклеточной дегидратации с развитием метаболического ацидоза, выраженной артериальной гипотензии (вплоть до коллапса), снижением сердечного выброса и клубочковой фильтрации (вплоть до анурии). При первичной ХНН дефицит кортизола приводит к гиперпродукции АКТГ гипофизом (отрицательная обратная связь), что объясняет появление гиперпигментации.

**Клиническая картина.** Первичная ХНН (1ХНН) характеризуется незаметным началом и медленным нарастанием утомляемости, мышечной слабости, потери аппетита, снижения массы тела, гиперпигментации кожи и слизистых оболочек, гипотензии и иногда гипогликемии. Выраженная общая и мышечная слабость (астения) вначале возникает периодически во время стрессов. На ранних стадиях астения увеличивается к концу дня и проходит после ночного отдыха, в дальнейшем нарастает и становится постоянными, приобретая характер адинамии. Наряду с физической адинамией развивается психическая астенизация, вплоть до развития психозов. Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного (гипогликемия) и электролитного (гипонатриемия) обменов.

Гиперпигментация кожи является частым и ранним признаком первичной ХНН. Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в послеоперационных рубцах, на слизистых полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. Генерализованная гиперпигментация связана с избытком секреции АКТГ и  $\beta$ -меланоцито стимулирующего гормона. У некоторых больных появляются темные веснушки, а иногда образуются участки депигментации – витилиго, которые являются проявлением аутоиммунного процесса. В качестве раннего признака больные могут отмечать необычную сохранность загара после инсоляции.

Желудочно-кишечные расстройства – потеря аппетита, тошнота, рвота иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно возникают при нарастании надпочечниковой недостаточности. Реже бывают поносы. Патогенез желудочно-кишечных расстройств объясняется снижением секреции соляной кислоты и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия, что приводит к развитию острой надпочечниковой недостаточности. Больные ощущают постоянную потребность в соленой и острой пище.

Потеря массы тела является постоянным симптомом надпочечниковой недостаточности и связана с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, рвотой, диареей, дегидратацией.

Гипотония – один из характерных симптомов надпочечниковой недостаточности, нередко имеет место уже на ранних стадиях заболевания. Систолическое артериальное давление 90 или 80 мм рт. ст., диастолическое – ниже 60 мм рт. ст. С гипотонией у больных связаны головокружения и обмороки. Основными причинами гипотонии являются снижения объема плазмы, общего количества натрия в организме. Однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией артериальное давление может быть нормальным или повышенным.

Гипогликемические состояния у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как

натошак, так и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

Нарушения функции ЦНС встречаются более чем у половины больных и проявляются снижением умственной деятельности и памяти, апатией, раздражительностью.

Со стороны почек нередко отмечается никтурия на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Прекращение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на состояние половых функций, если сохранена функция яичек. Однако у женщин это может определять снижение либидо и играть определенную роль в уменьшении и полном исчезновении подмышечного и лобкового оволосения.

У небольшой части больных при длительном наличии гипокортицизма отмечается наличие кальцификации ушных хрящей (вероятно, обусловленное возникающей гиперкальциемией).

Клинические проявления вторичной ХНН отличаются от первичной отсутствием гиперпигментации за счёт малой выраженности или отсутствия симптомов недостаточности минералокортикоидов. Однако наряду с недостатком секреции АКТГ практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза - вторичный гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста.

Синдром Нельсона развивается у больных через разные промежутки времени после тотальной адrenaлэктомии. Клиническая картина при синдроме Нельсона характеризуется лабильным течением ХНН, прогрессирующей гиперпигментацией кожных покровов, АКТГ-продуцирующей опухолью гипофиза, офтальмологическими и неврологическими нарушениями.

При выраженной декомпенсации ХНН в результате стресса, острой инфекции, хирургического вмешательства, возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности – аддисонического криза. Аддисонический криз чаще развивается постепенно в течение нескольких суток, реже остро – в течение нескольких часов. Симптомы заболевания нарастают постепенно: прогрессивно снижается артериальное давление, усиливается общая слабость, снижается аппетит, нарастает гиперпигментация, появляются тошнота, рвота, жидкий стул, похудание. Нередко все эти явления сопровождаются болями в животе, что приводит к диагностическим ошибкам (больным устанавливают диагноз острой кишечной инфекции, острого живота). Наряду с этим нарастают симптомы сердечно-сосудистой недостаточности. При несвоевременной или неадекватной терапии возможен смертельный исход.

Диагноз ХНН устанавливается на основании субъективного (жалобы, анамнез заболевания, жизни), объективного и лабораторно-инструментального исследования. Прямым подтверждением гормональной недостаточности коры надпочечников являются исследования уровня кортизола в крови в утренние часы и свободного кортизола в суточной моче. Как первичная, так и вторичная надпочечниковая недостаточность проявляются снижением содержания кортизола в крови, но часто содержание кортизола в плазме крови в утренние часы имеет нормальные или пограничные значения, что требует дальнейшего обследования.

На протяжении многих лет глюкокортикоидная функция надпочечников оценивалась по уровню суточной экскреции 17-оксикортикостероидов с мочой (17-ОКС) (реакция Портера-Зильбера). Несмотря на то, что 70–80% экскретируемых метаболитов кортизола относится к фракции 17-кетогенных стероидов (кортол, кортолон), в состав 17-ОКС входят наиболее физиологически важные стероиды – кортизол, кортизон, 11-дезоксикортизол и их тетрагидроформы. В норме уровень экскреции 17-ОКС у взрослых составляет примерно 8,2–22 мкмоль (3–8 мг) в сутки.

Исследование АКТГ в плазме крови позволяет дифференцировать первичную и вторичную ХНН. Уровень АКТГ более 100 пг/мл, определенный с помощью РИА или иммуноферментного анализа, при наличии клиники надпочечниковой недостаточности, однозначно свидетельствует о ее первичном генезе. При вторичной ХНН, как правило, отмечается снижение уровня АКТГ крови.

В общем анализе крови при хронической надпочечниковой недостаточности часто выявляется нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. Ускорение СОЭ отмечается лишь при наличии сопутствующего активного воспалительного процесса.

При биохимическом анализе крови характерным является повышение уровня калия и креатинина при снижении уровня натрия в сыворотке крови, что отражает влияние кортикостероидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. Недостаток глюко- и минералокортикоидов является причиной избыточного выделения натрия с мочой, и уровень его в крови снижается до 110 ммоль/л, хлоридов – ниже 98,4 ммоль/л, а концентрация калия увеличивается выше 5 ммоль/л. Как уже упоминалось ранее, для больных с ХНН характерно низкое содержание глюкозы в крови натощак и плоская сахарная кривая во время проведения глюкозотолерантного теста. У 10–20% больных развивается легкая или умеренная гиперкальциемия, причина которой остается неясной. Гиперкальциемия сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией и гипостенурией. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей увеличиваются. Нормализация кальциевого обмена происходит при адекватной заместительной терапии.

Основой современной этиологической диагностики аутоиммунной болезни Аддисона считается выявление в крови больных антител к 21-гидроксилазе (P450c21), которые являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного аддисонита, протекающего как в форме изолированной болезни Аддисона, так и в составе АПГС I и II типов.

Учитывая то, что первичная ХНН аутоиммунного генеза часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями, необходимо скрининговое определение в сыворотке крови больных с первичной ХНН органоспецифических антител (к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, гонадам, островковым клеткам поджелудочной железы), а также определения у них уровня кальциемии, фосфатемии, гликемии, ЛГ, ФСГ, свободного тироксина (св. T<sub>4</sub>), ТТГ для исключения первичной недостаточности паразитовидных, половых, щитовидной желез и островкового аппарата поджелудочной железы.

Наиболее специфичным и чувствительным среди визуализирующих методов является компьютерная томография (КТ) брюшинного пространства, особенно в случае предполагаемого туберкулезного поражения. Практически у всех больных с аутоиммунной болезнью Аддисона выявляется различной степени выраженности двусторонняя атрофия надпочечников, а при туберкулезе – увеличение размеров надпочечников в 2–3 раза. Но на более поздних стадиях туберкулезного процесса надпочечники подвергаются атрофии (размеры их уменьшаются) и в них часто выявляются участки некроза и кальцификации. Поэтому КТ может являться не только методом этиологической диагностики надпочечниковой недостаточности, но и определения длительности заболевания и фазы туберкулеза.

Для подтверждения туберкулезного генеза ХНН обязательно проводятся рентгенологическое исследование органов грудной клетки и малого таза. Проба Манту, а также посев мочи и мокроты на выявление микобактерий туберкулеза в ряде случаев помогают подтвердить диагноз туберкулезного процесса в надпочечниках.

Увеличение надпочечников, выявленное на КТ, может иметь место не только при туберкулезе, но и при метастазах

в надпочечники, грибковых инфекциях. Основная роль в трудных случаях дифференциальной диагностики отводится тонко игольной аспирационной биопсии надпочечников под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) или КТ.

Для установления причины вторичной ХНН необходимо проведение обзорной рентгенографии черепа (боковая проекция) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для исключения опухолевого процесса в гипоталамо-гипофизарной области.

Лечение ХНН направлено на замещение гормональной недостаточности и ликвидацию патологического процесса, вызвавшего поражение надпочечников. Доза заместительной терапии препаратов зависит от тяжести заболевания, степени компенсации и состояния, в котором находится организм пациента (стресс или покой). – При легкой форме ХНН рекомендуется лечение кортефом 15 мг в сутки или кортизона ацетат в дозе 12,5–25 мг в сутки в один или два приема. Если препарат принимается один раз в сутки, то утром после завтрака. – При заболевании средней тяжести и тяжелой форме назначается обычно комбинированная терапия – сочетание кортефа или кортизона ацетата, преднизолона и минералокортикоидов. При средней тяжести заболевания назначается обычно кортеф 15–20 мг утром, 5–10 мг после обеда + флудрокортизон 0,1 мг утром; преднизолон 5–7,5 мг и 0,1 мг кортинефа после завтрака, кортеф 10 мг после обеда + 5 мг после ужина или кортизона ацетат 25 мг после обеда + 12,5 мг после ужина. – При выраженной декомпенсации желательнее переводить больных на внутримышечные инъекции гидрокортизона – не менее 3–4 инъекций в сутки в дозе 75–100 мг с последующим постепенным снижением дозы и переводом на прием препаратов per os. Любой стресс, включая лихорадочное заболевание, травму, оперативные вмешательства, может спровоцировать аддисонический криз. Поэтому необходимо своевременное введение дополнительных доз глюкокортикоидов (доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2–5 раз по сравнению с поддерживающей дозой). При инфекционных заболеваниях легкой или среднетяжелой формы достаточно дозу глюкокортикоидов увеличить в 2–3 раза. Если заболевание протекает с рвотой, а также при появлении симптомов адреналового криза, больной должен быть госпитализирован для проведения интенсивных мероприятий. При тяжелом течении инфекционных заболеваний или проведении хирургических операций в условиях общей анестезии, как правило, требуется внутривенное введение солу-кортефа (100 мг каждые 8 часов) или гидрокортизона ацетата 50 мг в/м каждые 4–6 часов. Ударные дозы глюкокортикоидов снижают быстро через 1 или 2 дня после ликвидации стрессовой ситуации.

При заместительной терапии глюкокортикоидами возможно развитие признаков передозировки препаратов: быстрое увеличение веса, появление мышечной слабости, повышение артериального давления, головные боли, задержка жидкости (появление отеков), снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме. В этом случае доза вводимых препаратов должна быть уменьшена. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно – в течение 4–8 недель. – При сочетании ХНН и язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки предпочтение отдается минералокортикоидам. В случаях недостаточного лечебного эффекта дополнительно назначают глюкокортикоиды, начиная с малых доз под прикрытием антацидных препаратов с обязательным одновременным введением анаболических стероидов. В редких случаях, при тяжелом язвенном поражении, прибегают к внутримышечному введению пролонгированных форм (депо-форм) глюкокортикоидов (депо-медрол, метипред депо) в сочетании с препаратами мизопростола (сайо-тек) – синтетическими аналогами простагландина Е1.

Последние оказывают цитопротективное действие, связанное с увеличением образования слизи и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка, тем самым повышая ее устойчивость к воздействию вредных факторов. – При сочетании ХНН и сахарного диабета предпочтительнее назначать минералокортикоиды, практически не оказывающие влияния на углеводный обмен. При недостаточной эффективности – глюкокортикоиды. В случаях сочетания ХНН и артериальной гипертензии в первую очередь назначаются глюкокортикоиды с минимальным минералокортикоидным действием. Предпочтение отдается преднизолону, который назначают под контролем уровня АД, общего состояния, исследования электролитов и сахара крови. – При развитии острой надпочечниковой недостаточности больные госпитализируются. Основу лечения составляет заместительная терапия большими дозами кортикостероидов. Предпочтение отдают гидрокортизону как для внутримышечных, так и для внутривенных инъекций. Больным вводят гидрокортизон внутривенно капельно в дозе 100 мг вместе с изотоническим раствором хлорида натрия и 5% раствором глюкозы. Параллельно гидрокортизон вводится внутримышечно в дозе 75–100 мг с последующим введением через каждые 4–6 часов в дозе 50–100 мг. Терапию гидрокортизоном при необходимости (сохраняющаяся гипотония) сочетают с введением 0,5% раствора ДОКСА (5–10 мг в сутки). Если же несмотря на эти мероприятия АД у больного остается низким, в капельницу добавляют 1–2 мл 1% раствора мезатона или 2–3 мл 0,1% раствора адреналина. Для устранения дегидратации внутривенно вводят изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы на физиологическом растворе с добавлением 5% раствора аскорбиновой кислоты (30–50 мл). При сопутствующей инфекции проводится параллельно антибактериальная терапия. Суточная доза гидрокортизона в среднем составляет 300–500 мг, хотя по показаниям может быть и выше. В первые сутки объем внутривенной инфузии растворов составляет около 3–4 литров. При улучшении состояния в последующие дни дозу глюкокортикоидов уменьшают и постепенно переходят на внутримышечные инъекции гидрокортизона в дозе 25–50 мг каждые 6 часов, затем больной переводится на обычную пероральную терапию глюко- и минералокортикоидами.

Трудоспособность и профилактика. Больным с хронической надпочечниковой недостаточностью показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больные считаются нетрудоспособными. При тяжелой форме надпочечниковой недостаточности показан перевод на инвалидность.

В течение полугода на базе 3-ей ГКБ г. Минска им. Е. В. Клумова наблюдалось четыре пациента с клинически ярко выраженным течением криза первичной хронической надпочечниковой недостаточности на базе аутоиммунного полигландулярного синдрома.

Приводим пример.

Больной Ц., 37 лет, был доставлен в стационар СП в тяжёлом состоянии с жалобами на общую слабость, недомогание, тошноту, многократную рвоту, сердцебиение, затруднение дыхания, резкое похудание (на 36 кг в течение полугода). Считает себя больным около 2-х месяцев, причины не знает. С 28.11.18 по 18.12. 2018. находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении 2-ой ГКБ с диагнозом Неревматические поражения митрального клапана. МАС: Проплап передней створки МК 1 ст. с минимальной регургитацией. Острый алиментарно-токсический гепатит, умеренная ст. активности. ХСН ФК 1. Неполная БПНПГ.

Самочувствие резко ухудшилось после нервного стресса (решался квартирный вопрос): снизился аппетит, появилась

тошнота, рвота, общая слабость и недомогание, упало артериальное давление.

Кожно-венерические заболевания, туберкулёз отрицает, в детском возрасте часто болел бронхитом, при проведении реакции Манту запомнил «цифру 8», в юношеском возрасте перенёс инфекционный гепатит. Аллергии не наблюдалось, вредные привычки не отмечает.

Объективно: правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы несколько сухие с ярко выраженной пигментацией – интенсивно коричневой с бронзовым оттенком. Заметно усиленное окрашивание ладонных складок, разгибательных поверхностей суставов кистей рук, стоп, гениталий, около сосковых ареол. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна, подвижна при акте глотания. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца несколько приглушены, пульс 76 ударов в 1 минуту, ритмичен. АД 60/40 мм. рт. ст. В лёгких дыхание жёсткое, хрипы не прослушиваются. Живот мягкий, печень на 2 см выступает из-под правого края рёберной дуги, чувствительна при пальпации. Стул каждый день, склонность к поносу.

Лабораторно-инструментальные исследования:

Биохим. ан. крови: Na – 120 ммоль/л (135–150), К – 5,58 (3,5–5,1) ммоль/л, Cl – 93,3 (101–109) ммоль/л, ферритин – 486,19 (10–250) мкг/л, мочевины – 13,32 (2,8–7,2) ммоль/л, креатинин 136,65 (64–104) мкмоль/л.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы:  $T_4$  св. – 8,67, ТТГ – 21,23, ТА-ТГ – 97,3, АТ-ТПО – 10000.

Кардиологическая триада: КФК-МБ 18,1 нг/мл, Миоглобин 500 нг/мл, Тропонин 0,05 нг/мл.

Общий анализ мочи: с/ж, прозрачная, уд.в.1030, кет., белок – 0,06, ураты.

Общий анализ крови:  $Eg$   $3,2 \times 10^{12}/л$ ,  $L$   $9,32 \times 10^{12}/л$ , Нв-105 г/л, э-1%, п-2%, с-63%, м-6%, СОЭ 3 мм/час.

УЗИ органов брюшной полости: печень КВР-3 мм, ПЭР-92 мм, не увеличена, контуры ровные, эхогенность и проводимость нормальная, эхоструктура однородная.

Желчный пузырь: 46×23 мм, стенка – 3 мм, в просвете однородная желчь. Поджелудочная железа: головка – 25 мм, тело – 12 мм, хвост-24 мм, эхогенность

повышена, эхоструктура однородная, вирсунгов проток не расширен.

Заключение: изменения печени по типу стеатоза. Диффузные изменения поджелудочной железы.

УЗИ почек: Почки обычной формы, размерами: правая – 107×43, расположена обычно, паренхима – 14 мм, эхогенность синуса не изменена, контуры ровные, ЧЛС не расширена.

левая – 102×43, расположена обычно, паренхима – 15 мм, эхогенность синуса не изменена, контуры ровные, ЧЛС не расширена.

В обеих почках «подчёркнут» рисунок пирамид – справа пирамидки 8 мм, слева – 7,5 мм. Кровоток при ЦДК не изменён: ЛСК справа – 58 см/сек, слева ЛСК – 60 см/сек, ИР – 0,54, область надпочечников свободна.

Заключение: УЗ-картина может соответствовать воспалительному заболеванию почек. Уростаза не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: Без эхоструктурной патологии.

КТ органов брюшной полости, КТ костного аппарата.

Заключение: Патологических изменений надпочечников не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, неполная блокада ПНПГ.

На основании субъективных, объективных и лабораторно-инструментальных данных эндокринологом был поставлен диагноз: Криз первичной хронической надпочечниковой недостаточности на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома. Аутоиммунный тиреоидит, состояние клинического эутириоза. ИМТ 19 кг/м<sup>2</sup>, динамика в весе (–) 36 кг в течение полугода.



Рис. 1. Больной Ц. (37 лет), с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью: выраженное отложение пигмента на лице, около сосочковых ареолах, на ладонных складках разгибательных поверхностей суставов кистей рук

При назначении минерало- и глюкокортикоидов в должных дозах на фоне антибактериального и симптоматического лечения быстро наблюдалась положительная динамика: нормализовалось АД, появился аппетит, уменьшилась слабость, восстановился сон.

Пациент был переведен в эндокринологическое отделение 1-ой ГКБ г. Минска.

Лабораторные данные: кортизол 6,03 – 51,61–120,5; АКГГ 1303–336,9;  $T_4$  св. 16,83, ТТГ 18,7. Диагноз: Аутоиммунный пролиорганный синдром. Первичная надпочечниковая недостаточность, субкомпенсация. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз. Гипогонадизм? Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Хронический гепатит алиментарно-токсического генеза, минимальной степени активности.

После стационарного лечения в течение 9-ти дней больной в удовлетворительном состоянии был переведен на амбулаторное лечение.

#### Литература

1. Балаболкин М. И. «Эндокринология», Москва, «Универсум паблишинг», 1998, стр. 492–520.
2. Дедов И. И., Марова Е. И., Вакс В. В. «Надпочечниковая недостаточность» (Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). / Методическое пособие для врачей, Москва, 2000.
3. Джонс Р. «Надпочечниковая недостаточность» / Секреты эндокринологии, Москва, ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998, стр. 217–224.
7. Зелинский Б. А. «Аддисонова болезнь», Киев, «Здоровья», 1988.
8. Зефирова Г. С., Байсугуров М. Ш. «Диагностика гипокортицизма», Москва, 1988.
9. Кнаппе Г. «Гормоны коры надпочечников и АКГГ» / Гормонотерапия под редакцией Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола, Москва, Медицина, 1988, стр. 68–100.
10. Марова Е. И. Хроническая надпочечниковая недостаточность / Клиническая эндокринология, под редакцией проф. Н. Т. Старковой, Москва, Медицина, 1991, стр. 312–323.
11. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. «Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности», Проблемы эндокринологии, 1997, Т.43, № 5, стр. 39–47.
12. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. «Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности», Проблемы эндокринологии, 1998, Т.44, № 4, стр. 46–55.
13. Насонов Е. Л. «Общая характеристика и механизмы действия глюкокортико-стероидов», Русский медицинский журнал, Том 7, № 8 (90), 1999, стр. 364–370.
12. Фадеев В. В. «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия)». Автореф... канд. мед. наук. Москва, 1999.
14. Уильямс Г., Длюхи Р. «Болезни коры надпочечников» / Внутренние болезни под редакцией Т. Р. Харрисона, книга 9, Москва, «Медицина», 1997, стр. 134–177.

## ★ Случай из практики

15. Штерн Н., Так М. «Болезни коры надпочечников» / Эндокринология под редакцией Н. Лавина, М., Практика, 1999, стр. 173–221.

16. Davydchuk EV, Snezhitskiy VA, Nikonova LV, Tishkovskiy SV. Endocrine aspects of polyglandular autoimmune syndromes. Journal of the Grodno State Medical University. 2016;2(54):15–21.

17. Larina AA, Shapoval'yants OS, Mazurina NV, Troshina EA. Diagnostics and treatment of polyglandular syndromes of adults. Klinicheskaya meditsina. 2012;90(8):64–66.

18. Betterle C, Dal Prata C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002 Jun;23(3):327–64.

19. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2068–79.

20. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 shows the same HLA class II pattern as type 1 diabetes / C. Weinstock [et al.] // Tissue Antigens. – 2011. – Vol. 77. – P. 317–324.

21. Betterle, C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) / C. Betterle, B. Zanchetta // Clinical Immunology and Allergology. Acta BioMedica. -2003. – Vol. 74. – P. 9–33.

22. Das polyglanduläre Autoimmun syndrom Typ II: Epidemiologie und Manifestationsformen / G. Förster [et al.] // DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2008. – Vol. 124 (49). – P. 1476–1481.

23. Dittmar, M. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant / M. Dittmar, G. J. Kahaly // Thyroid. – 2010. – Vol. 20. – P. 737–743.

24. Dr. Med. Gerd Herold: InnereMedizin. Polyendokrine Autoimmun syndrome. – 2016. – P. 797.

25. Eisenbarth, G. S. Autoimmune polyglandular syndromes / G. S. Eisenbarth, P. A. Gottlieb // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (20). – P. 2068–2079.

Поступила 8.04.2019 г.