

Феохромоцитома. Гиперальдостеронизм. Синдром Иценко-Кушинга.

Преподаватель ас. к.мед.н. Доля О.С.

Феохромоцитома

- ▶ **Феохромоцитома** - опухоль мозгового слоя надпочечников, выделяющая гормоны-катехоламины: адреналин или норадреналин. Повышенный уровень этих веществ вызывает: стойкое повышение давления, сердцебиение, боль за грудиной, тошноту, рвоту, нервное возбуждение. Преимущественно болезнь проявляется в виде гипертонических кризов.

Феохромоцитома - опухоль, имеющая хорошее кровообращение и окруженная капсулой. Ее размеры могут варьироваться от 0,5 до 14 см. Ежегодно она увеличивается на 3-7 мм. В 90% случаев феохромоцитома - доброкачественная опухоль, но в 10% - это злокачественное новообразование, состоящее из раковых клеток.

Опухоль может локализоваться на самом надпочечнике или поблизости от него. Вне надпочечника феохромоцитома выделяет только норадреналин. При этом симптомы болезни менее выражены, так как этот гормон оказывает более мягкое действие на организм. У подавляющего большинства больных опухоль диагностируют на одном надпочечнике, у 1/10 поражение двухстороннее.

Этиология

- ▶ Причины развития феохромоцитомы до конца не выяснены. Появление болезни может быть связано с рядом патологий:

Наследственная предрасположенность. В 10% случаев у больных есть родственники с опухолью надпочечников. Болезнь связана с мутациями гена, ответственного за работу надпочечников. В результате клетки мозгового вещества надпочечников неконтролируемо растут.

- ▶ **Множественная эндокринная неоплазия 2А типа (синдром Сиппла) и 2В типа (синдром Горлина).** Это наследственные заболевания, которые характеризуются разрастанием клеток эндокринных желез. Помимо надпочечников поражается ряд других органов: щитовидная и околощитовидные железы, слизистые оболочки и опорно-двигательный аппарат.

Патогенез

- ▶ Связан с повышенной продукцией катехоламинов клетками опухоли и их воздействием на организм

Клиника заболевания

- ▶ Преимущественно феохромоцитомы проявляются в виде гипертонических приступов, которые продолжаются от 5 минут до нескольких часов.

Повышение давления в 95% случаев проявляется тремя симптомами:

головная боль

- ▶ сердцебиение
- ▶ повышенное потоотделение

- ▶ Такое обострение может быть спровоцировано эмоциональными и физическими перегрузками, переохлаждением, резкими движениями. В зависимости от тяжести заболевания кризов может быть от одного в месяц до 15 в день.

- ▶ Выделяют две формы течения болезни:
 - Пароксизмальная - периодически случаются резкие подъемы давления до -300 мм рт. ст. Во время гипертонического криза проявляются все симптомы болезни. Криз заканчивается внезапно через несколько минут или часов: бледность сменяется покраснением кожи, выделяется обильный пот и большое количество мочи.
 - Постоянная - стойкое повышение артериального давления. Остальные симптомы выражены умеренно.

Клиника заболевания

- ▶ Нарушения сердечного ритма
- ▶ Возбуждение нервной системы
- ▶ Усиление активности желез
- ▶ Боль в животе, поносы, запоры
- ▶ Нарушение зрения
- ▶ Снижение веса

Диагностика

Лабораторные анализы

▶ Исследование крови Общий анализ крови

Во время приступа в крови отмечаются изменения связанные с сокращением гладких мышц селезенки под влиянием катехоламинов.

- ▶ лейкоциты повышены: свыше $9,0 \times 10^9 / \text{л}$
- ▶ лимфоциты повышены: свыше 37% от общего числа лейкоцитов
- ▶ эозинофилы повышены: свыше 5% от общего числа лейкоцитов
- ▶ эритроциты повышены: свыше $5,0 \cdot 10^{12} / \text{л}$
- ▶ уровень глюкозы повышен: свыше 5,55 ммоль/л

▶ **Определение уровня катехоламинов в плазме крови**

Норма:

- ▶ адреналин: 10 - 85 пг/мл.
 - ▶ норадреналин: 95 - 450 пг/мл.
 - ▶ дофамин: 10 - 100 пг/мл.
- ▶ **Симптомы феохромоцитомы:**
Уровень гормонов увеличен в десятки и сотни раз во время приступов. В остальное время он может быть нормальным или пониженным. При гипертонии уровень гормонов увеличен в 2 раза.
- ▶ Уровень норадреналина выше, чем уровень адреналина.
 - ▶ Уровень дофамина значительно повышается при злокачественной опухоли надпочечников.

▶ **Исследование мочи**

Для анализа отбирают мочу на протяжении 3-х часов после криза или суточную.

Суточный анализ мочи. Всю мочу на протяжении суток собирают в емкость не менее 2 л. Емкость необходимо хранить в холодильнике, в качестве консерванта добавляют 10 мл 30% раствора H₂SO₄. Последнюю порцию мочи берут в то же время, что и первую. Объем мочи записывают. Содержимое емкости взбалтывают и отливают в стерильную емкость 100 мл для исследования.

- ▶ **Анализ трехчасовой порции мочи.** Наиболее точный результат можно получить во время приступа, но в этот момент сбор мочи может быть затруднен. Поэтому пробу берут на протяжении 3-х часов после приступа.

▶ **Симптомы:**

Норма катехоламинов 200 мкг/дл. При феохромоцитоме уровень повышен в несколько раз.

- ▶ В моче присутствуют цилиндры.
- ▶ Повышен уровень глюкозы: свыше 0,8 ммоль/л.
- ▶ Повышен уровень белка: свыше 0,033 г/л.
- ▶ Вне приступов анализ мочи в норме.

Определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в плазме и моче. Гормоны быстро разрушаются в крови и связываются с рецепторами, а метанефрин и норметанефрин (продукты распада адреналина и норадреналина) сохраняются на протяжении 24 часов. Чувствительность метода составляет 98%.

Симптомы феохромоцитомы:

Уровень метанефринов в плазме крови:
метанефрин свыше 2-3690 пг/мл.

- ▶ норметанефрин свыше 5-3814 пг/мл.
- ▶ **Уровень метанефринов в моче:**
метанефрин свыше 345 мкг/сут.
- ▶ норметанефрин свыше 440 мкг/сут.

Инструментальные методы исследования

▶ УЗИ внутренних органов

Феохромоцитома отличается по плотности и структуре от ткани надпочечников, поэтому ее хорошо заметно на экране монитора.

Цель диагностики: выявить локализацию и размер опухоли.

Симптомы:

небольшое округлое образование на верхнем полюсе надпочечников

- ▶ четко просматривается капсула
- ▶ ровные границы опухоли
- ▶ акустическая плотность повышена - феохромоцитома имеет вид светлого пятна
- ▶ внутри опухоли есть полости (участки некроза) заполненные жидкостью
- ▶ участки отложения кальция

▶ КТ надпочечников

Цель исследования - оценить размеры опухоли надпочечника и уточнить ее характер. Обязательное исследование при подготовке к операции.

Симптомы:

образование округлой или овальной формы

- ▶ структура неоднородная. Опухоль может иметь капсулу или участки отложения кальция, кровоизлияния, полости
- ▶ при введении контрастного вещества видны многочисленные сосуды, питающие опухоль
- ▶ скорость выведения контрастного вещества из феохромоцитоме более 50% за 10 минут
- ▶ опухоль - участок повышенной плотности (25-40 ед)

Лечение

- ▶ Альфа-адреноблокаторы Блокируют адренорецепторы, делая их нечувствительными к высокому содержанию адреналина. Уменьшает негативное влияние гормонов на внутренние органы. 1 мл 1% раствора разводят в 10 мл изотонического раствора NaCl. Вводят внутривенно каждые 5 минут до купирования криза.
- ▶ Бета-адреноблокаторы Пропранолол Снижает чувствительность к адреналину. Устраняет нарушения сердечного ритма и снижает артериальное давление. Для снятия криза внутривенно вводят 1-2 мг каждые 5-10 мин. Внутрь по 20 мг 3-4 раза в день. При необходимости дозу постепенно увеличивают до 320-480 мг в сутки.
- ▶ Ингибитор синтеза катехоламинов Метирозин Подавляет выработку адреналина и норадреналина. Уменьшают проявления болезни на 80%. Принимают внутрь. Начальная доза по 250 мг 4 раза в сутки. В дальнейшем ее увеличивают до 500-2000 мг в сутки.
- ▶ Блокаторы кальциевых каналов Нифедипин Блокирует поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры и миокарда, препятствует спазму сосудов. Уменьшает силу сердечных сокращений и понижает артериальное давление. Принимают внутрь по 10 мг 3-4 раза в сутки.

- ▶ **Подготовка к операции.** В период подготовки пациенту необходимо повторно сдать анализы, пройти МРТ, рентгенографию и кардиографию. Для снижения риска осложнений в ходе операции всем пациентам проводят медикаментозную подготовку. За 5 дней до предполагаемой операции назначают препараты для нормализации давления, улучшения работы сердца и общеукрепляющие средства.

Показания к проведению операции:
гормонально-активная феохромоцитома;

- ▶ гормонально неактивная опухоль более 4-х см.
- ▶ **Противопоказания:**
нарушения свертывания крови;
- ▶ чрезмерно высокое или низкое давление, не поддающееся коррекции;
- ▶ тяжелое состояние больного;
- ▶ возраст старше 70 лет.

Оперативное лечение

- ▶ Открытым доступом
- ▶ Лапароскопическим доступом

Синдром Иценко-Кушинга

- ▶ Синдром Иценко-Кушинга - это совокупность симптомов, возникающих при длительном воздействии на организм избыточного количества глюкокортикоидов, что может возникнуть при избыточном их выделении надпочечниками, эктопическими опухолями или длительном лечении стероидными гормонами.

Этиология

- ▶ . Опухоль:
 - надпочечника (кортикостерома, злокачественная кортикостерома, аденома, аденокарцинома);
 - эктопическая (АКТГ- или кортикотропин-рилизинг-гормон-продуцирующая опухоль);
 - гонад (липидноклеточные опухоли).
- 2. Двусторонняя (реже односторонняя) АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия коры надпочечников.
- 3. Прием с лечебной целью глюкокортикоидов или, реже, препаратов АКТГ (ятрогенный, или экзогенный, синдром Иценко-Кушинга).

Клиника

- ▶ Основным клиническим проявлением гиперкортицизма является в первую очередь диспластическое ожирение («кушингоидное»), которое наблюдается практически у всех больных и характеризуется своеобразным перераспределением жировой клетчатки (даже при отсутствии ожирения при очень тяжелых формах заболевания) - избыточное отложение жира отмечается в верхней половине туловища при сравнительно тонких конечностях (мышечная атрофия). Лицо становится лунообразным, приобретает багрово-красный цвет, иногда с цианотическим оттенком («матронизм»). Кожные покровы истончаются, становятся сухими. На коже появляются гиперпигментация, многочисленные высыпания типа акне, а также ярко-багровые или фиолетовые стрии. Стрии располагаются преимущественно на животе, молочных железах, боковых поверхностях туловища, внутренних поверхностях бедер, плечах. В отличие от других видов ожирения, на тыльной стороне кисти истончаются кожа и жировая клетчатка. У женщин вследствие избытка половых стероидов отмечают избыточное оволосение, аменорею. У детей избыточное оволосение появляется на лбу, щеках, лобке, спине и поясничной области. Характерным для гиперкортицизма и важнейшим диагностическим признаком является наличие выраженного остеопороза (особенно в грудном и поясничном отделах позвоночника). Пациенты выглядят слабыми, сутулыми, становятся меньше ростом (за счет компрессии позвонков), возникает сонливость, боль в костях, ухудшается память. Среди других симптомов гиперкортицизма наиболее значимы повышение артериального давления, изменение психики больных (от депрессии до агрессивности и стероидных психозов), зачастую приводящее к суицидальным попыткам, нарушение терморегуляции и аппетита (ночное чувство голода), полидипсия. В 10-20% случаев развивается стероидный сахарный диабет либо чаще - нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная продукция кортикостероидов обуславливает задержку натрия, гипокалиемию и гипокалиемический алкалоз, что, в свою очередь, приводит к

Диагностика

- ▶ данные гормонального обследования (резко повышенное содержание уровней кортизола и АКТГ в крови, свободного кортизола и 17-ОКС в моче, высокая дексаметазоновая проба);
- ▶ данные ультразвукового исследования, компьютерной, магнитно-резонансной томографии надпочечных желез и головного мозга.

Лечение

- ▶ Адrenaлэктомия
- ▶ Симптоматическая терапия

Гиперальдостеронизм

- ▶ Гиперальдостеронизм – это синдром, обусловленный гиперсекрецией главного надпочечникового минералокортикоида – альдостерона.
- ▶ Первичный гиперальдостеронизм – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с гипокалиемией.
- ▶ Псевдогиперальдостеронизм – группа заболеваний, характеризующихся АГ с гипокалиемическим алкалозом и низкой, нестимулируемой активностью ренина плазмы. Они сходны с классическим гиперальдостеронизмом, но отличаются от него низким уровнем альдостерона в плазме крови.
- ▶ Вторичный гиперальдостеронизм – повышенная продукция альдостерона корой надпочечников, вызываемая стимулами, исходящими не из надпочечников; имитирует первичную форму болезни. Причиной служат АГ и состояния, сопровождающиеся отеками (например, сердечная недостаточность, цирроз печени с асцитом, нефротический синдром).

Этиология и патогенез

- ▶ Альдостерон — основной и самый активный минералокортикоидный гормон, секретируемый клубочковой зоной коры надпочечников.
- ▶ Альдостерон выполняет четыре важные биологические функции:
 - ▶ — повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах;
 - ▶ — увеличивает экскрецию калия;
 - ▶ — увеличивает секрецию протонов водорода;
 - ▶ — оказывает ингибиторный эффект на юкстагломерулярный аппарат почек, тем самым снижая секрецию ренина.

Клиника

- ▶ **Первичный гиперальдостеронизм**
- ▶ Основные клинические проявления первичного гиперальдостеронизма включают:
 - ▶ – синдром АГ – практически у 100 % больных первичным гиперальдостеронизмом (постоянно повышенное АД, особенно диастолическое, или кризовый характер АГ; как следствие, развивается выраженная гипертрофия левого желудочка с соответствующими изменениями на ЭКГ). У 50 % больных наблюдают поражение сосудов глазного дна, у 20 % – нарушение функции зрения;
 - ▶ – интенсивные головные боли как при повышении АД, так и в результате гипергидратации головного мозга;
 - ▶ – признаки гипокалиемии обычно проявляются синдромом нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости. При этом развиваются мышечная слабость, утомляемость, судороги в мышцах, в тяжелых случаях – парезы и миоплегии. Степень выраженности мышечной слабости различна – от умеренной усталости и быстрой утомляемости до псевдопаралитических состояний. Слабость мышц может быть распространенной либо охватывать определенные группы мышц, чаще нижних конечностей. Самым тяжелым проявлением гипокалиемической и нейротрофической миопатии служит рабдомиолиз. При глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме, напротив, отмечают нормокалиемию;
 - ▶ – гипокалиемический метаболический алкалоз может проявляться парестезиями и иногда тетанией;
 - ▶ – полиурический синдром обусловлен изменением функции почечных канальцев в условиях гипокалиемии; в результате развиваются полиурия, изогипостенурия, никтурия, возникает чувство жажды и полидипсия;
 - ▶ – возможны психоэмоциональные нарушения (обычно включающие астенический, тревожно-депрессивный и ипохондрически-сенестопатический синдромы). В их основе лежит водно-электролитный дисбаланс;
 - ▶ – нарушение толерантности к глюкозе – примерно у 50 % больных первичным гиперальдостеронизмом (вследствие нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в условиях гипокалиемии);
 - ▶ – возможны ортостатическая гипотония и брадикардия.
- ▶ Указанные признаки не всегда присутствуют одно-временно; нередко наблюдается малосимптомное или даже бессимптомное течение заболевания.

Диагностика

- ▶ В диагностике синдрома гиперальдостеронизма следует выделять три этапа.
- ▶ **Первый этап** – скрининговое обследование пациентов с АГ для исключения первичного гиперальдостеронизма. При этом необходимо как минимум дважды определять уровень калия в крови у всех пациентов с АГ.
- ▶ Для гиперальдостеронизма характерна выраженная гипокалиемия ($< 2,7$ мэкв/л), не связанная с приемом гипотензивных лекарственных средств (ЛС). Однако возможен и нормакалиемический гиперальдостеронизм (уровень калия $> 3,5$ мэкв/л).

- ▶ **Второй этап** – диагностика синдрома первичного гиперальдостеронизма включает исследование уровня гормонов: АРП и альдостерона в крови или метаболитов альдостерона в суточной моче (альдостерон-18-глюкуронида).
- ▶ При первичном гиперальдостеронизме обнаруживают:
 - ▶ – низкую АРП. Однако нередко низкая активность ренина может быть обусловлена приемом диуретиков и вазодилататоров, которые стимулируют секрецию ренина. Кроме того, низкий уровень ренина отмечают у 25 % больных гипертонической болезнью и пожилых;
 - ▶ – высокий уровень альдостерона в крови или повышенную суточную экскрецию с мочой метаболитов альдостерона (альдостерон-18-глюкуронида). Однако у 30 % больных первичным гиперальдостеронизмом уровень альдостерона в крови нормальный. Следует помнить, что уровень альдостерона в крови и моче снижается при старении, а также при гиперволемии, гипокалиемии или повышенном потреблении натрия.
- ▶ При сомнительных результатах исследований целесообразно провести стимуляционную пробу с нагрузкой натрием, основанную на увеличении ОЦК. Пациент при этом находится в горизонтальном положении. Введение 2 л изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 500 мл/ч в норме приводит к снижению уровня альдостерона не менее чем на 50 % от исходного. Уровень альдостерона в плазме выше 5-10 нг/дл (или 138-276 пкмоль/л) свидетельствует об автономности секреции альдостерона, т.е. о первичном гиперальдостеронизме.

- ▶ **Третий этап** — определение нозологической формы синдрома гиперальдостеронизма — включает:
 - ▶ — проведение фармакологических тестов, например нагрузочной маршевой пробы, при которой сравнивают уровни альдостерона, ренина и калия крови после ночного покоя и после 4-часовой ходьбы (для дифференциальной диагностики опухолевого и идиопатического генеза гиперальдостеронизма). При альдостероме, т.е. опухолевом происхождении гиперальдостеронизма, содержание альдостерона и АРП в крови после нагрузки будет ниже, чем до нагрузки. При идиопатическом гиперальдостеронизме концентрация альдостерона в указанные периоды почти не изменится. У здоровых людей в ответ на нагрузку отмечается повышение АРП и уровня альдостерона;
 - ▶ — оценку уровня 18-гидрокортикостерона плазмы. Повышение уровня 18-гидрокортикостерона является надежным признаком первичного гиперальдостеронизма. При идиопатическом гиперальдостеронизме уровень 18-гидрокортикостерона в норме или незначительно повышен;
 - ▶ — выявление повышенной экскреции с мочой метаболитов кортизола (18-оксикортизола и 18-гидрокортизола), характерное для первичного гиперальдостеронизма.

Лечение- хирургическое!

- ▶ В рамках предоперационной подготовки больным первичным гиперальдостеронизмом назначают:
- ▶ – аминоглутетимид 250 мг 2-3 р/сут (в 8-9 ч и в 16-18 ч); при необходимости возможно увеличение дозы на 250 мг/сут каждую неделю до максимально переносимой дозы, но не более 1000-1500 мг/сут, 4 нед. (лечение проводят под контролем АД, клинического анализа крови, гормонов щитовидной железы, уровня кортизола в суточной моче не реже чем 1 раз в 10-14 сут.) или
- ▶ – спиронолактон внутрь 50-100 мг 2-4 р/сут, 2 нед. (после достижения эффекта возможно снижение дозы до 50 мг 2-4 р/сут, в такой дозе ЛС принимают еще 2 нед.). В случае развития побочных эффектов спиронолактона возможна комбинированная терапия меньшими дозами спиронолактона и калийсберегающими диуретиками:
- ▶ – спиронолактон внутрь 25-50 мг 2 р/сут, 4 нед. + + амилорид внутрь 5-20 мг 1 р/сут, 4 нед. или триамтерен внутрь 50-100 мг 1-2 р/сут, 4 нед. При сохранении повышенного АД на фоне приема спиронолактона и аминоглутетимида к лечению добавляют антигипертензивные ЛС, прежде всего блокаторы кальциевых каналов: амлодипин внутрь 5-10 мг 1-2 р/сут, 4 нед., или верапамил внутрь 40-80 мг 3-4 р/сут, 4 нед., или дилтиазем внутрь 60-180 мг 1-2 р/сут, 4 нед., или нифедипин внутрь 10-20 мг 2-4 р/сут, 4 нед., или фелодипин внутрь 5-10 мг 1-2 р/сут, 4 нед. Каптоприл внутрь 12,5-25 мг 3 р/сут, 4 нед., или периндоприл внутрь 2-8 мг 1 р/сут, 4 нед., или рамиприл внутрь 1,25-5 мг 1 р/сут, 4 нед., или трандолаприл внутрь 0,5-4 мг 1 р/сут, 4 нед., или фозиноприл внутрь 10-20 мг 1 р/сут, 4 нед., или хинаприл внутрь 2,5-40 мг 1 р/сут, 4 нед., или эналаприл внутрь 2,5-10 мг 2 р/сут, 4 нед.
- ▶ В случае недостаточной стабилизации АД возможно добавление антигипертензивных ЛС других классов (целесообразно ведение больного совместно с кардиологом).