

**Вторинні артеріальні гіпертензії:
сучасні проблеми і досягнення в галузі
діагностики, диференційної діагностики та
лікування вторинних (симптоматичних)
артеріальних гіпертензій**

Коваль С.М. - завідувач відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ “Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України”, м. Харків, д.мед. Н., професор

Вторинні (симптоматичні) артеріальні гіпертензії (АГ)- це АГ, причина яких може бути виявлена

Класифікація

1. **АГ, які обумовлені ураженням нирок та/або ниркових артерій (ренопаренхіматозні, реноваскулярні та змішані ренопаренхіматозно-реноваскулярні ураження нирок):** гломерулонефрит, діабетична нефропатія, хронічний пієлонефрит, полікістоз нирок, гідронефроз, обструктивна нефропатія, гіпоплазія нирки, ренін-продукуюча пухлина нирок, травма нирки, синдром Ліддла, синдром Гордона, стеноз ниркових артерій
2. **АГ, які обумовлені ендокринними захворюваннями:** первинний альдостеронізм, феохромоцитома, синдром Кушинга, акромегалія, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, синдром полікістозних яєчників
3. **Вторинні (симптоматичні) гемодинамічні АГ:** коарктація аорти, недостатність аортального клапана
4. **Системні васкуліти:** синдром дуги аорти, вузелковий періартеріт
5. **АГ, яка обумовлена синдромом обструктивного апное сну**
6. **АГ, які обумовлені неврологічними захворюваннями:** пухлини ЦНС, енцефаліт, травми мозку, спадкові порушення автономної регуляції
7. **АГ, які обумовлені медикаментозними, наркотичними речовинами та харчовими компонентами:** кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, препарати жіночих та чоловічих статевих гормонів, антидепресанти, еритропоетин, імуносупресанти

В даній лекції наведені найбільш розповсюджені вторинні АГ

НИРКОВІ АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ренопаренхиматозні артеріальні гіпертензії (АГ)-

це вторинні АГ, які викликані захворюваннями або ураженнями ниркової паренхіми.

Частота АГ при різних ренопаренхиматозних захворюваннях – до 70-100%.

Класифікація ниркових АГ

ЗАХВОРЮВАННЯ І УРАЖЕННЯ НИРОК, ЯКІ МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ АГ

Гломерулонефрит – имуноалергічне двохстороннє диффузне захворювання нирок з переважним ураженням клубочків і, в більшості випадків, з залученням в патологічний процес інших ниркових структур

Гломерулонефрит як прояв системних захворювань – вторинне ураження клубочкового апарата нирок при системних захворюваннях сполучної тканини, системних васкулітах, кріоглобулінемії

Діабетична нефропатія – мікросудинне ускладнення ЦД 1 і 2 типів з переважним ураженням гломерлярного апарата і тубулоінтерстиціальними порушеннями

Хронічний пієлонефрит - неспецифічне одно- або двохстороннє інфекційно-запалдье хронічне захворювання нирок з ураження ниркової лоханки, чашечки і паренхіми (інтерстицій і каналцевої апарат), а також клубочків і ниркових судин

Полікістоз нирок – вроджене системне порушення у вигляді формування множинних кист з переважним ураженням нирок, не рідко з залученням печінки, підшлункової залози, іноді , головного мозку і інших органів

Гідронефроз (обструктивна нефропатія) – повна або часткова обструкція сечовивідних шляхів-патологія нирок, яка проявляється дилатацією чашечно-лоханочного апарату нирки, яка викликана порушенням відтоку сечі з нирки

Класифікація ниркових АГ (продовження)

ЗАХВОРЮВАННЯ І УРАЖЕННЯ НИРОК, ЯКІ МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ АГ

Інтерстиціальний нефрит - неспецифічне абактеріальне запалення інтерстицію, судин і каналців, яке призводить до зниження функції нирок (переважно, тубулярної).

Ренін-продукуюча пухлина – пухлина юкта-гломерулярного апарату нирки, а також інші пухлини нирок або метастази з пухлин інших локалізацій (легені, яєчники, печінка, підшлункова залоза, саркоми и т.ін.).

Травма нирок - травматичне здавлювання ниркової паренхіми зовні гематомою, а також пухлиною або кистою.

Рак нирки - новоутворення нирки різної морфологічної структури.

Туберкульоз нирки - специфічне туберкульозне запалення структу нирки і верхніх сечовивідних шляхів.

Синдром Ліддла - рідке генетично обумовлене (аутосомно-домінативний тип спадковості) порушення функції дистальних каналців нирок, яке призводить до збільшенн реабсорбції натрію і вторинному підвищенню секреції калію.

Синдром Гордона - рідке генетично обумовлене (аутосомно-домінативний тип спадковості) порушення функції каналців нирок (порушення у тiazид-чутливій натрій-хлоридній котранспортній системі дистальних каналців нефрона).

Етіологія ниркових АГ

Гломерулонефрит – респіраторні, у тому числі, вірусні, інфекції верхніх дихальних шляхів, ангіни, переохолодження.

Гломерулонефрит як прояв системних захворювань - етіологія не відома, захворювання розглядаються як поліетиологічні, встановлені різні фактори (генетичні, гендерні, фактори зовнішнього середовища), які відіграють роль у розвитку імунних порушень, що лежать в основі цих захворювань.

Диабетична нефропатія – цукровий діабет 1 та 2 типа.

Хронічний піелонефрит – різні бактеріальні агенти.

Полікістоз нирок - різні мутації одного з двох генів, що кодують утворення протеїнів поліцистину 1 і 2, які регулюють функцію кальцієвих каналів у мембрані клітин тубулярного апарату та судин нирок, а також у ряді інших тканин.

Гідронефроз (обструктивна нефропатія) – вроджені або набуті (травми, хірургічні втручання, компресії) порушення структури сечовивідних шляхів нирок, які перешкоджають нормальному відтоку сечі.

Етіологія ниркових АГ (продовження)

Інтерстиціальний нефрит – основні групи етіологічних факторів: медикаментозні препарати, токсичні речовини хімічного та рослинного походження, інфекційні агенти, аутоімунні та неопластичні процеси.

Ренін-продукуючі пухлини – етіологія залишається не з'ясованою.

Травма нирок – здавлення ниркової паренхіми ззовні. .

Рак нирки – етіологія залишається не з'ясованою, виділяється кілька груп факторів ризику, що сприяють розвитку раку нирки.

Туберкулез нирки - мікобактерія туберкулезу.

Синдром Ліддла - мутація генів SCNN1B або SCNN1G, які кодують бета- або гамма-супутниці амilorид-чутливих натрієвих каналів епітелію тубулярного апарату нирок.

Синдром Гордона - мутація двох різних, але взаємопов'язаних генів, що кодують утворення білків, що беруть участь у регуляції натрій - хлоридної котранспортної системи дистальних каналців нефрону.

Патогенез ниркових АГ

Патогенез паренхіматозних захворювань і уражень нирок, що викликають АГ різниться в залежності від виду патології: імуноалергічний (гломерулонефрит), мікросудинний (цукровий діабет), запальний (пієлонефрит, туберкульоз), механічне здавлення ниркової тканини та її ішемізація токсичне пошкодження тубуло-інтестиція (інтерстиціальний нефрит), перевантаження натрієм та об'ємом (синдроми Ліддла, Гордона) тощо.

Патогенез ренопаренхіматозних АГ багатofакторний.

До основних механізмів відносяться:

-затримка натрію та води, накопичення натрію в судинній стінці, підвищення її чутливості до вазопресорів, периферична вазоконстрикція, підвищення екстрацелюлярного об'єму, переважно внутрішньосудинного, підвищення серцевого викиду; виражена активація РАС, яка стимулює підвищення активності симпатичної нервової системи з подальшою стимуляцією продукції цілого ряду потужних вазоконстрикторних, прозапальних, профіброгенних систем та факторів (альдостерон, ендотелін-1, прозапальні цитокіни, фактори росту (трансформуючий);

-розвиток ендотеліальної дисфункції зі зниженням продукції оксиду азоту, прогресуюче ураження паренхіми нирок зі зниженням продукції вазодилатаційних простагландинів і кінінів, що веде до ще більш вираженої вазоконстрикції, підвищення периферичного судинного опору, системного ремоделювання судин, порушення ниркової мікроцитів. прогресуванню ураження нирок.

Додатковий внесок у зниження функції нирок вносять: гіперглікемія (при цукровому діабеті), гіперліпідемія, вторинний гіперпаратиреїз, що розвивається, анемія, порушення електролітного та фосфорно-кальцієвого обміну.

Алгоритми діагностики ниркових АГ

Виділення категорій хворих з підозрою на ренопаренхіматозну АГ:

тяжка, часто резистентна, АГ с переважним підвищенням ДАТ; поступовий розвиток АГ, яка прогресує до тяжкої форми, але рідко має кризовий характер;

скарги на набряки, порушення сечовипускання, спрагу, олігурію, поліурію, ніктурію, болі в області попереку та абдомінальні болі;

анамнез хвороб нирок, інфекцій сечовивідних шляхів, обструкції сесових шляхів, гематурія, зловживання знеболюваними препаратами, сімейний анамнез захворювань нирок, особливо, полікістоза нирок;

виявлення при фізикальному обстеженні набряків, абдомінальних утворень (полікістоз нирок), позитивний симптом Пастернацького;

виявлення при лабораторних обстеженнях мікроальбумінурії, протеїн-ерітроцит-лейкоцит-ціліндр-урії, зниження СКФ;

виявлення при рентгенологічному, ультразвуковому дослідженнях, при КТ, МРТ, ПЕТ ознак змін нирок.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Тяжка, резистентна ГХ

Ендокринні вторинні АГ

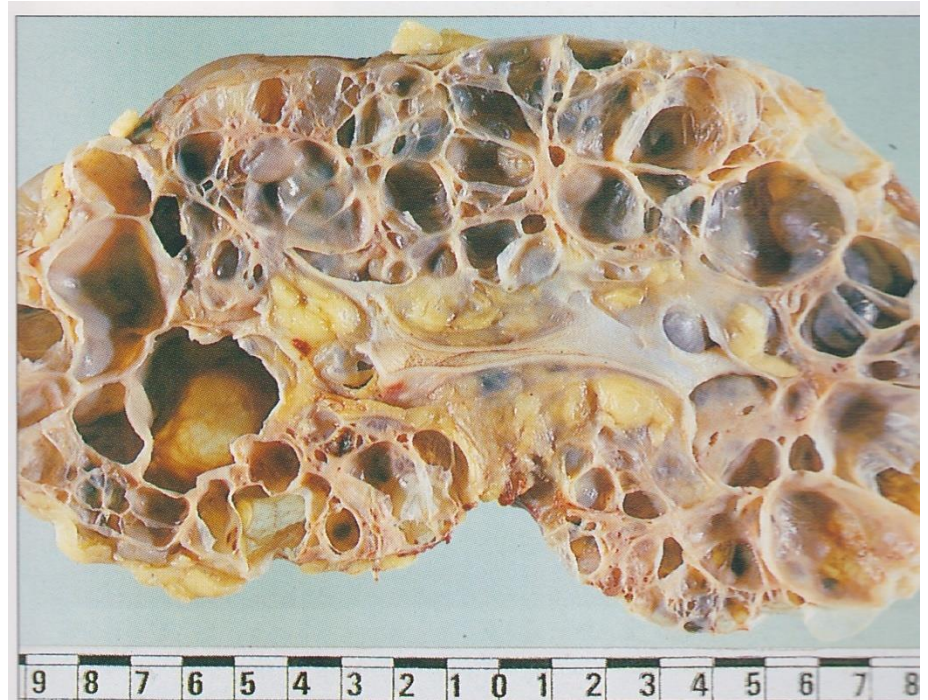
Реноваскулярна вторинна АГ

Різні ренопаренхиматозні вторинні АГ

Приклади формулювання діагнозу:

1. Хронічний гломерулонефрит, нефритичний синдром. ХХН ІІІб стадії. Вторинна (симптоматична) АГ, ІІ стадії, 3 ступеня. СН І стадії, І ФК (за NYHA). Ризик дуже високий.
2. Сечокам'яна хвороба. Вторинний хронічний пієлонефрит. ХХН ІІ стадії. Вторинна (симптоматична) АГ, ІІ стадії, 3 ступеня. СН 0 стадії. Ризик дуже високий.

Полікістоз нирки як причина вторинної (симптоматичної) ренопаренхіматозної АГ



Лікування

Гломерулонефрит. Лікування визначається морфологічною формою захворювання, особливостями ниркових та позаниркових порушень, ступенем АГ та ступенем зниження функції нирок. Лікування передбачає здійснення ренопротекції та кардіопротекції і повинно включати:

- 1) корекцію способу життя (досягнення оптимальної маси тіла, низькосольова дієта (менше 5 г/добу кухонної солі), низькобілкова дієта, фізичні вправи -30 хвилин 5 разів на тиждень (за відсутності протипоказань) , відмова від куріння);
- 2) досягнення цільового рівня АГ(Європейські рекомендації 2023);
- 3) препарати вибору -ІАПФ або БРА II, їх комбінації з діуретиками та антагоністами кальцію; за потреби можуть бути використані інші класи (препарати центральної дії); комбінація ІАПФ та БРА II не допускається; тiazидні діуретики необхідно замінювати на петлеві при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²; ІАПФ та БРА II не призначаються при ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²;
- 4) рекомендується відмова від прийому НПЗЗ;
- 5) рекомендується контроль ДЛП статинами ;
- 6) контроль анемії - оптимальний рівень гемоглобіну не більше 115 г/л (препарати заліза, еритропоез-стимулюючі препарати);
- 7) корекція порушень кальцієво-фосфорного обміну;
- 8) імуносупресивна терапія (цитостатики, глюкокортикоїди, протималарійні препарати) – за необхідності;
- 9) при розвитку термінальної ниркової недостатності – програмний гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантація нирки.

Гломерулонефрит як прояв системних захворювань. Базове лікування відповідних захворювань із застосуванням ренопротекторної та кардіопротекторної терапії, наведеної у пункті "Гломерулонефрит".

Діабетична нефропатія. Лікування-див. "Гломерулонефрит". Додатково потрібна адекватна корекція гіперглікемії з досягненням цільового рівня глікозильованого гемоглобіну < 7,0%.

Лікування (продовження 1)

Хронічний пієлонефрит. Лікування включає проведення адекватної антибактеріальної терапії під час загострення хронічного пієлонефриту. Лікування АГ - див. "Гломерулонефрит".

Полікістоз нирок. Підходи до лікування залежить від характеру клінічного перебігу. При нормальній функції нирок та відсутності АГ рекомендується спостереження з контролем АТ, рівнів креатиніну, розмірів нирок. За наявності макрогематурії – постільний режим, аналгетики, достатня гідратація з метою підтримки діурезу в межах 2-3 л/добу. При виявленні епізодів макрогематурії в анамнезі - уникати антитромботичних препаратів та травмування області живота та попереку. При виявленні сечової інфекції – антибактеріальна терапія (фторхінолони – препарати першої лінії). При термінальній стадії ХНН - діаліз та трансплантація нирки. Лікування АГ проводиться згідно з загальноприйнятими підходами при ХЗП - див. "Гломерулонефрит".

Гідронефроз (обструктивна нефропатія). Основа лікування – усунення обструкції та забезпечення дренивання нирки: 1) при гострій обструкції верхніх сечовивідних шляхів – можлива нефректомія; 2) при хронічній обструкції – стентування сечоводів; 3) при обструкції нижніх сечовивідних шляхів - катетеризація уретри або надлобкова пункція та катетеризація. За наявності сечокам'яної хвороби рекомендована літотрипсія, при аденомі передміхурової залози - специфічні оперативні та медикаментозні методи, при загостренні сечової інфекції – антибактеріальна терапія. Лікування АГ рекомендується проводити відповідно до загальноприйнятих підходів при ХЗН – див. "Гломерулонефрит".

Інтерстиціальний нефрит. Рекомендована дієта без солі і рясне пиття. При встановленій етіології усунення причини нерідко призводить до повного регресу ураження нирок. При АГ – антигіпертензивна терапія згідно з загальноприйнятими підходами при ХЗН (див. "Гломерулонефрит"). Рекомендовано призначення антиагрегантів за ознаками гіперкоагуляції. При маніфестному сечовому синдромі можливе призначення цитостатичних препаратів.

Ренін-продукуючі пухлини. Рекомендована часткова чи радикальна нефректомія (залежно від клінічної ситуації). Таке лікування призводить до нормалізації АТ або значного зниження тяжкості артеріальної гіпертензії та вираженості гіпокаліємії. При динамічному спостереженні після адекватно проведеної операції рецидивів або метастазування реніном немає.

Лікування (продовження 2)

Травма нирок. При неважкому клінічному стані рекомендована вичікувальна тактика з використанням антигіпертензивних препаратів для досягнення цільового АТ (згідно із загальноприйнятим підходом при ХЗН - див. "Гломерулонефрит"). За наявності показань - хірургічна евакуація гематоми. Рак нирки. Лікування хірургічне: нефректомія, резекція нирки, додатково за показаннями, променева терапія, імунотерапія.

Туберкульоз нирки. Рекомендовані специфічні протитуберкульозні засоби (основні та резервні) в індивідуально підібраних дозах, з урахуванням характеру та стадії процесу, тяжкості туберкульозної інтоксикації, стану хворого, стану інших органів, а також здатності протитуберкульозних препаратів порушувати функцію печінки та нирок. Рекомендовано поєднання специфічної терапії з ангіопротекторами та НПЗЗ. При порушенні відтоку сечі – катетер-стент чи нефростомія. За показаннями - нефректомія, резекція нирки, кавернектомія, кавернотомія з подальшою специфічною медикаментозною терапією та екстракорпоральною детоксикацією. Лікування АГ рекомендується проводити відповідно до загальноприйнятих підходів при ХЗН – див. "Гломерулонефрит".

Синдром Ліддла. Рекомендується обмеження вживання кухонної солі (<5 г/добу). Для зниження АТ та корекції гіпокаліємії та метаболічного алкалозу рекомендовано застосування калій-зберігаючих діуретиків (амілорид, тріамтерен). При тяжкому перебігу можлива трансплантація нирки.

Синдром Гордону. Рекомендується обмеження вживання кухонної солі (<5 г/добу). Для зниження артеріального тиску та корекції гіперкаліємії рекомендуються тiazидні діуретики, ефективність яких не знижується при тривалому багаторічному прийомі.

НИРКОВІ АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ

РЕНОВАСКУЛЯРНІ АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Реноваскулярні артеріальні гіпертензії (АГ) – це вторинні (симптоматичні) АГ, які спричинені первинним ураженням ниркових артерій.

Етіологія: атеросклеротична ураження ниркових артерій з їх стенозуванням (90%); фібромускулярна дисплазія (ФМД) (10%) (етіологія не відома (у 10% - генетична схильність); системні васкуліти (менше 2%)-системні захворювання аутоімунної природи; вроджена аномалія нирок та їх судин, механічне пошкодження та здавлення судин.

Патогенез захворювань і станів, що викликають реноваскулярну АГ різняться в залежності від конкретної патології: атеросклеротична ураження, фіброзування та/або надмірна проліферація клітин артеріальної стінки при ФМД, аутоімунне ураження судин при системних васкулітах і т. д.

Патогенез АГ: 60-80% ішемія нирок; активація ренін-ангіотензинової та симпатичної нервової систем; вторинний гіперальдостеронізм; затримка натрію та води; накопичення натрію в судинній стінці; підвищення її чутливості до вазопресорів; периферична вазоконстрикція.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Класифікація в залежності від захворювань і патологічних станів, приводящих до ураження ниркових артерій

Атеросклероз ниркових артерій

Фібромускулярна дисплазія (ФМД) ниркових артерій

Системні васкуліти (артеріїт Такаясу, вузелковий періартеріїт)

Аневризма (розшаровуюча) ниркових артерій

Ушкодження судин нирок (при травмах, літотрипсії, трансплантації нирки, опроміненні тощо).

Здавлення судин нирок ззовні (пухлинами, кістами, гематомами, при ретроперитонеальному фіброзі тощо).

Тромбоз (при антифосфоліпидному синдромі, опухолях и т.д.)

Патологічно рухливі нирки

Уроджена аномалія нирок та їх судин (гіпоплазія основних ниркових артерій)

Артеріо-венозні мальформації або фістули

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

Виділення категорій хворих на АГ з підозрою на стеноз ниркових артерій:

з тяжкою АГ; з раптовим та стійким погіршенням контролю АГ; з шумом у проекції черевної аорти та ниркових артерій; з асиметрією АТ та пульсу на руках та ногах; з дебютом АГ у віці до 30 років та старше 55 років; із погіршенням функції нирок на фоні прийому ІАФП або БРА II; зі зменшенням розмірів нирки, різницею у розмірах нирок (понад 1,5 см); з епізодами раптового набряку легень, особливо у разі зниження функції нирок, з генералізованим атеросклерозом.

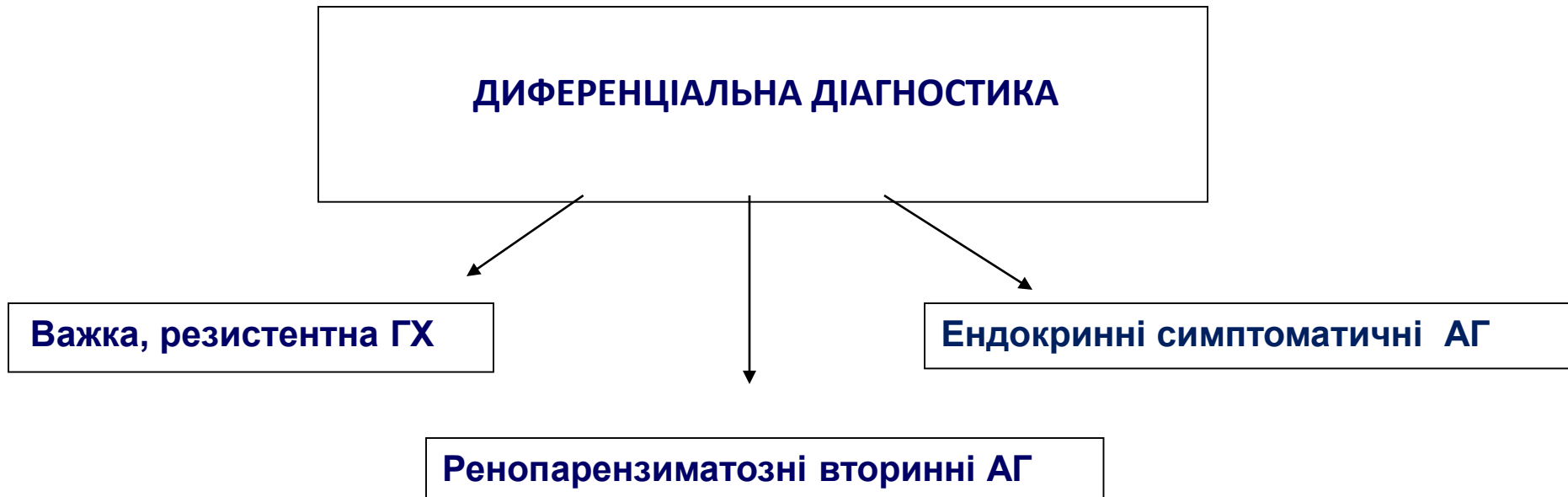
ПРОВЕДЕННЯ СКРИНІНГОВИХ МЕТОДІВ

Доплерівська ультрасонографія ниркових артерій – оцінка розмірів нирок, функціонального резерву кровотоку, розрахунок резистивного індексу.

Комп'ютерно-томографічна ангіографія (потрібна обережність з урахуванням ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії, особливо у випадках значного зниження функції нирок; за наявності кальцифікації судин результати важко інтерпретувати).

Магнітно-резонансна ангіографія (потрібна обережність у святі з нефротоксичністю гадоліній-затримуючого розмаїття при зниженні функції нирок; протипоказана при імплантованих пристроях).

Катетерна ангіографія ниркових артерій - за недостатньої інформативності перерахувань методів.



Приклад формулювання діагнозу:

Стеноз лівої ниркової артерії. Вторинна (симптоматична) АГ, II стадії, 3 ступеня.

СН I стадії, II ФК (за NYHA). Ризик дуже високий.

Лікування

АТЕРОСКЛЕРОТИЧНЕ УРАЖЕННЯ НИРКОВИХ АРТЕРІЙ

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ – показано всім хворим.

Рекомендовано: а) комбінована (багатокомпонентна) антигіпертензивна терапія: ІАПФ, БРА II, антагоністи кальцію, діуретики (Дози препаратів див. "Есенціальна АГ. Лікування"). (ІАПФ та БРА II - з обережністю: протипоказані при білатеральному ураженні ниркових артерій, при односторонньому ураженні з високим ступенем стенозу, при ураженні судин єдиної нирки, при атрофії контралатеральної нирки та при СКФ мені 30 мл/хв/м²).

б) статини в середніх та високих дозах до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ;

в) ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/добу після досягнення цільових рівнів АТ.

При курінні-відмова від цієї звички.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ. Показання для реваскуляризації (ангіопластика зі стентуванням) обмежені. Реваскуляризація – резервний метод і рекомендується при: рецидивуючій гострій серцевій недостатності, рецидивуючій нестабільній стенокардії, прогресуючому зниженні функції нирок, недостатній ефективності медикаментозної терапії або її непереносимості.

Лікування

ФІБРОМУСКУЛЯРНА ДІСПЛАЗІЯ

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ При формуванні АГ – антигіпертензивна терапія: ІАПФ, БРАІІ, антагоністи кальцію та діуретики) (Дози препаратів див. "Есенційна АГ. Лікування"). Для ІАПФ та БРА ІІ – такі ж застереження, як і при атеросклеротичній вазоренальній АГ.

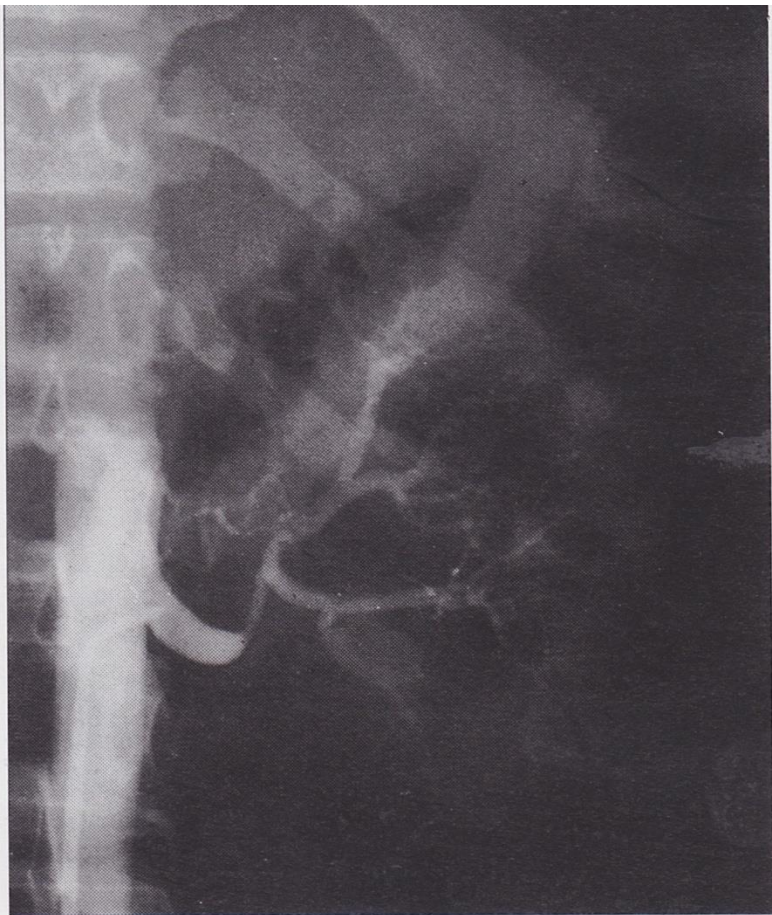
Для зниження ризику тромбозів – антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота – 75-100 мг/добу).

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

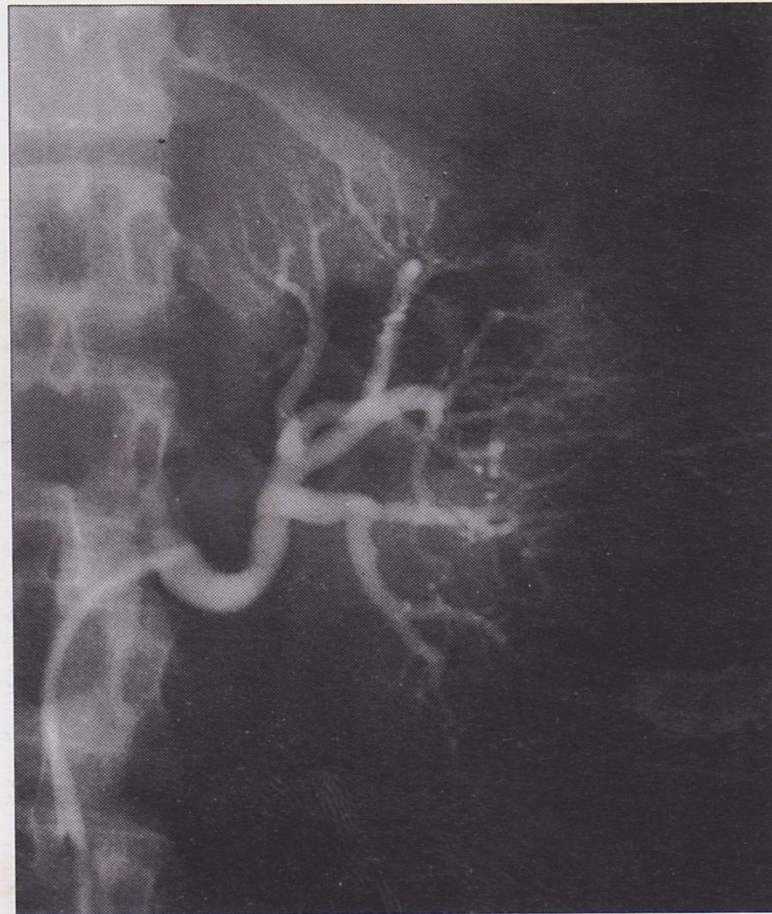
Черезшкірна балонна ангіопластика – при резистентному характері АГ, відсутності ефекту від антигіпертензивної терапії та при зниженні функції нирок.

Стентування судин – за наявності вираженого стенозу.

Виражений стеноз правої ниркової артерії(фібромускулярна дисплазія ниркової артерії), який призвів до розвитку тяжкої реноваскулярної АГ у молодій жінки



Артеріограма ниркових артерій до лікування



Артеріограма ниркових артерій після балонної ангіопластики-відновлення кровотоку

ЕНДОКРИННІ АРТЕРІАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Первинний альдостеронізм

Первинний альдостеронізм (ПА) (синдром Кона) - це клінічний синдром, зумовлений підвищенням продукції альдостерону в корі надниркових залоз.

Етіологія. ПА викликається пухлинними або гіперпластичними процесами в клубочковій (або дуже рідко в пучковій) зонах кори надниркових залоз (див. Класифікацію).

Патогенез. Ключова роль – гіперпродукція альдостерону. Альдостерон призводить до затримки натрію, пригнічення синтезу реніну, збільшення ОЦК, накопичення натрію в судинній стінці, підвищення судинного опору та артеріальну гіпертензію. Альдостерон також викликає пошкодження нейро-м'язової провідності та збудливості, виявляє прозапальну, профіброгенну, прооксидантну, проаритмогенну дію, викликає ураження нирок (запаленням та склерозом інтерстицію).

Первинний альдостеронізм- КЛАСИФІКАЦІЯ

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА ЕТІОЛОГІЄЮ:

Альдостеронпродукуюча аденома надниркових залоз (синдром Кона)

Альдостеронпродукуюча карцинома надниркових залоз

Ідіопатичний гіперальдостеронізм (двостороння /одностороння гіперплазія клубочкової зони кори надниркових залоз)

Сімейний гіперальдостеронізм:

1-го типу (спричинений дефектом гена 18-гідроксилази, пригнічується глюкокортикоїдами)

2-го типу (не пригнічується глюкокортикоїдами)

Альдостерон-ектопічний синдром при екстра-адреналової локалізації альдостерон-продукуючої пухлини: у щитовидній залозі, яєчниках, кишечнику

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

1. Виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком ПА: з резистентною АГ

2. Лабораторна діагностика: біохімічне дослідження крові: виявлення гіпокаліємії (<3,5 ммоль/л), порушення толерантності до глюкози; аналіз сечі за Зимницьким: поліурія, ніктурія, гіпо-ізо-стенурія; визначення калію в добовій сечі : екскреція >30 ммоль на добу; визначення рівню альдостерону (підвищений) і активності реніну плазми (знижена) (визначення альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), який є найточнішим тестом первинного скринінгу ПА (лабораторний скринінг у варіанті «маршової проби»): за наявності ПА - АРС більше 25 (20-30) (при вимірі альдостерону в нг/мл і реніну в нг/мл/годину) і більше 50 (при вимірі альдостерону в нг/дл, а реніну в нг/мл); при позитивному результаті АРС рекомендується проведення одного з підтверджуючих тестів та тестів для диференціальної діагностики типу ПА та вторинного гіперальдостеронізму (ВГА).

3. Інструментальна діагностика для уточнення типу ПА:

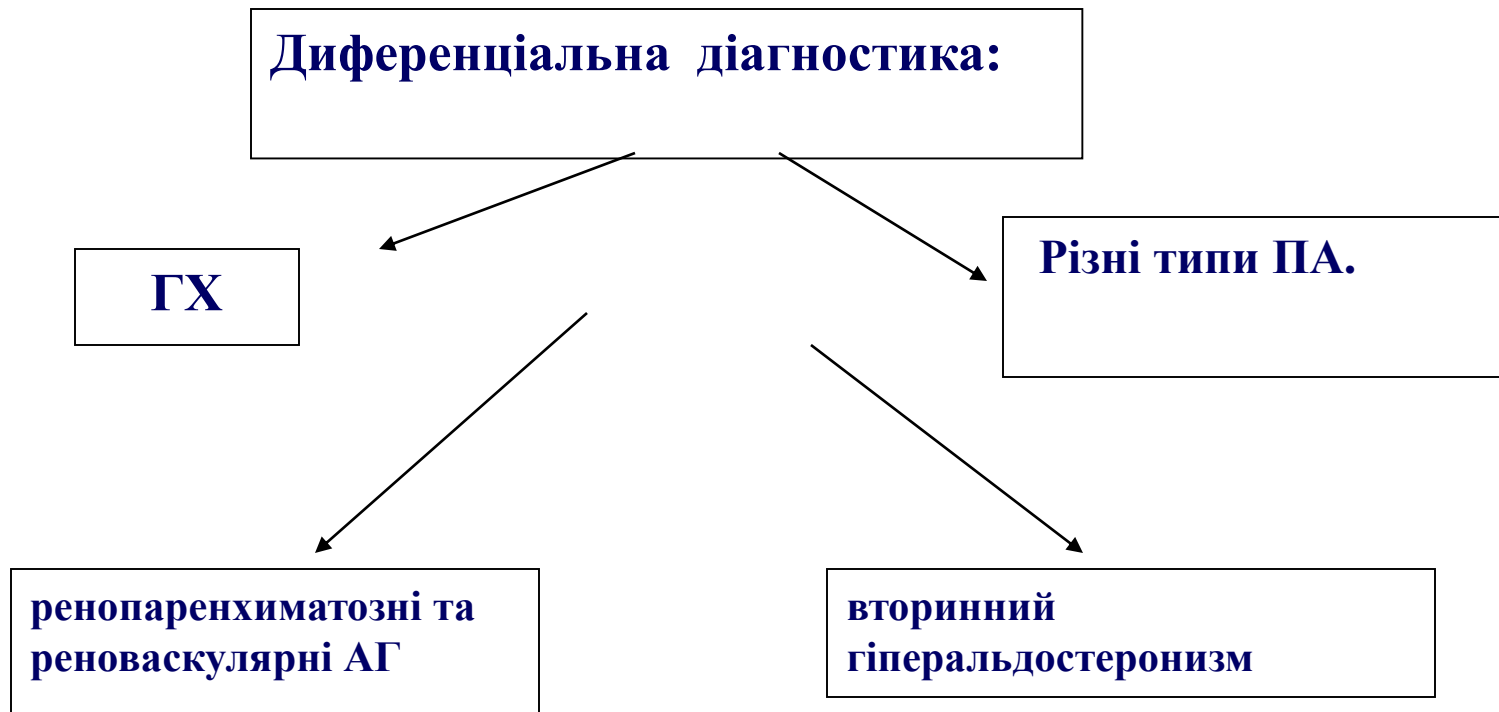
УЗД надниркових залоз, для більш точної діагностики-КТ із внутрішньовенним контрастуванням

4. Підтверджуючі випробування.

А. Внутрішньовенне введення хлориду натрію: висока ймовірність ПА-рівень альдостерону більше 10 нг/дл, ПА мало ймовірний – при рівні альдостерону менше 5 нг/дл.

Б. Супресивний тест із флудрокортизоном. У нормі альдостерон знижується більш ніж 30%. При ПА рівень альдостерону залишається підвищеним та зберігається супресія реніну. При ідіопатичному гіперальдостеронізмі на відміну від альдостеронпродукуючої аденоми концентрація альдостерону після прийому флудрокортизону дещо знижується. При ВГА на відміну ПА концентрація альдостерону після прийому флудрокортизона значно знижується.

5. Передопераційне обстеження. Для вирішення питання про обсяг операції проводиться визначення концентрації альдостерону в крові, яка відтікає від надниркових залоз (ангіографічна процедура – флебографія з селективним забором крові з надниркових вен).

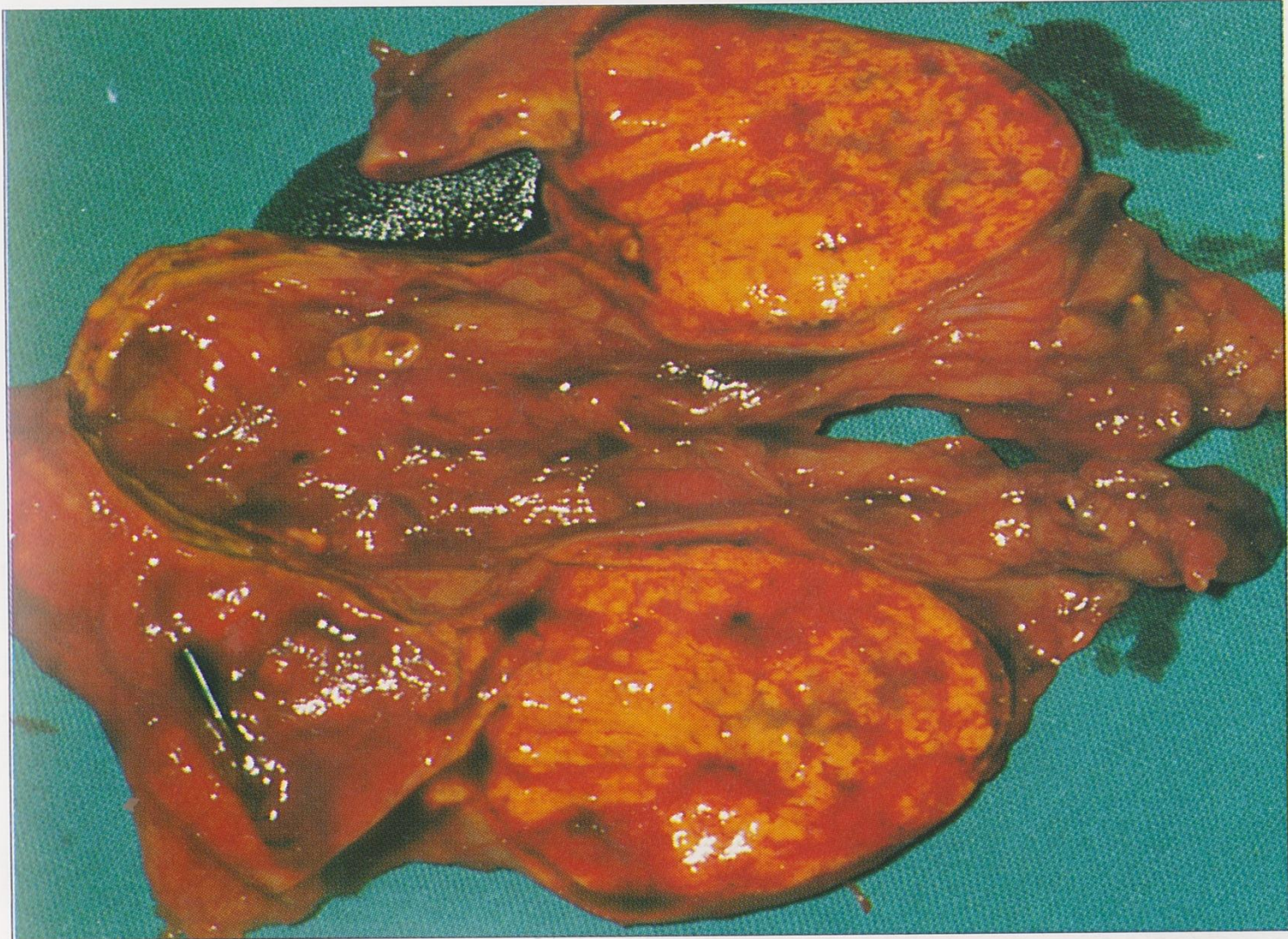


Приклад формулювання діагнозу:

Первинний альдостеронізм. Альдостеронпродукуюча аденома лівого наднирника. Вторинна (симптоматична) АГ II стадії, 3 ступеня. СН із збереженою фракцією викиду I стадії, II функціональний клас (по NYHA). Загальний ризик дуже високий.

Первинний альдостеронізм. Ідіопатичний гіперальдостеронізм. Вторинна (симптоматична) АГ II стадії, 2 ступені. СН Про стадію. Загальний високий ризик.

Типова золотисто-жовта аденома наднирника, яка викликає первинний альдостеронізм (препарат, G.A. MacGregor (2005))



ЛІКУВАННЯ

Хірургічне лікування-лапароскопічна адреналектомія показана при односторонньому процесі (альдостеронпродукуюча аденома або одностороння гіперплазія). Предопераційна підготовка: спіронолактон-1-2 міс. До стабілізації АТ і рівню калія в крові.

У післяопераційний період проводиться визначення рівнів альдостерону та активного реніну в крові. Припиняється прийом препаратів калію, спіронолактону, зменшуються (під контролем артеріального тиску) дози антигіпертензивних препаратів. При розвитку транзиторного гіпоальдостеронізму-досолювання їжі або невисокі дози мінералокортикоїдів (флюдокортизон - 0,05-0,1 мг на добу).

Медикаментозне лікування при білатеральному ураженні та при відмові пацієнта від операції. Призначаються антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Препарат вибору – спіронолактон. Початкова доза – 25 мг (12,5 мг). Титрування проводиться кожні 2 тижні під контролем АТ та рівня калію в крові. Максимальна доза– 200 мг на добу. Альтернатива спіронолактону – еплеренон. Однак лікування еплереном рекомендується проводити насамперед у випадках розвитку побічних ефектів спіронолактону, які позникаю приблизно у 7% хворих при дозі 50 мг на добу та у 52% при дозі вище 150 мг на добу. Початкова доза еплеренону -25 мг на добу. При недостатньому зниженні АТ рекомендуються інші антигіпертензивні препарати: ІАПФ, БРА II, тiazидні діуретики,антагоністи кальцію, бета-блокатори (Дози див. «Есенціальна АТ. Лікування»).

При гіперальдостеронізмі, який пригнічується глюкокортикоїдами - невисокі дози преднізолону (7,5-15 мг на добу) або дексаметазону (0,75-0,15 мг надобу).

Феохромоцитома

Феохромоцитома - нейроендокринна пухлина з адреналових хромафінних клітин надниркових залоз. Виділяються подібні до феохромоцитом пухлини: надниркова парагангліома, позанаднирковозалозні симпатичні та парасимпатичні парагангліоми.

Етіологія. Феохромоцитоми можуть виникати спорадично або у складі спадково обумовлених синдромів (множинна ендокринна неоплазія (МЕН) типу МЕН-2А або МЕН-2В, нейрофіброматоз типу 1 (НФ 1), синдром Хіппель-Ліндау (СХЛ)).

Патогенез обумовлений гіперкатехоламінемією та її ушкоджуючими ефектами на серцево-судинну систему: вазоконстрикція, кардіотоксична дія. Значними є прискорення глікогенолізу у печінці та зменшення синтезу інсуліну, що веде до вторинного цукрового діабету.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Класифікаційний критерій	Форма	Варіант та особливості
Локалізація	Надниркова (90%)	Двостороння (10-15%)- синхронна чи метахронна
	Вненадниркова (10%)	Одностороння
		Паравертебральні симпатичні ганглії
		Внутри- і внеорганні скупчення хромафінної тканини
	Хемодектоми (glomus carotis, внутрішнє вухо)	
Етіологія	Спорадична форма (70-75%)	---
	Сімейная форма (25-30%)	Синдром МЭН 2а и 2б типу
		SDH-синдром
		Хвороба фон Хіппеля-Ліндау
	Хвороба Реклінгхаузена (нейрофіброматоз I типу)	
Клінічний перебіг	Безсимптомна форма	--
	Симптоматична АГ	Пароксизмальна форма
		Персистуюча форма
		Змішана форма
	Атипічная форма	Гіпотонічна форма
Поєднання гіперкортицизмом		

КЛАСИФІКАЦІЯ (продовження 1)

Класифікаційний критерий	Форма	Варіанти та особливості
Тяжкість стану	Тяжкий перебіг	Ускладнення з боку серцево-судинної, цереброваскулярної та азотвидільувальної систем, тяжкий цукровий діабет
	Середньої тяжкості	Часті кризи, відсутність ускладнень патогенетично зв'язаних с феохромоцитомой
	Легкий перебіг	Рідкі кризи або безсимптомна форма
Морфологічна будова	Доброякісна	Трабекулярний тип
		Альвеолярний тип
		Дискомплексований тип
		Змішаний тип
	Злоякісна (феохромобластома)(5%)	Поліморфізм, атіпія, капсулярна та судинна інвазія-зустрічається до 65%
	Метастазування, інвазія в тканини - до 5%	
	Мультицентрична	--

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

1. Виділення осіб із підозрою на феохромоцитому:

з пароксизмальною, швидко прогресуючою або резистентною АГ;
з неадекватною реакцією на антигіпертензивні препарати;
зі скаргами на постуральні реакції (гіпотензія, тахікардія);
з наявністю феохромоцитом у сім'ї;
з інциденталомой.

2. Лабораторна діагностика.

2.1. Визначення рівнів продуктів деградації катехоламінів у плазмі крові та/або у сечі – ключовий метод діагностики. Визначаються рівні метанефрину та норметанефрину. Чотириразове перевищення верхньої норми метанефринів – майже 100% ймовірність наявності феохромоцитом.

2.2. Тест із клонідином. За відсутності феохромоцитом рівні норадреналіну та адреналіну в крові після прийому клонідину знижуються порівняно з вихідними. За наявності феохромоцитом зниження немає.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ (продовження)

3. Інструментальна топічна діагностика.

3.1. УЗІ надниркових залоз

3.2. КТ/МРТ черевної порожнини – метод першого вибору. У дітей, вагітних, жінок, які годують груддю, рекомендується МРТ. При підозрі на екстраабдомінальне розташування пухлини рекомендується МРТ-сканування всього тіла.

3.3. Для діагностики феохромоцитом та парагангліом - сцинтиграфія з I 131-метайодбензилгуанедіном. Метод здатний виявляти новоутворення, які не виявлено за допомогою КТ та МРТ.

3.4. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з використанням наборів мічених лігандів. Найбільша чутливість та специфічність даного методу спостерігається при його поєднанні з КТ (ПЕТ/КТ). Рекомендується у випадках, коли КТ, МРТ та сцинтиграфія не виявили пухлини або метастази.

3.5. Трансфеморальна ангіографія

4. Визначення генетичних маркерів: мутація RET-онкогена, VLN-гена хромосоми 3, D/B-субодиниці гена сукцинатдегідрогенази

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА:

- ГХ або вторинна АГ (кризова, швидко прогресуюча, резистентна)**
- інциденталома**
- симпато-адреналові пароксизми**

Приклад формулювання діагнозу.

Феохромоцитома правого наднирника. Вторинна (симптоматична) АГ, II стадии, 3 степени.

Неускладнений гіпертензивний криз (дата).

СН I стадії, II функціональний клас (за NYHA). Ризик дуже високий.

Феохромоцитома як причина вторинної (симптоматичної) ендокоринної АГ



Феохромоцитома
лівого наднирника
(фронтальний зріз)



Феохромоцитома
лівого наднирника
(сагітальний зріз)

ЛІКУВАННЯ

Хірургічне лікування рекомендовано всім хворим-ендоскопічне видалення пухлини.

При феохромоцитомі у вагітних видалення пухлини оптимально проводити в перший-другий триместр вагітності або під час кесаревого розтину у разі доношування плода.

Лікування гіпертензії в передопераційний період:

-альфа-1-адреноблокатори (празозин, доксазозин); альфа-і бета-адреноблокатори (лабеталол, карведілол); кардоселективні бета – блокатори (тільки в поєднанні з альфа-1-адреноблокаторами); альфа- метилпаратирозин (метирозин, демсера) -1-4 г на добу (препарат вибору при лікуванні метастазів феохромобластоми).

Лікування гіпертензивних кризів: введення антгіпертензивних препаратів під контролем АТ(натрію нітропрусид-1-1,5 мкг/кг/хв в/в крапельно; фентоламін-2-5 мг в/в струминно кожні 5 хв до стабілізації АТ). З метою усунення тахікардії-пропранолол-1-2 мг в/в струминно кожні 5-10 хв (макс.-10 мг).

Синдром гіперкортицизму (Синдром Кушинга)

Синдром гіперкортицизму (Синдром Кушинга) – група захворювань та симптомів, що виникають внаслідок тривалого впливу на тканини надлишкових концентрацій глюкокортикоїдів.

Етіологія: екзогенний глюкокортицизм (прийом синтетичних глюкокортикоїдів, алкоголізм, захворювання печінки, ожиріння та метаболічний синдром); пухлини гіпофізарного і негіпофізарного походження, надмірно продукуючі кортиколиберин та/або АКТГ (дрібноклітинний рак легень, пухлини підшлункової залози і т.д.), пухлини надниркових залоз, гіперплазія гіпофіза та надниркових залоз.

Патогенез. Ключовий механізм - ушкоджуюча дія високих рівнів глюкокортикоїдів на: серцево-судинну, гіпоталамо-гіпофізарну та нервову системи, нирки, білковий обмін та сполучну тканину, жировий та вуглеводний обмін, мінеральний обмін, імунну систему та психо-емоційну сферу.

КЛАСИФІКАЦІЯ

1. Ендогений гіперкортицизм

1.1. АКТГ-залежний гіперкортицизм

1.1.1. Хвороба Іценко-Кушинга

1.1.2. АКТГ-ектопований синдром

1.2. АКТГ-незалежний гіперкортицизм

1.2.1. Кортикостерома (кортикобластома)

1.2.2. Макронодулярна гіперплазія кори наднирників

1.2.3. Мікронодулярна гіперплазія кори наднирників (синдром Карней)

2. Екзогенний гіперкортицизм (медикаментозний або ятрогенний)

3. Функціональний гіперкортицизм

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

1. Врахування даних анамнезу, що вказують на ймовірність синдрому: використання глюкокортикоїдів у будь-якій формі (в т.ч., у відбілюючих кремах, фітозборах тощо).
2. Виявлення хворих з підозрою на наявність синдрому:
 - з ознаками синдрому Кушинга (плетора, луноподібна особа, стрії, проксимальна міопатія);
 - з нехарактерними для віку захворюваннями (остеопороз, АГ, цукровий діабет 2 типу);
 - у дітей із затримкою росту та надмірною масою тіла

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ (продовження 1)

3. Проведення первинного скринінгу. Для виявлення гіперкортицизму рекомендується проведення одного із 4-х тестів з використанням лабораторних методів діагностики:

3.1. Дексаметазоновий тест-короткий (нічний). У здорових після призначення дексаметазону (центрального блокатора секреції АКТГ) рівень кортизолу у крові знижується до 50 нмоль/л та менше. При хворобі (синдромі) Кушингу зниження не відбувається.

3.2. Дворазове визначення рівня вільного кортизолу у добовій порції сечі. При синдромі гіперкортицизму – підвищення рівня вільного кортизолу у сечі.

3.3. Дворазове визначення рівня пізнього вечірнього кортизолу в слині. При синдромі гіперкортицизму - підвищення рівня кортизолу вище за верхню межу норми -4 нмоль/л.

3.4. Тривалий дексаметазоновий тест. При хворобі Кушінга після прийому великих доз дексаметазону рівень кортизолу в крові знижується на 50% і більше від вихідного. При ектопічному АКТГ-синдромі та ендогенному гіперкортицизмі наднирникового генезу зниження рівня кортизолу в крові не виявляється.

4. Інструментальна топічна діагностика: - спіральна мультидетекторна КТ надниркових залоз з внутрішньовенним контрастуванням - для візуалізації надниркових залоз, - високоенергетична МРТ з внутрішньовенним контрастуванням - для візуалізації гіпофіза, - сцинтиграфія або ПЕТ -для виявлення ектопічної АКТГ-продукуючої пухлини.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ (продовження 2)

5. Виділення категорій хворих, які потребують обстеження в ендокринологічних установах: зі збільшенням розмірів надниркових залоз, з аномальними результатами вищевказаних тестів, з нормальними результатами тестів при підозрі на гіперкортицизм або при появі з часом додаткових ознак гіперкортицизму, зі спадковими захворюваннями, які пов'язані з високим ризиком розвитку синдрому Кушинга (комплекс Карні, множинна ендокринна неоплазія-1 (синдром МЕН 1 типу).

6. Другий (поглиблений) етап підтвердження діагнозу синдрому Кушинга. У разі гіперкортицизму діагноз підтверджується повтореннями тестів першої лінії: визначення рівня кортизолу крові вночі; комбінований дексаметазон-кортикотропін-релізінг гормон тест(для диференційної діагностики синдрому Кушинга і функціонального гіперкортицизму; визначення кортизолу в добові сечі або слині перед сном-діагностика інтерметуючого синдрому Кушинга (наявність клінічних ознак на тлі нормальних лабораторних тестів або навіть при минушому дефіциті кортизолу).

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА:

- **різні форми синдрому гіперкортицизму**
- **ГХ стабільного та резистентного характеру**
- **Неврологічні захворювання з м'язовою атрофією**
- **цукровий діабет 2 типу**
- **остеопороз**
- **ожиріння**

Приклад формулювання діагнозу.

Кортикостерома правого наднирника. Синдром гіперкортицизму середньо-тяжкої форми.

Вторинна (симптоматична) АГ II стадії, 3 ступеня.

СН зі збереженою ФВ, I стадии, I функціонального класу (за NYHA).

Стероїдний цукровий діабет, інсулінонезалежний, середнього ступеня важкості, декомпенсація. Стероїдний остеопороз.

Зовнішній вигляд пацієнтів з синдромом Кушинга



Рис.1. Округле червоне обличчя з наявністю вугрів на шкірі у пацієнтки з синдромом Кушинга

Рис.2 . Ожиріння з пурпурними лінійними розтяжками (стріями) на животі у пацієнта з синдромом Кушинга



ЛІКУВАННЯ

Ендогенний АКТГ-залежний гіперкортицизм.

Хвороба Іценко-Кушинга: нейрохірургічна аденомектомія, радіохірургічне лікування або пасиреотид: медикаментозна терапія інгібіторами надниркового стероїдогенезу або міфепристоном (для зменшення симптомів та підготовки до хірургічного або променевого лікування); симптоматичне лікування: антигіпертензивна, остеотропна терапія; при тяжкому перебігу хвороби Іценко-Кушинга - двостороння адреналектомія.

АКТГ-ектопований синдром: видалення новоутворення, яке продукує кортиколіберин та/або АКТГ; за неможливості-двостороння адреналектомія; медикаментозна терапія інгібіторами надниркового стероїдогенезу або міфепристоном (в період передопераційної підготовки); симптоматичне лікування для зменшення вираженості симптомів гіперкортицизму (антигіпертензивна, остеотропна терапія).

ЛІКУВАННЯ (продовження)

Ендогенний АКТГ-незалежний гіперткортицизм.

Кортикостерома: адреналектомія з пухлиною; симптоматичне лікування для зменшення вираженості симптомів гіперкортицизму.

Макронодулярна гіперплазія кори наднирників: медикаментозна блокада ектопованих рецепторів (рецепторів до гастроінтестинального пептиду - за допомогою октреотиду; рецепторів до ЛГ- за допомогою антагоністів люліберина; бета-адренорецепторів – за допомогою бета-блокаторів); одностороння або двостороння адреналектомія.

Мікронодулярна гіперплазія наднирників (синдром Карні): одн-або-двостороння адреналектомія.

Екзогенний (медикаментозний або ятрогенний) гіперкортицизм: зменшення дози або припинення прийому глюкокортикоїдів (якщо можливо); симптоматичне лікування для зменшення вираженості симптомів гіперкортицизму.

Функціональний гіперкортицизм (псевдокушингоїдний стан): лікування основного захворювання, яке призвело до розвитку симптомів гіперкортицизму.

Дякую за увагу !