

Вторичные артериальные гипертензии

V курс

Баранова Елена Ивановна

2020

Эндокринные артериальные гипертензии

Этапы диагностики эндокринных АГ

- **Заподозрить** (анамнез, клиническая картина, лабораторные изменения)
- **Гормональная диагностика**
- **Топическая диагностика** (локализация опухоли или других морфологических изменений)

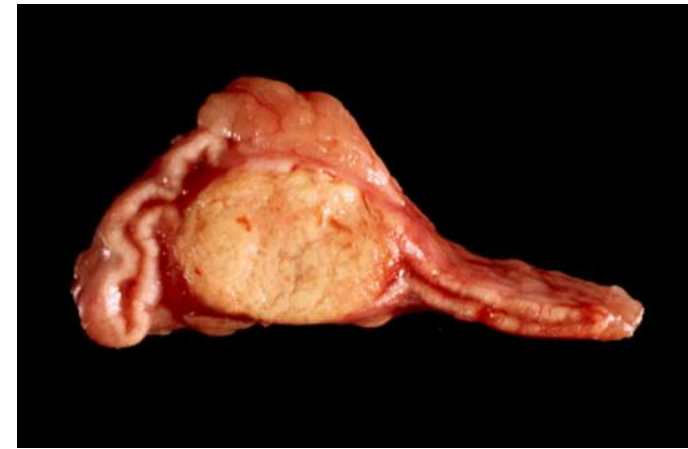
Первичный альдостеронизм –
группа заболеваний, характеризующихся
избыточным синтезом альдостерона,
частично или полностью автономным
от ренин-ангиотензиновой системы
и не подавляемым солевой нагрузкой.

Распространенность гиперальдостеронизма



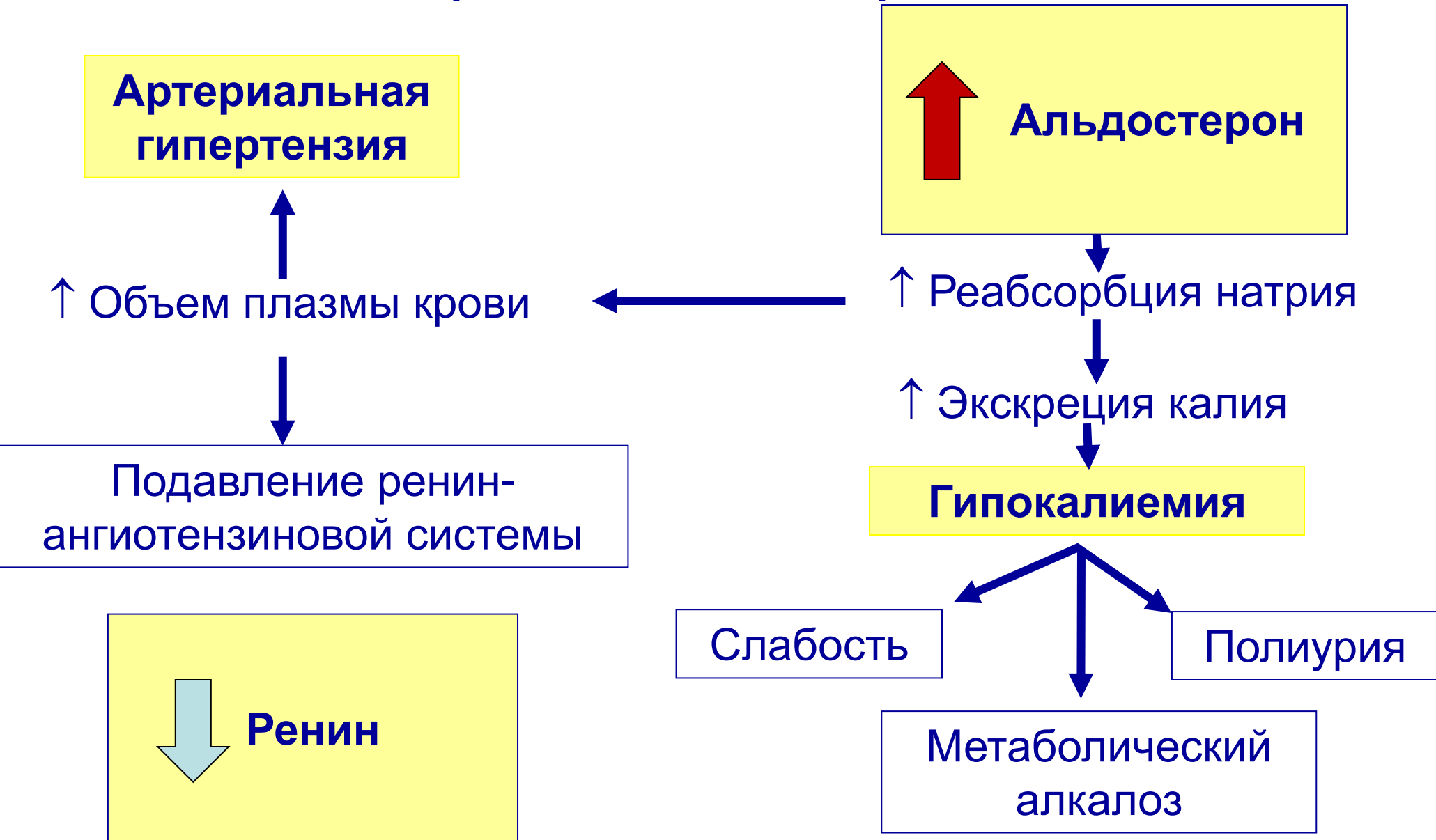
- Впервые описал Jerome Conn в 1955 году
- Считался редкой патологией (1%)
- Доказано, что частота ПА – 5-15 % всех АГ
и до 30% симптоматических АГ

Причины первичного гиперальдостеронизма



- Одиночная альдостерон продуцирующая **аденома** (40-80%)
- Альдостерон продуцирующая **карцинома** клубочковой зоны надпочечника (5%)
- Идиопатический альдостеронизм (20-60%)
 - **двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия** клубочковых зон коры надпочечников
- **Односторонняя гиперплазия** клубочковой зоны коры надпочечника 5%
- Глюкокортикоидподавляемый альдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм тип 1)

Патогенез и клинические проявления первичного альдостеронизма



Клинические проявления первичного альдостеронизма

- Артериальная гипертензия (75-98%)
- Гипокалиемия (30%)
 - Нервно-мышечные проявления: мышечная слабость (периодически возникающая), параличи, судороги в конечностях, парестезии
 - Почечный синдром (полиурия, полидипсия, никтурия)
- Поражение органов-мишеней
 - увеличение объема жидкости в организме, дисфункция эндотелия, воспаление, ремоделирование сердца и сосудов, фиброз вызывают осложнения, не зависящие от АГ:
 - Аритмии, ХСН, ИБС, ХБП, инсульт

Патологическое влияние альдостеронизма:

- **стабильная АГ способствует ремоделированию сердца, сосудов, развитию нефропатии**
- **альдостерон независимо от повышения АД способствует развитию:**
 - **ГЛЖ**
 - **фиброза миокарда**
 - **фибрилляции предсердий**
 - **инфаркта миокарда**
 - **инсульта**
 - **протеинурии**

**Крайне важно поставить диагноз первичного
альдостеронизма как можно раньше,
чтобы предупредить патологическое действие
альдостерона!**

European Society of Hypertension Scientific Newsletter:
Primary Aldosteronism
2010; 11: No. 44

Углубленное обследование для исключения ПА показано следующим больным

- **АГ 2 и 3 степени (АД 160/100 мм рт. ст. и выше)**
- **Резистентная АГ**
- **Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная диуретиками) (менее 3,5 ммоль/л у 9-37%)**
- **АГ + образование надпочечника (incidentaloma)**
- **АГ и апноэ во время сна**
- **АГ + АГ у родственников с возникновением в молодом возрасте или с ранним развитием инсульта у родственников (до 40 лет)**
- **Родственники первой степени родства больных ПГА**

Лабораторная (гормональная) диагностика первичного альдостеронизма

- Гипокалиемия – K^+ менее 3,5 ммоль/л – редко (отсутствует у 40-90%)
- ↑ КАП (концентрация альдостерона в плазме)
- ↓ АРП (активность ренина плазмы)
- Коэффициент: КАП (нг/дл) / АРП (нг/мл/ч)

NB! Исключить препараты, влияющие на РААС за 2 недели до определения (можно: α -блокаторы, верапамил и гидралазин)

- КАП/АРП > 50 – диагноз подтвержден
- КАП/АРП 25-50 – диагноз вероятен, необходимы функц. Пробы
- КАП > 20 нг/дл в сочетании с ↓↓↓ (до 0!) АРП и ↓ K^+

Дополнительные подтверждающие тесты:

- Солевая нагрузка (в/в 2 л 0,9% NaCl за 4 часа или per os) – КАП > 7 нг/дл
- Маршевая проба (ДД альдостерон-продуцирующей аденомы и идиопатического гиперальдостеронизма) – чувствительность 85%
 - аденома не чувствительна к А II – в ортостазе КАП снижается
 - ИГА чувствителен к А II - в ортостазе КАП повышается

Причины вторичного альдостеронизма

(высокий альдостерон + высокий уровень ренина)

Коэффициент КАП/АРП - низкий

- Реноваскулярная АГ
- Почечная АГ
- ГБ «злокачественного» течения (гиперрениновая форма)
- Нефротический синдром
- Застойная СН
- Цирроз печени
- Ренинома – опухоль, продуцирующая ренин

Топическая (инструментальная) диагностика вида первичного альдостеронизма

- Ультразвуковое исследование надпочечников
(чувствительность при АПА (аденоме) – 96%, при ИГА – 76%)
- Компьютерная томография (97% и 78%) – обязательно!
- Магнитно-резонансная томография (99% и 81%)
- **Раздельная катетеризация вен надпочечников,
забор образцов венозной крови с последующим
определением КАП (при планировании хирургич. лечения)**
- Сцинтиграфия с [¹³¹I] 19-иодохолестеролом или
[6β-¹³¹I]- иодометил-19-норхолестерол (почти не применяется)
NB! Разрешающая способность метода для выявления
микроаденом ниже, чем у КТ (плохо накапливается в аденомах <1.5 см)
- Генетические исследования для доказательства глюкокортикоидподавляемого
альдостеронизма:
 - у пациентов с АГ моложе 20 лет,
 - у родственников больных ПГА
 - у родственников пациентов с ранним (до 40 лет) инсультом

Лечение первичного альдостеронизма

- **Альдостеронпродуцирующая аденома – хирургическое лечение**
(антигипертензивный эффект у 75-95%,
исчезновение гипокалиемии у 100%)
- **Идиопатический гиперальдостеронизм**
(эффект хирургического лечения - у 20-30%,
чаще - консервативная терапия)
- **Консервативная терапия:**
 - **Спиронолактон (12,5-25 мг – стартовая доза, титрация до 100 мг в сутки при отсутствии эффекта от меньшей дозы)**
NB! Антиандрогенный эффект и агонист прогестерона
 - **или Эплеренон 25 мг 1-2 раза в день (лишен антиандрогенного эффекта и эффекта агониста прогестерона)**
+
 - **калийсберегающие диуретики (триамтерен, ГХТ, амилорид)**
 - **антагонисты кальция**

Алгоритм диагностики первичного альдостеронизма

The Management of Primary Aldosteronism:
Case Detection, Diagnosis, and Treatment:
An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

John W. Funder, Robert M. Carey, Franco Mantero, M. Hassan Murad,
Martin Reincke, Hiroataka Shibata, Michael Stowasser, and William F. Young, Jr

Больные АГ высокого риска ПА (первичного альдостеронизма)

ПА исключён

Коэффициент Альдостерон/Ренин

-

+

Пациент отказывается
или не может продолжать
обследование

ПА исключён

Подтверждающие тесты

↓K+, ренин ↓↓↓
КАП > 20 нг/дл

Не нужны
подтверждающие
тесты

Лечить
антагонистами
МКР

КТ надпочечников

Если хирургия планируется

Определение
Типа

Если хирургия
НЕ планир.

**Катетеризация вен
надпочечников**

Значимый ПА, молодой возраст, + КТ

2-х сторонний

Односторонний

**Консервативное лечение
(антагонистами минералкорт. рецепторов)**

Лапароскопическая адреналэктомия

Клинические проявления и диагностика при **первичном альдостеронизме**

Клинические характеристики				Диагностика	
Частые причины	Анамнез	Объект. данные	Лабораторные тесты	Тест первой линии	Дополнительные исследования
Аденома надпочечника, Идиопатический альдостеронизм (2-х сторонняя диффузно-узелковая гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников)	Мышечная слабость; семейный анамнез раннего начала АГ и инсульта (до 40 лет).	Аритмии (в случае тяжелой гипокалиемии)	Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная диуретиками), образование в надпочечнике.	Соотношение альдостерона и ренина в стандартных условиях (после коррекции гипокалиемии и отмены препаратов, влияющих на РААС)	Подтверждающие тесты (солевая нагрузка, флюдрокортизоновый тест); КТ надпочечников; Катетеризация вен надпочечников с отдельным определением альдостерона.

**Синдром Кушинга –
полиэтиологичное заболевание,
клинические проявления которого
являются следствием
хронического избытка кортизола в плазме крови
и избыточного его действия
на органы и ткани**

Эпидемиология и классификация

Заболевание редкое – впервые выявленные случаи – 0,7 -2,4 случая на 1 млн. населения в год

Соотношение женщин и мужчин 3 : 1, т.е. у женщин в 3 раза чаще

Среди пациентов с резистентной АГ -1% с синдромом Иценко-Кушинга

Эндогенный синдром Иценко-Кушинга:

АКТГ-зависимый (патологический уровень кортизола обусловлен высоким уровнем АКТГ)

эутопический (АКТГ синтезируется в гипофизе)

эктопический (АКТГ синтезируется вне гипофиза – опухоль)

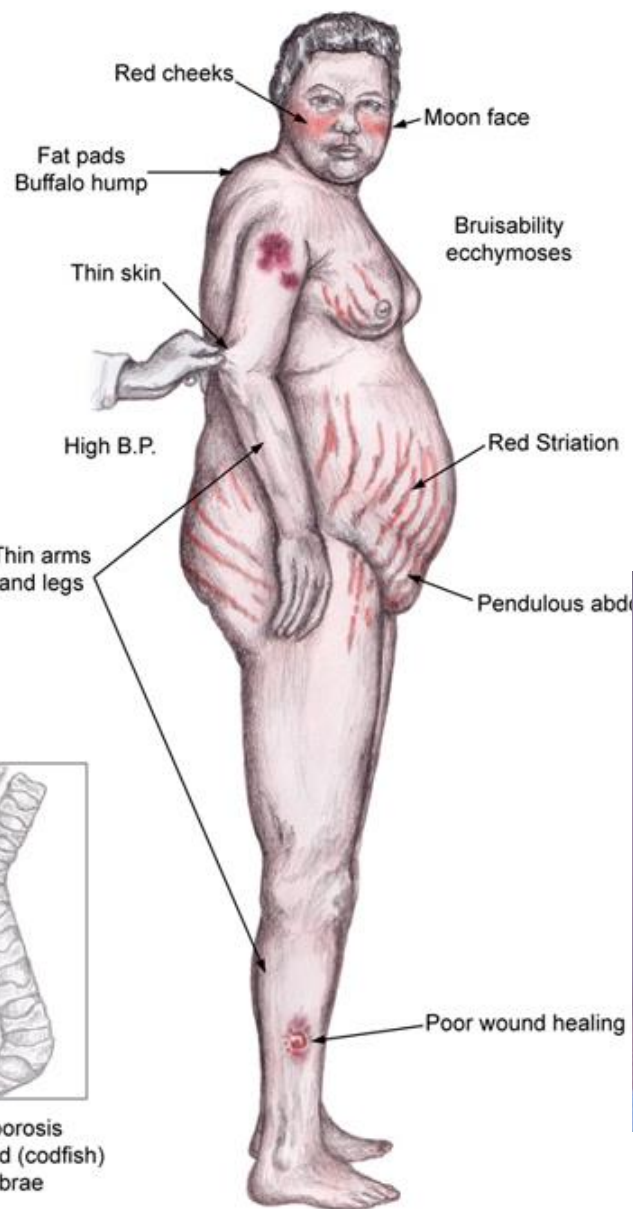
АКТГ-независимый – кортизол автономно синтезируется в больших количествах в надпочечнике/ах (аденома, аденокарцинома)

Экзогенный синдром Иценко-Кушинга

Этапы диагностики эндокринных АГ

- **Заподозрить** (анамнез, клиническая картина, лабораторные изменения)
- **Гормональная диагностика**
- **Топическая диагностика** (локализация опухоли или других морфологических изменений)

Клинические признаки, характерные для синдрома Кушинга (туловищное ожирение, лунообразное лицо, багровые стрии)



Клинические проявления

- АГ
- Ожирение абдоминальное (перераспределение жира),
- Изменения кожи: атрофия, акнэ, багровые стрии, трофич. язвы)
- Коагулопатия (венозные тромбозы)
- НТГ или сахарный диабет (неоглюкогенез, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину)
- Дислипидемия
- Миопатия (мышечная слабость, атрофия мышц)
- Остеопороз и переломы
- Нейро-психические нарушения (депрессия, бессонница,
- Инфекции
- Аномалии половых желез (гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин, гиперандрогенизм или гипогонадотропный гипогонадизм у женщин) – бесплодие, нарушение менструального цикла
 - Аномалии щитовидной железы

Лабораторная диагностика

- Уточнить возможное употребление ГКС препаратов!
- Доказать наличие ↑ кортизола в крови
- Проба с 1 мг или с 2 мг дексаметазона per os (в 22 часа)
- Утром – кортизол в крови

Если кортизол утром в норме – синдрома Иценко-Кушинга НЕТ
(произошло подавление секреции)

Если кортизол выше нормы – продолжаем диагностику...

АКТГ в норме или нет?

Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга

Проба с 1 мг дексаметазона
(в 22 часа per os) – ночной тест

Нет подавления
(кортизол в 8 утра ≥ 50 нмоль/л)

Подавление
(кортизол в 8 утра < 50 нмоль/л)

Свободный кортизол мочи /24 часа

Отсутствие синдрома Кушинга
(норма)

норма
Повторить тест

повышен
Синдром Кушинга

АКТГ

Низкий (< 5 пг/мл)

Норма или высокий (> 10 пг/мл)

Синдром Кушинга
КТ надпочечников

МРТ гипофиза

Опухоль
1 надпочечника

Двухсторонняя
гиперплазия

норма

опухоль

Кровь на АКТГ в
пещеристом синусе

КРГ тест

низкий

высокий

Пик АКТГ
 < 10 пг/мл

Эктопический АКТГ синдром

Эутопический АКТГ
зависимый Кушинг

Операция

Поиск опухоли

Протоновый пучок на гипофиз

Операция

Лечение

- устранение причины болезни
- уменьшение симптомов болезни

Аденома гипофиза

- Хирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия гипофиза-улучшение в 80%)
- Облучение протонным пучком
- Телегамматерапия на область гипофиза
- Двусторонняя адреналэктомия (при тяжелых симптомах)
- Подавление секреции кортизола надпочечников (кетоконазол, метапирон)

Синдром эктопической секреции АКТГ

- удаление опухоли
- Подавление секреции кортизола – блокаторы синтеза кортизола (кетоконазол, аминоглутатимид, метапирон)

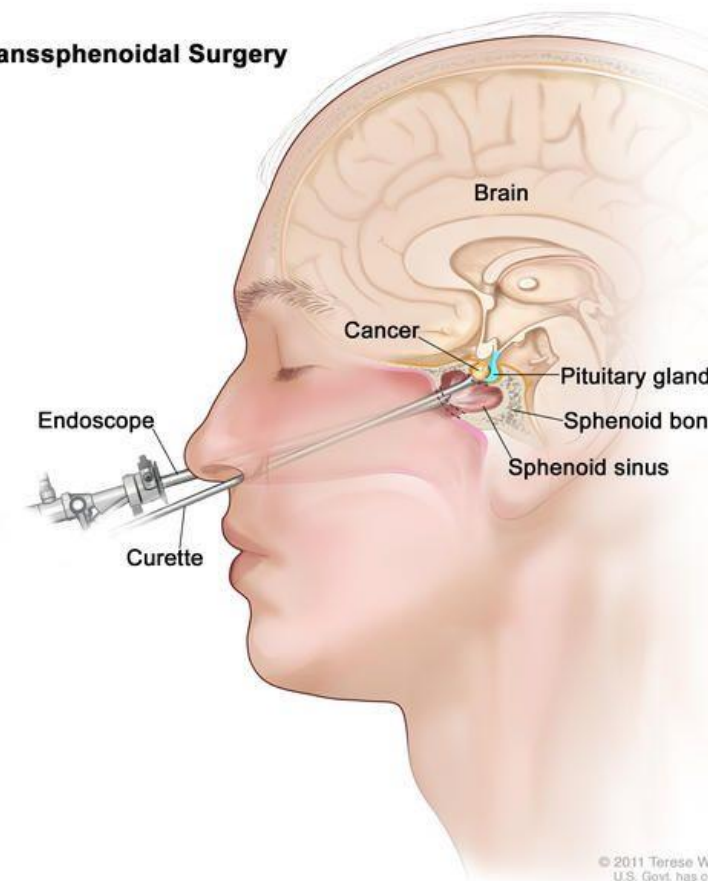
Аденома и рак надпочечников

- Хирургическое удаление (при неоперабельности – митотан)

Симптоматическое лечение

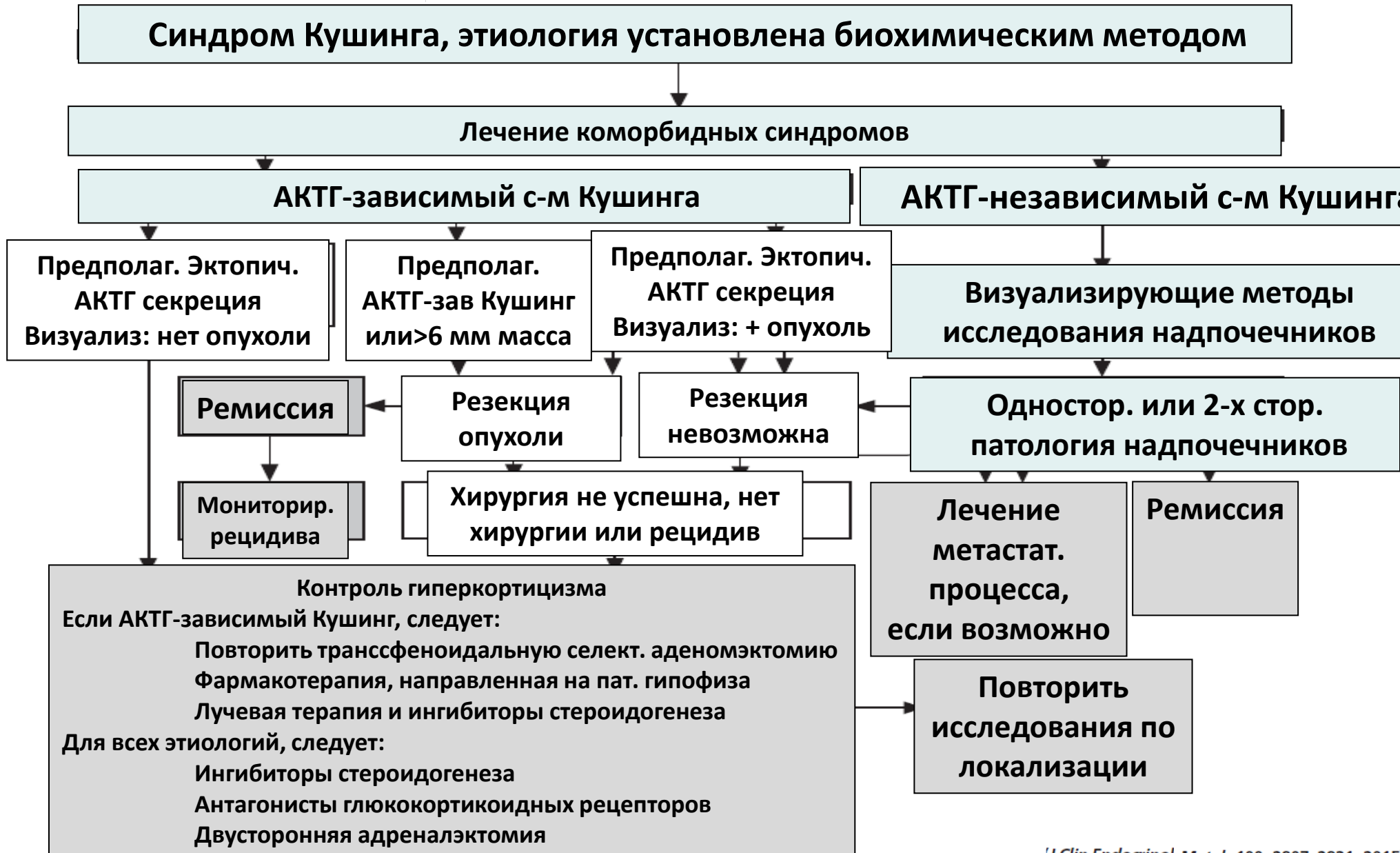
(АГ, СД, анаболики, препараты калия, лечение остеопороза)

Transsphenoidal Surgery



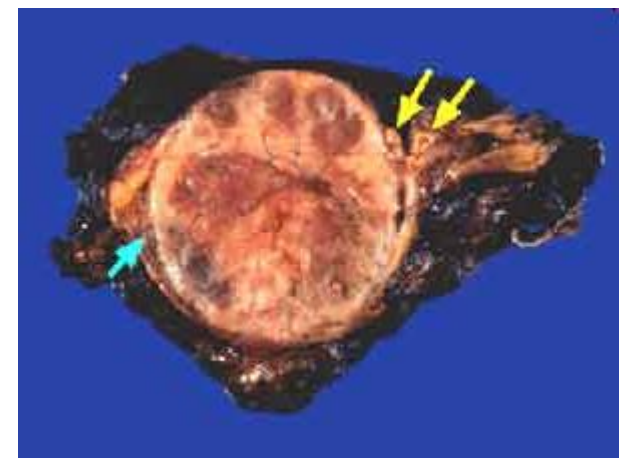
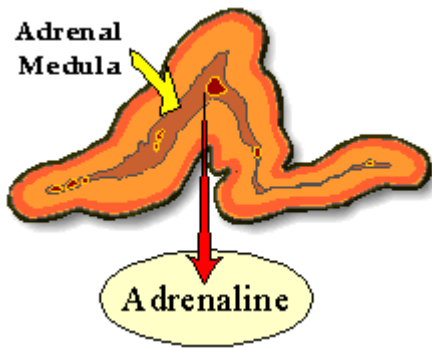
Алгоритм лечения больных с синдромом Кушинга

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin



Клинические проявления и диагностика синдрома **Иценко-Кушинга**

Клинические характеристики				Диагностика	
Частые причины	Анамнез	Объективные данные	Лаборат. тесты	Тест первой линии	Дополнительные исследования
<p>АКТГ-зависимый синдром Кушинга</p> <p>АКТГ-независимый Синдром Кушинга</p> <p>Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга</p>	<p>Быстрое увеличение веса, полиурия, полидипсия (СД), психологические нарушения.</p>	<p>Типичный внешний вид (центральное ожирение, лунообразное лицо, «бычий» горб, багровые атрофичные стрии, гирсутизм)</p>	<p>Гипергликемия</p>	<p>Экскреция кортизола с мочой за 24-часа,</p>	<p>Дексаметазоновый супрессивный тест с 1 мг дексаметазона не вызывает «подавления» кортизола, АКТГ, КТ надпочечников, МРТ гипофиза.</p>



Феохромоцитома -

опухоль, развивающаяся из хромафинных клеток мозгового слоя надпочечников, обладающая способностью секретировать в кровь избыточное количество адреналина и норадреналина

Параганглиома – опухоль вне надпочечниковой локализации, секретирующая избыточное количество адреналина и норадреналина

Распространенность и особенности феохромоцитомы

- Редко встречается
(1-10 случаев на миллион жителей в год, при АГ– 0,2%)
- 90% - локализуется в надпочечниках и
10% - локализация вне надпочечников - параганглиома
опухоль из нейроэндокринных клеток (мочевой
пузырь, симпатические и парасимпатические ганглии)
- Обычно доброкачественная,
10% (до 25%) - злокачественная опухоль
- Солитарная $\geq 90\%$ всех случаев,
10% - в обоих надпочечниках
- Имеется указание на наследственную
предрасположенность
- Редко ассоциирована с патологией других органов

Клинические проявления феохромоцитомы

- **Гиперадренергический синдром (высокая активность СНС)**
 - АГ (гиперкинетическая, вазоконстрикторная, гиповолемическая)
 - Пароксизмальная (кризовое течение) - адреналин -25%
 - Постоянная АГ – норадреналин – 50%
 - Постоянная в сочетании с пароксизмами – 25%
 - Гипотензия (синкопальные состояния), в т.ч. ортостатическая - адреналин
- **Классическая триада**
 - Головная боль
 - Сердцебиение
 - Обильное потоотделение
- **Гиперметаболизм (плохая переносимость тепла, потливость, похудание)**
- **Повышенный гликогенолиз (гипергликемия, НТГ)**
- **Наследственная предрасположенность к феохромоцитоме**
- **Нередко сочетается с генетическими аномалиями:**
 - Нейрофиброматоз тип I (Болезнь Реклингхаузена)
 - Синдром МЭН (множественных эндокринных неоплазий)



Клиническая картина и диагностика феохромоцитомы

Феохромоцитома

Постоянная (перманентная) форма

Клиническая картина

Пароксизмальная форма во время криза

Артериальная гипертензия, резистентная к обычной гипотензивной терапии. Головные боли, потливость, тахикардия, ортостатическая гипотония (головокружения, обморок), запоры, снижение веса тела, холодные конечности

Внезапное начало. Артериальное давление выше 240/140 мм рт.ст. Сильнейшая головная боль, чувство тревоги, тремор, профузный пот, тахикардия, холодные конечности. Может быть рвота, боль в животе, в грудной клетке, слабость.

Осложнения

Инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, вплоть до фатальных, сердечная недостаточность, отек легких, расслаивающаяся аневризма аорты, мозговой инсульт, ОПП, нарушение зрения

Рутинные лабораторные исследования

Гипергликемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение гематокрита

Осложнения феохромоцитомы

- Инсульт геморрагический
- Инфаркт миокарда
- Отек легких
- Фатальные аритмии (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия)
- Расслаивающая аневризма аорты

Диагностика

- **Гормональная диагностика** - доказать гормональную активность опухоли – наличие избыточной продукции катехоламинов
- **Экскреция катехоламинов (метанефринов) с мочой за 24 часа**
диагностич. значение – в 2 раза выше верхней границы нормы
При значениях менее 2х ВГН и при «кризовом» течении - повторить сразу после криза (начиная с момента его развития)
- **Определение свободных метаболитов катехоламинов в плазме крови (о-метилированные метаболиты катехоламинов) 97-99%**
- **Определение гликемии, количества лейкоцитов в крови, гематокрит в момент криза ?**

Советы: у кого подозревать феохромоцитому?

- **У пациентов с АГ, у родственников которых выявлена феохромоцитомма**
- **Резистентная АГ у молодых**
- **Гипертонические кризы в особых ситуациях (анестезия)**
- **«Парадоксальная» реакция на бета-блокаторы (криз)**

Диагностика

- **Топическая диагностика** – установить локализацию опухоли (надпочечник или вне надпочечниковая локализация)
 - **МРТ, КТ брюшной полости (97-99%) и таза или другой локализации- 1-3%** (чаще КТ, МРТ - для молодых пациентов, беременных или больных с почечной недостаточностью)
 - **Сканирование с ^{123}I мета-иод-бензилгуанидином (специф. 95-100%)** (доказательство феохромоцитомы, параганглиомы и диагностика метастазов)
 - **ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)- если скан с ^{123}I МЙБГ –отр. с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой или ^{111}In -пентетреотид сцинтиграфия (Остеоскан)**

Алгоритм диагностики феохромоцитомы

Подозрение на феохромоцитому по клиническим признакам

Экскреция катехоламинов и или метанефринов с мочой за 24 часа

Небольшое увеличение
< чем в 2 раза выше нормы

Повышение > чем в 2 раза выше нормы)

Повторить КА с мочой на фоне криза,
супрессивный тест с клонидином

КТ / МРТ брюшной полости и таза

КТ и МРТ и скан ^{123}I -МЙБГ
– положит. результаты

КТ/МРТ и скан ^{123}I -МЙБГ
противоп. результаты

КТ и МРТ и скан ^{123}I -
МЙБГ – отр. результат

Феохромоцитома/
параганглиома

Дальнейшее
обследование:
МРТ всего тела,
Остеоскан,
ПЭТ

Повторить
биохимические
тесты

Генетический
скрининг

Рассмотреть
альтернативный
диагноз

Лечение

Клинические проявления и диагностика феохромоцитомы

Клинические характеристики				Диагностика	
Частые причины	Анамнез	Объективные данные	Лабораторные тесты	Тест первой линии	Дополнительные исследования
	Пароксизмаль-ная АГ или кризы на фоне постоянной АГ, головная боль, потливость, сердцебиение, бледность, семейный анамнез феохромо-цитомы.	Кожные стигмы – нейрофибро-матоз (нейрофибро-мы, пятна «кофе с молоком»)	Образование в надпочечнике или вне его	Определение фракций метанефри-нов в моче или в плазме	КТ или МРТ брюшной полости или таза (скан с I 123 – меченым мета-иодбензил-гуанидином; генетическое исследование на предмет мутации.

Лечение

- Хирургическое лечение – лапароскопическая или лапаротомическая техника
- Подготовка к операции – нормализовать АД и ОЦП!
(обычно не более 2-х недель)
 - **Альфа-адреноблокаторы!!! Первыми назначить!**
 - феноксибензамин (оптимально) 10-40 мг х 2-3 р/д
 - Празозин
 - Доксазозин 2 мг 1 р в день
 - Бета-блокаторы (селективные β -1) **дополнительно** к альфа-адреноблокаторам, если не удастся снизить АД
 - Блокаторы кальциевых каналов

NB! Назначение монотерапии бета-адреноблокаторами абсолютно противопоказано, т.к. из-за блокирования β 2 –адренорецепторов и исчезновения их вазодилатирующего действия это может провоцировать резкое повышение АД и осложнения, приводящие к смерти !