

НАРУШЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ПРОЦЕССОВ**Водно-электролитные нарушения;****Надпочечниковая недостаточность;****Гипотиреоз;****Пангипопитуитаризм;*****Клиника, диагностика, терапия.*****ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ.**Осмолярность плазмы.

Таблица 1.

Общемозговая симптоматика и нарушения осмолярности (Greenberg MS. 2006).

Осмолярность (мОсм/л)	Клинические проявления
282- 295	норма
< 240 или > 320	Угроза развития патологических состояний
> 320	Риск развития почечной недостаточности
> 384	Ступорозное состояние
> 400	Риск генерализованных судорожных припадков
> 420	Фатальный исход

Расчет осмолярности плазмы можно производить по формуле:

$$\text{Осмолярность (мОсм/л)} \approx 2 \times \{[\text{Na}] + [\text{K}]\} + [\text{BUN}]/2,8 + [\text{Glucose}]/18.$$

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ.**НАТРИЙ.**

Антидиуретический гормон (АДГ). Основное место синтеза нанопептида – аргинина вазопрессина (АДГ) – гигантоклеточные порция

супраоптического ядра гипоталамуса. Затем АДГ транспортируется вдоль аксонов супраоптико-гипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз), где выделяется в системный кровоток (Verbalis JG, 1985). Все эффекты АДГ развиваются в результате его связывания со специфическими рецепторами, находящимися в клетках мишенях. (Thibonnier M, 1992).

Одним из основных эффектов является повышение проницаемости дистальных почечных канальцев, приводящих к повышению реабсорбции свободной воды, соответственно продукции более концентрированной мочи. Наиболее сильный физиологический стимул для выделения АДГ в кровоток является повышение осмолярности плазмы, менее значимый стимул – уменьшение внутрисосудистого объема. АДГ также выделяется при недостаточности глюкокортикостероидных гормонов, а также его синтез подавляется при введении препаратов глюкокортикостероидных гормонов и адреномиметических препаратов. АДГ является потенциальным вазоконстриктором.

ГИПОНАТРИЕМИЯ.

Наиболее вероятными причинами гипонатриемии у нейрохирургических пациентов являются (Марова Е.И., 1999):

- Синдром неадекватной секреции вазопрессина (SIADH - syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Суть, которого заключается в гиперволемической гипонатриемии (гипонатриемия разведения). Основным компонентом терапии является ограничение вводимой жидкости;
- Центральный соль-теряющий синдром (CSW – cerebral salt wasting). Основной характеристикой этого синдрома является неадекватный натрийурез, сопровождающийся уменьшением внутрисосудистого объема, дегидратацией. Основным компонентом терапии является адекватное восполнение дефицита натрия и воды.

- Послеоперационная гипонатриемия: редкое патологическое состояние, описанное у молодых женщин, после плановой хирургии.(Arieff AI, 1986).

Медленное снижение уровня натрия в плазме крови переносится легче чем быстрое, что объясняется преобладанием медленных адаптационных механизмов в головного мозга к колебаниям осмолярности плазмы.

Симптомы умеренно выраженной ($125 \text{ ммоль/л} < \text{Na} < 135 \text{ ммоль/л}$) включают анорексию, головную боль, возбудимость, мышечную слабость. Выраженная гипонатриемия ($\text{Na} < 125 \text{ ммоль/л}$) или резкое снижение уровня натрия плазмы ($> 0,5 \text{ ммоль/час}$) сопровождаются отеком мозга, мышечными спазмами, тошнотой/рвотой, сопорозным/коматозным состоянием, судорожным синдромом, дыхательными нарушениями, даже могут быть причиной смерти.

Синдром миелинолиза моста (central pontine myelinolysis - CPM).

Тогда как слишком медленная коррекция гипонатриемии сопровождается повышением риска соматических осложнений и летального исхода (26), чрезмерно быстрая коррекция гипонатриемии может приводить к синдрому миелинолиза моста (CPM). Также этот синдром квалифицируется как осмотические демиелинизирующий синдром – редкое повреждение белого вещества моста мозга, также как и других зон белого вещества мозга. CPM – приводит к тетрапарезу, со сниженным мышечным тонусом, ментальным нарушениям, дефициту черепно-мозговых нервов, псевдобульбарному синдрому.

Для пациентов с CPM типичным является:

- Опоздание в диагностике гипонатриемии, приводящее к развитию неврологических и дыхательных нарушений, сопровождающихся эпизодом гипоксии;
- Слишком быстрая коррекция до нормо- или гипернатриемии – в течение 24 – 48 часов от начала терапии;

- Повышения уровня натрия плазмы более чем на 25 ммоль/л, в течение 48 часов от начала терапии;
- сопутствующий алкоголизм, гипотрофия;
- длительный период гипонатриемии (≥ 48 часов) до начала терапии.

Лечение гипонатриемии.

Пациенты с гипонатриемией неизвестной продолжительности, вероятно имеют хроническую гипонатриемию, к которой относительно адаптированы. В этой ситуации коррекция должна быть очень медленной, первоначально применяется ограничение объема получаемой жидкости. Если выявляются выраженные клинические симптомы гипонатриемии (судороги, коматозное состояние) терапия должна быть агрессивной учитывая, риск прогрессии отека мозга, вплоть до аксиальной дислокации.

Основные принципы коррекции гипонатриемии:

1.
 - не допускать гипернатриемии во время коррекции, контролировать уровень натрия плазмы каждые 1 – 3 часа, и модифицировать терапию в соответствии с полученными результатами;
 - прекратить терапию если Na плазмы повысился ≥ 126 ммоль/л. за период $\approx 17 \pm 1$ час;
 - прекратить терапию если изменения Na плазмы составили ≥ 10 ммоль/л за 24 часа (31)
 - не превышать темп коррекции $\approx 1,3 \pm 0,2$ ммоль/л / час.
2. медленно вводить 3% (513 ммоль/л) или 5% (856 ммоль/л) раствор NaCl с учетом изложенных выше принципов (стартовая скорость 25 – 50 мл/час 3% раствора NaCL);
3. одновременно возможно использование фуросемида (лазикса) для предотвращения развития гиперволемии;
4. необходимо измерять потери K^+ с мочой и восполнять их.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ ЭНДОГЕННОГО ВАЗОПРЕССИНА (SIADH).

SIADH (также известный как синдром Шварца-Бартера) впервые описан при раке легких (Марова Е.И., 1999).

Основные клинические характеристики:

- выброс АДГ вне связи с физиологическими (осмотическими) стимулами;
- гипонатриемия в сочетании с высокой осмолярностью мочи;
- обычно сочетается с гиперволемией;
- может развиваться при различных интракраниальных патологических процессах;
- принципиально отличается от мозгового соль-теряющего синдрома, для которого свойственна гиповолемия.
- по необъяснимым причинам отека мозга не развивается.

Этиология SIADH (понимание этиологии поможет при дифференциальной диагностике с мозговым соль-теряющим синдромом):

- a. злокачественные новообразования (особенно легких);
- b. спектр интракраниальных патологических процессов, включающих:
 - менингиты, особенно у пациентов детского возраста;
 - ЧМТ (выявляется в 4,6% наблюдений)
 - внутричерепная гипертензия;
 - опухоли;
 - САК (*NB!* При САК также может развиваться и мозговой соль-теряющий синдром);
- c. может развиваться на фоне анемии;
- d. стресс, артериальная гипотензия, болевой синдром;
- e. лекарственные средства:
 - Хлорпропамид может вызвать относительный «SIADH», в результате повышения чувствительности почечных рецепторов к эндогенному вазопрессину;

- Окситоцин имеет перекрестную активность с вазопрессином;
- Тиазидовые диуретики;
- Карбамазепин.

Диагностика SIADH.

Основными диагностическими критериями являются: гипонатриемия, высокая осмолярность и удельный вес мочи, отсутствие почечной и гормональной недостаточности.

Расширенный комплекс диагностических критериев включает:

- Гипонатриемия как правило $Na < 134$ ммоль/л.;
- Низкая осмолярность плазмы крови < 280 мосм/л.;
- Повышенное содержание натрия в моче более 180 ммоль/л.;
- Высокий коэффициент уровня натрия моча/плазма: 1,5 -2,5 : 1;
- Нормальная функция почек;
- Отсутствие надпочечниковой недостаточности (отсутствие артериальной гипотензии и гиперкалиемии);
- Отсутствие гипотиреоза.

Симптоматика SIADH. Симптомы SIADH включают нарушения сознания, судорожные состояния и гипергидратацию. Если снижения натрия плазмы происходят постепенно, и умеренно выражены ($Na \geq 125$ ммоль/л) клинические проявления могут быть минимальными, парадоксальным является наличие выраженной жажды.

Лечение. Прежде всего, необходимо исключить мозговой соль-теряющий синдром.

Лечение острого SIADH:

- При сопутствующей анемии необходима её коррекция;
- Если симптоматика мало выражена допустимо ограничение жидкости до 1 л/сутки (для пациентов детского возраста 1 л/м^2 /сутки);
- Если клинические проявления выражены используется схема терапии приведенная в разделе лечения выраженной гипонатриемии.

Лечение хронического SIADH:

- Длительное ограничение жидкости: 1200 – 1800 мл/сутки;
- Демеклоциклин 150 – 300 мг., 4 раза в сутки – тетрациклиновые антибиотики являются частичными антагонистами АДГ в почечных канальцах;
- Фуросемид (лазикс) \approx 40 мг/сутки в сочетании с увеличением поваренной соли в диете, мониторинг КОС крови – вероятно развитие алкалоза;
- Фенитоин – угнетает высвобождение АДГ.

МОЗГОВОЙ СОЛЬ-ТЕРЯЩИЙ СИНДРОМ (CEREBRAL SALT WASTING – CSW).

CSW заключается в потерях натрия с мочой, с развитием гипонатриемии, гиповолемии, в результате патологических процессов в головном мозге (Harrigan MR, 1996). Механизмы потери натрия почками не достаточно изучены. Считается, что одним из наиболее вероятных механизмов являются повышение уровня натрийуретических пептидов или нарушения нервной регуляции почек. Принципиально важным является дифференциальная диагностика CSW и SIADH. CSW приводит к гиповолемии, а SIADH сопровождается умеренной гипергидратацией, что определяет отличия в методах коррекции.

Сравнение CSW и SIADH

параметры	CSW	SIADH
ОЦК	↓ (< 35 мл/кг)	↑
Баланс Na	отрицательный	вариабельбный
симптомы дегидратации	выявляются	отсутствуют
вес больного	↓	↑, или неизменен
PCWP	↓	↑ или в нормальных пределах
ЦВД	↓ (< 6 см.вод.ст.)	↑ или в нормальных пределах
Гематокрит	↑	↓ или в нормальных пределах
Осмолярность плазмы	в пределах нормы	↓
[Na] мочи	↑↑	↑
[K] плазмы	↑	↓
[мочевая к-та] плазмы	норма	↓

Пояснения к таблице: [] – концентрация, ↓ - снижено, ↑ - повышено, ↑↑ - резко повышено.

Терапия CSW.

Цель: восполнение дефицита ОЦК, получение положительного баланса Na. Регидратация пациентов осуществляется 0,9% раствором натрия хлорида (физиологическим раствором), иногда 3% раствором NaCl. Поваренную соль можно вводить перорально с приемом пищи. Также необходимо избегать быстрой коррекции гипонатриемии. Возможно использование флудкортизона (кортинефф, флоринефф), который является

препаратом с минералокортикоидным эффектом, обеспечивает повышение реабсорбции Na в почечных канальцах. Обычно используется доза 0,4 мг/сутки (по 0,2 мг x 2 раза/сутки). Но длительная терапия флудкортизоном может приводить к отеку легких и гипокалиемии.

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ.

Гипернатриемия квалифицируется как повышение уровня натрия плазмы свыше 150 ммоль/л. У нейрохирургических пациентов наиболее вероятной причиной гипернатриемии является несахарный диабет (НД). В норме общий объем жидкости в организме (TBW – total body water) – составляет около 60% от общего веса. Актуальный объем жидкости (TBW current) может быть вычислен по формуле: **TBW current = [Na] нормальный X TBW нормальный / [Na] актуальный = 140 ммоль/л X 0,6 X нормальный вес (кг) / [Na] актуальный.**

Дефицит свободной жидкости может быть по приведенной ниже формуле. Восполнение свободного дефицита жидкости должно проводиться медленно во избежание развития отека легких и отека мозга. Половина дефицита жидкости восполняется за 24 часа, оставшаяся половина дефицита еще за 48 часов. Соответствующая заместительная терапия синтетическими аналогами вазопрессина необходима в случае истинного несахарного диабета (НД). **Дефицит свободной воды = 0,6 x обычный вес (кг) – TBW актуальный = [Na] актуальный – 140 ммоль/л / 140 ммоль/л x 0,6 x обычный вес (кг).**

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ (НД).

Основные характеристики:

- Преимущественно развивается в результате снижения уровня антидиуретического гормона (АДГ), реже в результате нечувствительности V1,2 рецепторов почек к АДГ;

- Характеризуется выделением больших объемов, неконцентрированной мочи (< 200 мОсмол/л, или удельный вес < 1.003), что сопровождается нормальной или повышенной осмолярностью плазмы крови;
- Обычно сопровождается резко повышенной жаждой, особенно желанием пить холодную воду (воду со льдом);
- Высокой вероятностью развития дегидратации, при отсутствии адекватной терапии.

НД развивается в результате дефицита АДГ. Что реализуется в избыточной потере свободной воды и электролитов с мочой.

Выделяют:

1. центральный или нейрогенный НД: снижение уровня АДГ в результате дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы. Этот тип НД наиболее вероятен при нейрохирургической патологии;
2. нефрогенный НД: относительная резистентность рецепторов почек к нормальному уровню АДГ. Встречается принципиально реже, в ряде ситуаций связан с использованием определенных препаратов (см. ниже).

Этиология НД (Timbonnier M, 1992):

Нейрогенный НД:

- наследственный;
- идиопатический;
- посттравматический;
- в результате опухолевого повреждения мозга (краниофарингиома, метастаз, лимфома);
- нейросаркоидоз, гистиоцитоз;
- инфекционные заболевания (менингит, энцефалит);
- аутоиммунные заболевания;
- сосудистая патология (аневризмы сосудов головного мозга).

Нефрогенный НД

- наследственный (X- связанный, рецессивно наследуемый);

- гипокалиемия;
- гиперкальциемия;
- Сьегрена синдром;
- использование препаратов: литий, демеклоциклин, колхицин..
- хронические почечные заболевания (пиелонефрит, амилоидоз, поликистоз, саркоидоз.).

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ (НД).

Для развития клинических проявлений НД необходима утрата 85% клеток секретирующих АДГ. Характеризуется развитием полиурии (темп диуреза превышает 250 мл/час), со снижением осмолярности и удельного веса мочи. При развитии полиурии необходима дифференциальная диагностика следующих состояний:

- нейрогенный несахарный диабет;
- нефрогенный несахарный диабет;
- психогенный;
- идиопатический - сдвиг осмостата;
- психогенная полидипсия;
- осмотический диурез (последствия осмотерапии, глюкозурия);
- использование диуретических препаратов (фуросемид, гипотиазид и т.д.).

Центральный НД может выявляться в следующих клинических ситуациях:

1. после удаления опухолей хиазмально-селлярной области, прежде всего аденом гипофиза и краниофарингиом. Обычно НД носит транзиторный характер. Однако повреждение задней доли гипофиза или его стебля может приводить к трем вариантам течения НД (Brody MJ, 1980; Verbalis JG, 1985):

- транзиторный несахарный диабет. Умеренно выраженная полиурия и полидипсия, не сопровождающиеся дегидратацией и гипернатриемией, которые регрессируют в течение 12 – 36 часов после операции.

- перманентный НД. Клинические проявления несахарного диабет выявляются в течение нескольких месяцев или остаются постоянными. Только у трети из этих пациентов в течение 12 месяцев, спонтанно регрессируют проявления НД.
 - «Трехфазный несахарный диабет» - наиболее редкая форма. 1 фаза – повреждение диэнцефальных структур приводит к снижению продукции АДГ в течение 4 – 5 суток → (полидипсия+полиурия). 2 фаза – гибель клеток гипоталамуса приводит к высвобождению АДГ в течение последующих 4 – 5 суток → транзиторный регресс проявлений НД или даже SIADH подобная картина (в этой ситуации опасно плановое введение синтетических аналогов вазопрессина, приводящее к выраженной гипергидратации, гемодилюции). 3 фаза – значительное снижение или отсутствие продукции АДГ – приводит к перманентному НД.
2. при смерти мозга (прекращается продукция гипоталамусом АДГ);
 3. при опухолях, аневризмах, непосредственно воздействующих на гипоталамус;
 4. при ЧМТ, особенно при переломах основания черепа;
 5. при энцефалите и менингите;
 6. при приеме этанола, фенитоина. А также при использовании ГКСГ (глюкокортикостероидных препаратов), обладающих ингибирующим действием на выделение АДГ.

Диагностические критерии НД.

В клинической практике используются следующие основные диагностические критерии (Verbalis JG, 1985):

1. Осмолярность мочи < 200 мОсмол/л., (обычно 50 – 150), удельный вес < 1.003 (обычно от 1.001 до 1.005). Отсутствие концентрации мочи выше 300 мОсмол/л, в условиях дегидратации. *(NB! При использовании больших доз маннитола у пациентов с ТЧМТ, высокий темп диурез*

сопровождается выделением мочи большей, чем 300 мОсмол/л. концентрацией).

2. Темп диурез превосходит 250 мл/час (у детей > 3 мл/кг/час).
3. нормальный или повышенный уровень натрия плазмы крови;
4. отсутствие надпочечниковой недостаточности. НД не проявляется в условиях первичной надпочечниковой недостаточности, потому что для продукции гипоосмолярной мочи необходима хотя бы минимальная минералокортикоидная активность.

Терапия НД.

Таблица 3.

Препараты вазопрессина.

Генерическое название	Торговое название	Способ введения	концентрация	Фирма производитель
десмопрессин	DDAVP	Подкожно, внутримышечно/венно	4 мкг/мл	Авентис
десмопрессин	DDAVP, назальный спрей	Назальный спрей	100 мкг/мл, каждое введение 10 мкг	Авентис
десмопрессин	DDAVP, таблетки	Per os	0,1 -0,2 мг.	Авентис

Терапия НД в условиях раннего послеоперационного периода.

1. контроль объема введенной жидкости и выделенной мочи каждый час;
2. контроль удельного веса мочи каждые 4 часа или при повышении темпа диуреза свыше 250 мл/час;
3. контроль уровня Na плазмы, осмолярности плазмы каждые 6 часов;
4. протокол инфузионной терапии. Раствор 5% глюкозы/0,9% NaCl (1:1)+ 20 ммоль KCl/л с постоянной скоростью 75 – 100 мл/час. При развитии полиурии восполнение потерь жидкости осуществляется 0,9%

NaCl, строго по объему потерь. NB! В первые часы после операции пациенты, получившие значительный объем инфузии интраоперационно могут иметь адекватное повышение темпа диуреза. В этой ситуации возмещается 2/3 объема мочи 0,9% NaCl.

5. Если темп диуреза превосходит 300 мл/час, используются препараты вазопрессина. Десмопрессин инъекции 2 – 4 мкг, до эффективного снижения темпа диуреза < 250 мл/час.

При восстановлении сознания, основной объем жидкости вводится перорально при сохранной жажде, доза препаратов вазопрессина подбирается специалистом эндокринологом.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (НН).

НН – тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов корой надпочечников, в результате нарушений функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Дедов И.И, 2000).

У нейрохирургических пациентов преимущественно выявляется вторичная или третичная НН (Кадашев Б.А, 1999, 2001, 2003). Вторичная или третичная НН - центральные формы НН. Вторичная НН развивается как в результате снижения выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ), так и в результате повреждения ножки гипофиза. Вторичная и третичная НН, как правило, развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов (лютеинизирующего (ЛГ); тиреотропного (ТТГ); соматотропного (СТГ)).

Основные причины развития вторичной и третичной НН.

Вторичная НН (разрушение или отсутствие клеток секретирующих АКТГ)	Третичная НН (дефицит кортико-релизинг гормона – КРГ).
1. опухоли селлярной и параселлярной области (аденома гипофиза, краниофарингиома, менигиома, глиома)	1. Поражения гипоталамуса (травматическое, опухолевым процессом, аневризмой, воспалительные и т.д.)
2. Ишемия/ кровоизлияния в гипофизе	2. последствия удаления новообразования, действовавшего на гипоталамус
3. После лучевой терапии	3. Разрушение ножки гипофиза
4. Синдром «пустого» турецкого седла	4. Токсические повреждения ЦНС
5. Аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит	5. Алиментарные (голодание, ожирение)
6. Тромбоз кавернозного синуса	6. Идиопатические или генетические заболевания
7. Инфекционные заболевания (менингит, энцефалит, малярия, туберкулез)	7. длительное применение ГКСГ препаратов, по поводу различных соматических заболеваний.
8. Гемохроматоз, Гистиоцитоз X	
9. Идиопатическая или генетическая недостаточность продукции АКТГ	

Проявления надпочечниковой недостаточности.

Эти варианты гормональной недостаточности выявляются при опухолях воздействующих на гипоталамо-гипофизарные структуры (Петеркова ВА, 1995; Савин И.А., 1996; Albright AL, 1998).

Клинические и лабораторные проявления надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде (Gomes JA, et al, 2005, Barquist E, 1997).

- гемодинамическая нестабильность, артериальная гипотензия рефрактерная к вolemической нагрузке и применению симпатомиметических препаратов;
- системная воспалительная реакция без признаков инфекционного процесса;
- гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, эозинофилия;
- полиорганная дисфункция;
- нарушения памяти, депрессия, сомноленция;
- снижение уровня кортизола ≤ 410 нмоль/л (снижение уровня кортизола ≤ 250 нмоль/л – критический уровень)

Гиперкалиемия, гипонатриемия и артериальная гипотензия являются классическими симптомами НН. Но редко проявляются одновременно в условия критических состояний. В ургентной ситуации диагноз НН может базироваться на анамнестических данных или указании использования ГКС препаратов на догоспитальном этапе. Также только клинический опыт реаниматолога, позволяют адекватно установить развитие НН.

В более стабильных клинических условиях возможно проведение стимуляционных тестов, позволяющих наиболее точно оценить выраженность надпочечниковой недостаточности. Но, по мнению большинства авторов (Фадеев ВВ, 2003; Cooper MS, 2003) использование инсулинового теста небезопасно в раннем послеоперационном периоде. Стимуляционный тест с синтетическим аналогом АКТГ (синактеном) рекомендуется выполнять не ранее чем через 7 – 10 суток после операции у взрослых больных. Соответственно, в раннем послеоперационном периоде

возможности лабораторной диагностики надпочечниковой недостаточности ограничены (Rai R, Cohen J, Venkatesh B, 2004) В связи с этим эффективный подбор терапии глюкокортикоидными гормонами преимущественно основан на данных клинической картины и снижении уровня кортизола плазмы (Фадеев ВВ, 2003; Cooper MS, 2003)

Определение уровня кортизола в плазме крови.

Уровень кортизола исследуется в 6 часов утра, поскольку именно в этот период отмечается пик активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Необходимо иметь в виду, что препараты ГКСГ (гидрокортизон, преднизолон) могут давать перекрестную реакцию с эндогенным кортизолом, это требует отмены этих препаратов как минимум за 24 часа до исследования. Дексаметазон такой перекрестной реакции не дает, однако необходимо помнить, что он является наиболее мощным ингибитором секреции АКТГ.

Таблица 6.

Интерпретация результатов исследования уровня кортизола в плазме крови в 6.00 (утром).

6 часовой кортизол	Интерпретация	Терапия
≥ 650 нмоль/л	норма	Терапия не показана
250 – 650 нмоль/л	Возможен АКТГ дефицит	Показана терапия ГКСГ в послеоперационном периоде
≤ 250 нмоль/л	Дефицит АКТГ	

Стимуляционные тесты. Метирапоновый тест (Metopirone (Metopirone®) test) проводится для выявления функциональных резервов синтеза АКТГ. Синактеновый тест (Cosyntropin) используется для выявления функционального состояния надпочечников. Эти тесты, как правило осуществляются в условии стабилизации клинического состояния пациентов в эндокринологическом стационаре.

Примняемые глюкокортикостероидные препараты.

В настоящее время используется ряд ГКС препаратов, отличающихся по глюко- и минералокортикоидной активности. Оптимальным препаратом для заместительной терапии является гидрокортизон/кортизон (Дедов И.И, 2000).

Дексаметазон и метилпреднизолон обладают преимущественно глюкокортикоидной активностью, поэтому используются для терапии отека мозга (не применяются для заместительной терапии).

Таблица 7.

Препарат	Эквивалентные дозы, мг	Минералокортикоидная активность.	Глюкокортикоидная активность.
Кортизон	25	++	0.8
Гидрокортизон	20	++	0.6
Преднизолон	5	+	4
Метилпреднизолон	4	-	5
Дексаметазон	0.75	-	25

Заместительная терапия (Cooper MS, 2003; Muller HJ, et al, 2003; Gomes JA, et al, 2005) проводится при надпочечниковой недостаточности (НН). Препаратами выбора являются гидрокортизон или преднизолон.

Доза: - в условиях стресса доза гидрокортизона составляет 150-400 мг/сут, парентерально;

- при стабильном состоянии доза гидрокортизона - 10-30 мг/сутки или преднизолона - 2,5-7,5 мг/сутки, per os (DeVile CJ, et al, 1997).

Примечание: - продолжительность заместительной терапии определяется динамикой НН;

- при хронической НН заместительную терапию прерывать нельзя.

Отмена ГКСГ.

У больных с нейрохирургической патологией препараты ГКСГ отменяют в течение 7-14 суток. Исключение составляют больные с хронической **НН**.

Адреналовый кризис (Аддисонов кризис).

Адреналовый кризис стремительно развивающаяся, угрожающая для жизни надпочечниковая недостаточность, на фоне усугубления хронической НН, острого повреждения первоначально интактных надпочечников, резкого прекращения длительной заместительной терапии (Wolfson A.B., 1990).

Адреналовый кризис проявляется «необъяснимой» гипертермией, тошнотой, рвотой, дегидратацией, артериальной гипотензией/шоком, электролитными нарушениями, гипогликемией.

Терапия Адреналового кризиса.

1. Болюсное введение 0,9% NaCl или 5% раствора глюкозы (при сопутствующей гипогликемии) – 20 мл/кг.
2. 100 мг. гидрокортизона внутримышечно, затем 50 -100 мг, каждые 6 часов до стабилизации состояния;
3. Введение 0,9% NaCl, для коррекции дегидратации и затем поддержания адекватного баланса жидкости. При неэффективности волеической терапии, используют допамин (10 – 20 мкг/кг/минуту) для коррекции артериальной гипотензии;
4. При стабилизации состояния постепенно уменьшается доза гидрокортизона (ГДК) с постепенным (3 – 5 суток) переходом на пероральную заместительную терапию. При сопутствующей гипонатриемии применяется флудкортизон (кортинефф, флоринефф) – 0,2 мг/сутки, до нормализации уровня натрия.

Отмена стероидных препаратов.

В условия подавления функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в силу различных причин, в том числе в результате стероидной терапии, неадекватный режим отмены ГКСГ препаратов может привести к развитию различной выраженности проявлений НН, вплоть до Аддисонова криза.

Риск подавления активности гипоталамо-гипофизарной системы является низким при использовании ГКСГ в течение периода не более 7 суток. В этой ситуации резкая отмена препаратов ГКСГ является безопасной.

При использовании ГКСГ препаратов в течение периода времени 14 суток и более, отмена препаратов должна быть постепенной и осуществляться постепенно в течение 7 – 10 суток.

При длительном использовании ГКСГ препаратов (более 3 недель) при их отмене используется так называемая консервативная схема (Greenberg M., et al., 2006).

1. Осуществляется снижение эквивалентное 2,5 – 5 мг. преднизолона каждые 3 – 7 суток. Допустимо, появление умеренно выраженных симптомов отмены ГКСГ препаратов в виде: слабости, снижения аппетита, тошноты, ортостатических головокружений.
2. прекращение снижения дозы или увеличения дозы ГКСГ препаратов до предшествующей необходимо при:
 - усугублении клинических проявлений основного заболевания, являвшегося причиной назначения стероидных препаратов;
 - появление выраженных симптомов НН;
 - развитии инфекционных осложнений или необходимости хирургического вмешательства.
3. Когда достигнута «физиологическая» доза ГКСГ препаратов (около 20 мг. ГДК в сутки). Пациент переводится на пероральное использование препарата в дозе 20 мг (гидрокортизона) в сутки. Препарат применяется в 6 – 7.00 часов (утром).
4. Через 2 недели мониторируется утренний кортизол в плазме крови, при нормальных его значениях, в течение 1 месяца (5 мг/неделя) доза постепенно снижается до 10 мг гидрокортизона (минимальная физиологическая доза);
5. Затем в течение 2 – 4 недель мониторируется утренний кортизол, при достижении его уровня > 250 нмоль/л, считается, что базальная секреция

гормонов надпочечниками восстановилась. В этой ситуации возможная отмена ГКСГ препаратов. Риск развития Аддисонова криза сохраняется еще в течение 2 лет после отмены ГКСГ препаратов.

Возможные побочные эффекты терапии глюкокортикоидными гормонами.

Чаще всего осложнения стероидной терапии встречаются при длительном лечении, но могут возникать и при терапии коротким курсом (Ayus JC, 1987). Эти осложнения включают:

1. гастриты и стероидные язвы: частота их возникновения снижается при применении антацидных средств и H₂-блокаторов (циметидин, ранитидин);
2. развитие ятрогенного синдрома Кушинга при длительном применении: ожирение, артериальная гипертензия, гирсутизм;
3. иммуносупрессия с возможным развитием инфекционного процесса в том числе грибковой этиологии;
4. перфорация дивертикула сигмовидной кишки - частота возникновения 0.7%.
5. психомоторное возбуждение ("стероидный психоз");
6. некроз костей (аваскулярный) обычно при условии длительного применения кортикостероидов;
7. гиперкоагуляция из-за ингибирования активатора плазминогена;
8. подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, с последующим риском возникновения надпочечниковой недостаточности при отмене глюкокортикоидных препаратов;
9. икота, (иногда эффективно купируется хлорпромазином);
10. применение стероидов во время беременности может вызвать гипоплазию надпочечников у плода;
11. в детском возрасте длительное применение вызывает задержку роста;
12. нарушение заживления ран;
13. "стероидный диабет", непереносимость глюкозы;
14. слабость мускулатуры, особенно в дистальных отделах конечностей;
15. панкреатит;

16. развитие катаракты;
17. компрессия спинного мозга из-за развития эпидурального липоматоза (встречается относительно редко);
18. использование глюкокортикоидов может вызывать сегментацию лейкоцитов, тем самым, провоцируя лейкоцитоз в крови при отсутствии бактериальной инфекции.

ГИПОТИРЕОЗ.

У больных с нейрохирургической патологией наиболее вероятно развитие вторичного гипотиреоза в контексте пангипопитуитаризма. Клиническими проявлениями гипотиреоза являются (Ehirim PU, et al, 1998): гипотермия, брадикардия, снижение сократимости миокарда, парез кишечника, развитие периферических отеков, резкое снижение общего метаболизма, обструктивный легочный синдром. У больных находящихся в критических состояниях основным лабораторным критерием является снижение в плазме крови свободного тироксина и трийодтиронина (Bennett-Guerrero E, 1996).

Крайней степени выраженности гипотиреоз может приводить к жизнеугрожающему состоянию – микседематозной коме. Основными клиническими проявлениями микседематозной комы являются: выраженная, устойчивая гипотермия ($T^{\circ}C$ тела $< 35,0^{\circ}C$), отечный синдром, брадиаритмия, парез кишечника, артериальная гипотензия, нарушения сознания, дыхательные нарушения (Novitzky D, 1989). В этой ситуации необходимо внутривенное введение 400 -500 мкг. L-тироксина, замещение витальных функций (интубация и ИВЛ). При развитии дилуционной гипонатриемии необходимо введение гипертонических солевых растворов. Внешнее согревание может привести к резкому падению сосудистого тонуса с последующей, устойчивой артериальной гипотензией. Оральной введение препарат начинается при восстановлении функции ЖКТ. Дозы L-тироксина составляют 2 – 3 мкг/кг/сутки (Bettendorf M, 2000). Препарат вводится натошак, за 30 минут до приема пищи.

Использование ГКСГ препаратов при микседематозной коме дискуссионно. Хотя большинство авторов рекомендуют назначение ГДК в дозе 100 мг, каждые 8 часов до стабилизации состояния (Hoffman W.J., et al., 1992).

ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМ.

Развивается при повреждении гипоталамо-гипофизарных структур, приводящем к нарушению синтеза тропных гормонов. Может носить хронический характер или развиваться остро. Клиническая картина объединяет проявления НН и гипотиреоза, а также аменорею, задержку роста, нарушение половой функции.

Гипопитуитарный кризис развивается, как правило, при отсутствии адекватной заместительной терапии гипотиреоза и НН. Терапия включает коррекцию НН и гипотиреоза по приведенным выше схемам. Заместительная терапия половыми гормонами не определяет прогноза у больных находящихся в критических состояниях.

Список литературы.

1. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. «Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение)». 2000, Москва.
2. Кадашев Б.А. Новообразования гипоталамо-диэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты. В сб. "Заместительная терапия гипоталамо-диэнцефальной недостаточности", II Российская научно-практическая конференция "Актуальные проблемы нейроэндокринологии" М. 2001, 22.
3. Кадашев Б.А., Владимиров В.П. Гипоталамо-гипофизарные нарушения при краниофарингиомах. В книге "Нейроэндокринология", Ярославль, "ДИА-пресс", 1999, 308.
4. Кадашев Б.А., Астафьева Л.И. Эндокринные нарушения до и после пересечения стебля гипофиза у больных с опухолями хиазмально-селлярной области. Материалы III Российской научно-практической конференции "Актуальные проблемы нейроэндокринологии" - Москва.- 2003 г. 6-7 октября-с.272.
5. Марова Е.И. "Нейроэндокринология" под редакцией, Ярославль, 1999.
6. Петеркова В.А, Алексеева Р.М., Безлепкина О.В., и др. Детская эндокринология. //В кн. «Алгоритм диагностики и лечения болезней эндокринной системы».-Под. ред. Дедова И.И.-М.-1995.
7. Савин И.А. Осложненное течение раннего послеоперационного периода при краниофарингиомах у детей // Дисс. канд. мед. наук М., 1996.
8. Фадеев В.В.:III всероссийская научно-практическая конференция: Актуальные проблемы нейроэндокринологии 2003г., стр113-116

9. Albright AL, Lee PA. Hypothalamic hamartomas and sexual precocity. *Pediatr Neurosurg.* 1992; 18: 315-319.
10. Arieff AI: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N.Engl J Med* 314:1529-35, 1986.
11. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. *N.Engl J Med* 317:1190-5, 1987.
12. Barquist E, Kitton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997;42:27-31.
13. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al: Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996; 275:687-692.
14. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, et al: Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356:529-534.
15. Brody MJ, and Johnson AK. Role of the anteroventral third ventricle region in fluid and electrolyte balance, arterial pressure regulation, and hypertension. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*, edited by Martini L, and Ganong WF. New York: Raven, 1980, p. 249-292.
16. Cooper M.S, Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *The new England journal of medicine*, 2003 V.348 p.727-734.
17. DeVile CJ, Grant DB, et al. Management of child craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 85: 73 – 81, 1996.
18. Ehirim PU, et al. Primary hypothyroidism mimicking a pituitary macroadenoma. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 28 (4): 195 -7.
19. Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care *Crit Care Med* Vol 33, 2005; 6:1214-1224.
20. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery.* 6-th edition, Thieme, New York, pp 1013, 2006.
21. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery* 38:152-60, 1996
22. Hoffman W.J., Wasnik J.D., et al. Postoperative critical care of the Massachusetts general hospital. Second edition, *A Little Brown Handbook*, 1992, pp. 506;
23. Muller HI, et al. Perioperative dexamethasone treatment in childhood craniopharyngioma – influence on short-term and long-term weight gain. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111 (6): 330 -4.
24. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, et al: Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:972-978.
25. Rai R, Cohen J, Venkatesh B. Assessment of Adrenocortical Function in the Critically Ill. *Crit Care and Resuscitation* 2004; 6: 123 – 129.
26. Timbonnier M: Antidiuretic hormone: regulation, disorders, and clinical evaluation. In *neuroendocrinology*, Barrow DL and Selman W, (eds.) *Concepts in neurosurgery.* Williams and Wilkins, Baltimore, 1992, Vol.5:pp 19-30.
27. Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM: Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* 13:247-65, 1985
28. Wolfson A.B. “Endocrine and metabolic emergencies”, Churchill Livingstone, 1990, p.174-175.