Реферат по теме:

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

**План**

ВВЕДЕНИЕ

1. Надпочечники. Краткие сведения

2. Мозговой слой надпочечников

2.1 Биосинтез, метаболизм и инактивация катехоламинов

2.2 Механизм действия и физиологические эффекты катехоламинов

3. Феохромоцитома

3.1 Клиническая картина

3.2 Лабораторные исследования и диагностика

3.3 Лечение

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Эндокринная система является важным звеном нервно-гуморальной регуляции, поэтому малейшие нарушения в гормональном статусе организма нередко приводят к значительным сбоям в работе других системах (дыхательной, сердечно-сосудистой, выделительной, репродуктивной и др.). Именно патологические симптомы со стороны других систем зачастую указывают на нарушения функций эндокринных желёз. В свою очередь многие заболевания внутренних органов вызывают изменения эндокринного аппарата.

**1. Надпочечники. Краткие сведения**

Надпочечник – парный орган, коричневатого цвета, покрытый капсулой, лежит в забрюшинной клетчатке над верхним концом соответствующей почки. Он состоит из двух слоёв: коркового (90%), содержащего липоидные зёрнышки и мозгового (10%), состоящего из хромаффинных элементов. Корковый слой происходит из первичной кишки, а мозговой – из первичного нервного гребешка. Соответственно своему строению сочетает в себе функции двух желёз. Мозговое вещество, выделяет в кровь допамин, адреналин и норадреналин, а корковый – минералокортикоиды (клубочковая зона), главным представителем которых является альдостерон, глюкокортикоиды и надпочечниковые андрогены (пучковая и сетчатая зоны).

Совместному действию обеих частей надпочечника способствует общее кровоснабжение и иннервация. В частности, расслабление сфинктеров, имеющихся в надпочечниковых венах, приводит к одновременному поступлению в общую циркуляцию как медуллярных, так и кортикальных гормонов.

**2. МОЗГОВОЙ СЛОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Мозговой слой надпочечников, в следствии своего происхождения, является высоко специализированной частью симпатической нервной системы.

Мозговой слой состоит из больших цилиндрической формы хромафинных клеток – феохромоцитов, которые группируются вокруг сосудов. Феохромоциты в основном окружены капиллярами, которые распространяются из коркового слоя и в них содержится кортизол, который стимулирует выделение адреналина.

**2.1 Биосинтез, метаболизм и инактивация катехоламинов**

Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозина путём ряда превращений.

Синтез катехоламинов регулируется количеством энзима декарбоксилазы. При увеличении образования допамина декарбоксилаза тормозит активность тирозингидроксилазы и синтез катехоламинов уменьшается.

В запасных гранулах хромафинных клеток содержится около 6 мг катехоламинов. Из них 85% составляет адреналин. Высокая концентрация адреналина поддерживается активным процессом, в котором участвуют мембраны гранул, внутригранулярный запасной комплекс АТФ, кальций и специфически белок хромогранин А.

Секрецию катехоламинов стимулирует ацетилхолин, который поступает из преганглионарных симпатических нервов. Из клеток адреналин и норадреналин выделяются в сыворотку крови путём экзоцитоза.

Метаболизм и инактивация, поступающих в кровь катехоламинов происходит в печени и почках. Главными энзимами, катализирующими деаминацию являются катехол-О-метилтрансфераза и моноаминоксидаза (МАО). Адреналин и норадреналин деаминируются до метанефринов, 4-гидрокси-3-мандальной и ванилилмандальной-3 кислот. Конечным продуктом допамина является гомованильная кислота.

**2.2 Механизм действия и физиологические эффекты катехоламинов**

Катехоламины оказывают регулирующее влияние на функцию практически всех органов и систем. Существенную роль, благодаря своим эффектам, катехоламины играют в адаптации к стрессу.

Эффекты осуществляются путём связывания со специфическими адренорецепторами (α-адренорецепторы, β-адренорецепторы, допаминергические рецепторы). В зависимости от типа рецепторов эффект на функцию отдельных органов может быть либо стимулирующий, либо тормозящий.

Эффекты катехоламинов:

|  |  |
| --- | --- |
| Сосуды Сердце МетаболизмЭндокринные железыГладкая мускулатура  | ВазоконстрикцияУвеличение силы сокращения миокарда, частоты сердечных сокращений, ускорение проведения импульсов, увеличение венозного возврата Увеличение основного обмена, адаптивный термогенез, стимуляция гликогенолиза, липолиза, повышение уровня глюкозы, жирных кислот и молочной кислоты и др.Стимуляция секреции ренина и глюкагона, регуляция секреции инсулина Дилатация, релаксация, стимуляция сфинктеров |

**3. Феохромоцитома**

Феохромоцитома – опухоль, которая развивается из хромафинных клеток мозгового слоя надпочечников. Она обладает способностью секретировать в кровь избыточное количество адреналина и норадреналина. В очень редких случаях феохромоцитома может синтезировать и секретировать только допамин. Свыше 95% феохромоцитом находятся в брюшной полости, и 90% из них локализуются в мозговом слое надпочечников (80% в одном и 10% в обоих). В 10% случаев феохромоцитома имеет вненадпочечниковую локализацию: в стенке мочевого пузыря и органе Цукеркандла.

Феохромоцитома относится к редким заболеваниям и среди больных артериальной гипертензией встречается в 0,1% случаев. Она может возникнуть в любом возрасте, но чаще от 30 до 50 лет, с одинаковой частотой у обоих полов. Хотя феохромоцитома встречается редко, она представляет серьезную проблему в своевременном ее выявлении. Недиагностированная феохромоцитома может быть опасной для жизни и привести к смерти больного, особенно в случаях тяжелого течения болезни и ее осложнений, а также во время оперативных вмешательств, острых болезней и у беременных во время родов. В 50% случаев феохромоцитома диагностируется лишь посмертно.

Размеры феохромоцитомы варьируют от 1 г до 3 кг. Однако большинство из них небольших размеров, весом не более 100 г и в диаметре до 10 см. Вненадпочечниковые опухоли значительно меньших размеров. Их вес обычно не превышает 40 г, а диаметр не более 5 см. Злокачественная феохромоцитома встречается редко (не более 10% случаев). Гистологически она мало отличается от доброкачественной, и злокачественность опухоли устанавливается либо во время операции, по наличию инвазии окружающих структур, либо при появлении метастазов, либо на аутопсии. У 5% больных феохромоцитома имеет семейный характер. В этих случаях она нередко двусторонняя и может иметь и вненадпочечниковую локализацию.

Считают, что в основе семейной феохромоцитомы лежит врожденный дефект в развитии первичного нервного гребешка, предысточника хромофинных клеток. Этот дефект может быть в комбинации с другими опухолями эндокринных желез, так называемой множественной эндокринной неоплазмы (МЭН) тип 2а и 2б. МЭН тип 2а (синдром Сиппла) включает феохромоцитому, медуллярный рак щитовидной железы и гиперплазию паращитовидных желез. МЭН тип 2б включает феохромоцитому, множественные нейромы слизистых оболочек, медуллярный рак щитовидной железы и марфаноидный хабитус.

**3.1 Клиническая картина**

Клинические проявления феохромоцитомы являются следствием избыточной секреции катехоламинов и их избыточной стимуляции α- и β-адренорецепторов, которые широко распространены в организме. Избыточный синтез катехоламинов клетками феохромоцитомы связан с повышением активности в них энзима тирозингидроксилазы, которая, в отличие от нормы, в должной мере не тормозится допамином и норадреналином в процессе их увеличенного синтеза.

Клинические синдромы, развивающиеся при феохромацитоме:

1. Гипертензивный
2. Нервно-психический
3. Нервно-вегетативный
4. Эндокринно-обменный
5. Желудочно-кишечный
6. Гематологический
7. Кардиальный

По течению болезни, в зависимости от характера секреции катехоламинов, выделяют постоянную, или перманентную, форму и пароксизмальную форму феохромоцитомы. У 60% больных феохромоцитома постоянно секретирует избыточное количество катехоламинов, болезнь имеет хронический характер и относится к перманентной форме, на фоне которой могут возникать кризы в виде внезапного нарастания всех симптомов болезни. У 40% больных болезнь носит приступообразный, пароксизмальный характер. В межприступный период, если не произошло осложнений пароксизма, состояние больного удовлетворительное и все клинические и лабораторные показатели не отличаются от нормальных. Как при хронической постоянной форме, так и при пароксизмальной форме, кризы могут возникать спонтанно и могут быть спровоцированы пальпацией живота в области опухоли, резкими движениями, курением, приемом пищи. При локализации феохромоцитомы в мочевом пузыре кризы нередко возникают во время мочеиспускания. Криз может быть вызван целым рядом лекарств, в частности ганглиоблокаторами, гуанитидином, гистамином, глюкагоном, опиоидами, трициклическими антидепрессантами. Клинические проявления феохромоцитомы зависят от степени ее функциональной активности и могут варьировать от минимальных до ярко выраженных с развитием тяжелых осложнений. Они являются следствием гипертензии, гиперметаболизма, повышения активности симпатоадреналовой системы и гипергликемии.

*Постоянная форма феохромоцитомы*. Хроническое течение болезни обусловлено персистирующей, постоянной гиперсекрецией опухолью адреналина и норадреналина.

Клинические проявления. Наиболее характерный синдром феохромоцитомы включает в себя артериальную гипертензию, головные боли, потливость, тахикардию, снижение массы тела, запоры, гиперметаболизм и гипергликемию. Артериальное давление постоянно высокое и резистентное к лечению обычными гипотензивными препаратами. Больные жалуются на упорные головные боли, чувство тяжести в голове, мелькание мушек перед глазами. Тахикардия, в разной степени выраженности, - постоянный симптом. Больных могут беспокоить боли в области сердца в виде классической стенокардии напряжения и при отсутствии атеросклероза коронарных артерий. Это связано со значительным увеличением потребности миокарда в кислороде под влиянием избытка катехоламинов, особенно при физических нагрузках. В результате возникает несоответствие между возможностью и потребностью миокарда в кислороде, из-за невозможности даже нормальных коронарных артерий обеспечить миокард в нужном количестве кислородом. В этих условиях нередко образуются мелкоочаговые некрозы миокарда с последующим фиброзом и развитием сердечной недостаточности.

При длительно текущей феохромоцитоме может развиться катехоламиновая кардиопатия, как гипертрофическая, таки дилатационная. Нередко имеет место нарушение ритма сердца: желудочковая экстрасистолия (единичная, частая, политопная), мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Последняя может быть очень кратковременной, спонтанно проходящей, но может заканчиваться смертью. Частым симптомом являются головокружения, вплоть до обморочного состояния при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное. Это следствие ортостатической гипотонии и уменьшения притока крови к мозгу. Характерная для феохромоцитом ортостатическая гипотензия является следствием нарушения перераспределения объема циркулирующей крови в ортостазе и снижения чувствительности барорецепторов в сосудистой стенке.

Гиперметаболизм проявляется снижением толерантности к теплу, потливостью, снижением массы тела. Больных беспокоят запоры из-за релаксации кишечника, которые могут привести к образованию каловых камней и перфорации кишки. Типичным для феохромацитомы является нарушение толерантности к глюкозе или диабет, как следствие увеличения глюконеогенеза и торможения секреции инсулина избытком адреналина.

Больные имеют сниженную массу тела, кожа влажная, бледная, холодная, особенно кисти и стопы, может быть тремор пальцев рук, век, языка, чувство внутренней дрожи. Характерна тахикардия. Верхушечный толчок легко пальпируется и усилен. Тоны сердца громкие, акцент второго тона на аорте, нередко вышеописанные нарушения ритма. При развитии сердечной недостаточности увеличиваются размеры сердца, тоны приглушены, трехтактный ритм. Появляется дующий систолический шум в области верхушки сердца, над проекцией трехстворчатого клапана, из-за дилатации полостей сердца и относительной недостаточности двустворчатого и трехстворчатого клапанов и все субъективные и объективные проявления лево- и/или правожелудочковой недостаточности сердца. При пальпации живота может пальпироваться опухоль. Редко, когда опухоль происходит из симпатических ганглиев, она может пальпироваться на шее. Следует учитывать, что пальпация живота может провоцировать развитие криза, и поэтому пальпация живота должна проводиться очень осторожно.

*Пароксизмальная форма феохромоцитомы* протекает только в виде кризов. В основе кризов лежит внезапное резкое увеличение секреции опухолью катехоламинов в сыворотку крови. Пароксизмы могут возникать спонтанно или могут быть спровоцированы.

Факторы, провоцирующие развитие криза:

1. Переохлаждение
2. Физическое и эмоциональное напряжение
3. Резкие движения с чрезмерным разгибанием спины или наклонами туловища в сторону опухоли
4. Травма поясничной области
5. Глубокая пальпация живота в области проекции опухоли
6. Курение и алкоголь
7. Обильная еда
8. Смех, чихание
9. Приём лекарственных средств (инсулин, гистамин, симпатомиметики и др.)

Криз развивается внезапно и так же заканчивается. Его продолжительность от нескольких минут до часов, обычно 15-20 мин. Частота кризов может колебаться от редких (раз в месяц и реже) до очень частых, даже ежедневных, и по несколько раз в день. Ведущим в клинике криза является внезапное резкое повышение артериального давления, нередко более 250/160 мм рт. ст. Пароксизм начинается с ощущения давления, боли или удара в живот, грудь, чувства тревоги, страха смерти. Появляется сильная головная боль, профузный пот, тремор, сердцебиение, может быть тошнота, рвота. Объективно: кожа бледная, влажная, холодная, тремор пальцев рук, век, тахикардия, громкие тоны сердца. Длительность пароксизма варьирует от 20–30 мин. до нескольких часов, и он заканчивается так же внезапно, как и начинается.

**3.2 Лабораторные исследования и диагностика**

*Диагноз* феохромоцитоиы должен быть заподозрен у всех больных (особенно у молодых) с гипертензией, резистентной к лечению обычными гипотензивными препаратами, и в тех случаях, когда на фоне гипертензии развивается ортостатическая гипотония, а также при наличии симптомов гиперметаболизма (тахикардия, тремор, потливость).

*Лабораторная диагностика*. Из лабораторных данных при хроническом течении болезни и во время пароксизма при пароксизмальной форме характерно наличие нейтрофильного лейкоцитоза, умеренного эритроцитоза (из-за стимуляции избытком катехоламинов секреции эритропоэтинов почками), гипергликемии, увеличения гематокрита (из-за уменьшения массы циркулирующей крови). На ЭКГ, как правило, признаки гипертрофии левого желудочка, укорочение интервала PQ, могут быть признаки коронарной недостаточности и различные нарушения ритма сердца. Эхокардиографическое исследование обычно выявляет кардиопатию либо гипертрофическую, циркулярную или асимметричную, либо дилатационную.

Специальные методы исследования. Надежным исследованием, подтверждающим диагноз феохромоцитомы, является определение количества свободных катехоламинов в сыворотке крови и их метаболитов в суточной моче. При феохромоцитоме величина экскреции свободных адреналина и норадреналина и их метаболитов (метадреналина, метилнорадреналина, ванилилмандальной кислоты) в суточной моче превышает нормальные величины в 10 и более раз. У больных с большими опухолями нередко экскретируется непропорционально большее количество метаболитов катехоламинов по отношению к свободным. Это объясняется тем, что такие опухоли способны метаболизировать в своих клетках большие количества синтезируемых ими катехоламинов. В этих случаях концентрация катехоламинов в сыворотке крови будет умеренно увеличена и клинические проявления феохромоцитомы слабо выражены. При исследовании катехоламинов в суточной моче следует учитывать, что целый ряд препаратов могут изменить результаты исследования, уменьшая или увеличивая в суточной моче количество катехоламинов и их метаболитов.

При опухолях вненадпочечниковой локализации, не синтезирующих адреналин, в суточной моче будет увеличено содержание свободного норадреналина и его метаболитов - ванилилмандальной кислоты и метилнорадреналина, тогда как количество адреналина и метиладреналина будет в пределах нормы. Злокачественные феохромоцитомы могут секретировать большие количества допамина, и в этих случаях в суточной моче будет высокое содержание метаболита допамина - гомованильной кислоты.

Диагностические тесты:

1. Глюкагоновый тест. Тест проводится для диагностики пароксизмальной формы феохромоцитомы с редкими пароксизмами. Глюкагон стимулирует секрецию опухолью катехоламинов и развитие пароксизма. Тест противопоказан, когда известно, что во время пароксизма у больных возникают стенокардия и/или аритмия и нарушение зрения.

Методика теста: 1мг глюкагона вводится внутривенно. В ответ на это более чем у 90% больных возникает пароксизм. Б течение первых 3 мин после введения глюкагона артериальное давление (и систолическое и диастолическое) повышается более чем на 30-40 мм рт. ст. и появляются клинические симптомы феохромоцитомы. При проведении теста необходимо иметь наготове препараты α-адреноблокаторов.

2. Гистаминовый тест вызывает более тяжелые пароксизмы, чем глюкагон, со значительным повышением артериального давления, сильной головной болью и поэтому этот тест сейчас практически не используют.

Методика теста: В положении лёжа вводят внутривенно 0,5 мг гистамина в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида. АД измеряется каждые 30 сек в первые 5 минут, затем каждую минуту ещё в течении 5 минут. На 30-й секунде после введения гистамина отмечается снижение систолического и диастолического АД на 5-15 мм.рт.ст. Повышение цифр систолического АД на 50 мм.рт.ст. в течении первых 2 минут указывает на феохромацитому.

3. Клонидиновый тест. Клонидин подавляет секрецию адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников в норме, но не подавляет их секрецию у лиц с феохромоцитомой.

Методика теста: За 10 мин. до введения клонидина берется из вены кровь для определения а ней концентрации катехоламинов. Затем больной принимает 0,3 мг клонидина перорально и через 3 ч вновь берется кровь. У здоровых лиц после введения клонидина содержание норадреналина и адреналина в сыворотке крови снижается по сравнению с исходными данными. У больных феохромоцитомой снижения не происходит.

4. Тест с фентоламином проводится в случае подозрения на феохромоцитому, когда лабораторные данные сомнительны или их нельзя провести.

Методика теста: в течение 1 мес, проводится лечение фентоламином. Учитываются клинические данные, показатели артериального давления, частота пароксизмов. Хороший эффект лечения подтверждает возможность феохромоцитомы.

После того, как вышеперечисленными методами подтвержден диагноз феохромоцитомы, необходимо установить ее локализацию. Для этого проводится компьютерная томография надпочечников, магнитно-резонансная томография, при необходимости сканирование надпочечников, определение концентрации катехоламннов в венах надпочечников.

5. Тест с пропафеном.

Методика теста: Проводится при исходно повышенном АД. Вводят внутривенно 1 мл 1% или 2% раствора тропафена. Снижение АД на 25-40 мм.рт.ст. в течении 5 минут указывает на феохромацитому.

**3.3 Лечение**

Оптимальным является удаление феохромоцитомы вместе с остатками ткани надпочечника. При двустороннем поражении надпочечников производится двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией глюко- и минералокортикоидами.

Необходимым условием проведения операции является устранение или уменьшение симптомов болезни, снижение АД, устранение или облегчение пароксизмов. Для этого проводится лечение α-адреноблокаторами. Из них наиболее эффективным является феноксибензамин (дибензамин), но можно использовать фентоламин по 0,015-0,03 г 3 раза в день и прозазин по 0,5-1 мг 3 раза в день. Дибензамин назначается в дозе 20-40 мг/сут. с последующим увеличением доз по 10-20мг каждые 1-2 дня до достижения желаемого эффекта. Обычно полная адекватная доза составляет 60-80 мг/сут., но в отдельных случаях доза может быть в 2-3 раза больше. В начале лечения может возникать постуральная гипотония, однако при достижении адекватной дозы препарата она исчезает. На фоне лечения α-адреноблокаторами, если есть показания (тахикардия, аритмия), добавляются небольшие дозы β-адреноблокаторов (пропранолол, обзидан, анаприлин). При нормализации состояния больных проводится операция.

В случаях, если больной недавно перенес инфаркт миокарда или инсульт, при наличии клинических данных за катехоламиновую кардиопатию или у женщин в третьем триместре беременности, вышеописанная консервативная терапия проводится длительно, и вопрос о возможности и времени операции решается индивидуально. При правильной подготовке к операции риск последней минимален. Перед и во время операции необходимо мониторирование артериального давления и ЭКГ. Должны быть наготове фентоламин и нитропруссид натрия, на случай, если во время операции, когда удаляется опухоль, значительно повышается артериальное давление. Когда опухоль удалена, артериальное давление обычно падает до 90/60 мм рт. ст. Персистирующая гипотония устраняется путем инфузии цельной крови или сыворотки, или других жидкостей, чтобы пополнить объем циркулирующей крови. Терапия прессорными агентами не показана.

При наличии противопоказаний для операции или при неоперабельной злокачественной феохромоцитоме проводится постоянное лечение α-адреноблокаторами и, если нужно, в сочетании с β-адреноблокаторами. Больных со злокачественной опухолью для уменьшения синтеза катехоламинов лечат ингибиторами энзима тирозингидрогеназы, α-метилметазином. При наличии метастазов положительный эффект может быть от радиационной терапии или химиотерапии - комбинации циклофосфамида, винкристина и декарбазина.

**Литература**

1. Ф.И. Комарова, В.Г. Кукеса, А.С. Сметнева. Внутренние болезни. М.: «Медицина», 1991.
2. Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко. Эндокринология. С.-Петербург: «СпецЛит», 2007
3. А.Н. Окороков. Диагностика болезней внутренних органов (Руководство). Т.2. Витебск: «Белмедкнига», 1998.
4. А.Н. Окороков. Лечение болезней внутренних органов (Руководство). Т.2. М.: «Медицинская литература», 2006.
5. М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.И. Бушкович. Анатомия человека. Ленинград: «Медицина», 1974.
6. В.Г. Баранов. Руководство по внутренним болезням. Т.7. Ленинград: «Медицина», 1966.