

*Л. В. Щекатурова, А. С. Ларин, С. М. Черенько, А. А. Товкай*

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев*

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА В СВЕТЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

В статье приведен детальный анализ результатов консервативного лечения 84 пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (ПГА), вызванным идиопатической двусторонней гиперплазией надпочечников (включая 3 случая семейной глюкокортикоид-чувствительной формы ПГА), а также хирургического лечения 151 больного с ПГА с преимущественно односторонним поражением надпочечников, подвергнутых односторонней лапароскопической адреналэктомии. Современный стандартизованный лечебно-диагностический протокол позволяет существенно снизить число послеоперационных рецидивов ПГА (с 25 до 5%). Патогенетическое консервативное лечение всех форм ПГА и адреналэктомия при одностороннем поражении надпочечников значительно снижают риски сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, адреналэктомия, консервативное лечение, отдаленные результаты.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся развитием клинического синдрома, в основе которого лежит гиперсекреция альдостерона корковым слоем надпочечников, являющаяся полностью или частично автономной по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической артериальной гипертензии (АГ) и других патологических состояний. Отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения ПГА остаются противоречивыми и изучены недостаточно. Доля лиц, у которых АГ сохраняется либо рецидивирует, достаточно велика. Отмечается определенная зависимость риска рецидива АГ от длительности заболевания до операции. Лечение идиопатического гиперальдостеронизма (ИГА) составляет существенную проблему в силу неоднородных и несимметричных морфологических изменений в надпочечниках. При этом хирургическое лечение чаще всего не приводит к устранению ПГА.

### Материал и методы

Под наблюдением эндокринологов клиники с 1996 по 2011 гг. находилось более 250 пациентов с ПГА, но для проспективного исследования эффективности консервативной терапии было отобрано только 84 больных, для которых была получена полная информация обследований на этапе до и после 4–40 месяцев

лечения (в среднем 19 месяцев). В эту группу вошли пациенты с двухсторонними поражениями надпочечников по данным КТ, где визуализировались более или менее выраженные гиперпластические изменения надпочечников (узловая либо диффузная гиперплазия) или двухсторонние аденомы, для которых не было получено подтверждение унилатеральной гиперсекреции альдостерона по данным селективного забора крови из надпочечниковых вен (СЗКНВ), а также часть пациентов, которым было отказано в этом исследовании по объективным причинам и те, которые отдали предпочтение консервативному лечению.

Отдельную группу из этих больных составляют 3 пациента с семейным глюкокортикоид-чувствительным ПГА (ГЧПГА), для которых был получен положительный эффект от пробного лечения дексаметазоном. Период наблюдения за пациентами составлял 13, 19 и 21 месяцев. Уровень АД нормализовался у двоих, а у третьего (мужчина 35 лет) снизился и стабилизировался на уровне 145–150/95 мм рт. ст. Лабораторные исследования показали существенное снижение уровня альдостерона в крови (с 486–861 пг/мл до 156–187 пг/мл) со стабильно низким уровнем активного ренина крови (0,8–2,1 пг/мл). Ни у одного из пациентов на протяжении периода наблюдения не выявлено признаков развития ятрогенного синдрома Кушинга.

Таким образом, консервативное лечение малыми дозами синтетических глюкокортикоидных гормонов является высокоэффективным и безопас-

ным методом лечения редкой семейной формы гиперальдостеронизма, какой является ГЧПГА. Для более полного выявления этого варианта ПГА и лечения его среди всех членов семьи пациента необходимо внедрение генетической диагностики причинной мутации, четко локализованной и надежно определяемой молекулярно-биологическими методами.

На сегодняшний день наиболее распространенной группой пациентов, составляющей 60–70% всех случаев ПГА по данным литературы, является идиопатическая двухсторонняя гиперплазия надпочечников, лечение которой заключается в использовании антагонистов альдостерона.

В нашей проспективной группе пациентов с ПГА, которые получали патогенетическое консервативное лечение, насчитывалось 81 пациент. Эта группа сформирована из 80 больных, у которых выявлено по данным КТ двухсторонние поражения НЖ (27 из них получили негативный результат латерализации гиперсекреции альдостерона путем СВКНВ) и 1 больного с преимущественно односторонними гиперпластическими изменениями надпочечника, но который не смог пройти СВКНВ в связи с ожирением III степени. У 20 из этих пациентов было выявлено сопутствующую скрытую гиперкортизолемию (субклинический синдром Кушинга), в том числе у 5-ти больных, для которых был верифицирован синдром АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников (АИМАН-синдром). Для этих пациентов было выбрано хирургическое удаление более увеличенного надпочечника.

В данной группе пациентов, леченных консервативно, было больше мужчин (47 против 34), средний возраст составлял  $55 \pm 6$  лет (от 24 до 79 лет), анамнез колебался от 3 до 21 года (в среднем  $11 \pm 2$  года). Уровень АД колебался в рамках 146/94–193/124 мм рт. ст. (в среднем 168/107 мм рт. ст.), при этом в большинстве случаев пациенты не могли контролировать гипертензию при помощи 2–4 препаратов (в среднем 2,9). В 19% случаев (15 пациентов) было зарегистрировано умеренную гипокалиемию ( $3,1$ – $3,5$  ммоль/л), а каждый четвертый пациент имел сердечную недостаточность (СН) преимущественно I–IIa ст. Значительная часть больных (каждый пятый) демонстрировал начало АГ в молодом возрасте (с 19 лет) и имели отягощенную наследственность по АГ в 16% случаев.

Кроме того, мы исследовали отдаленные результаты хирургического лечения 151 больного с ПГА из числа 570 всех адреналэктомий, проведенных в клинике за 1997–2011 гг., отдельно выделив период (2009–2011 гг.) применения стандартизированного протокола обследования и отбора больных с ПГА на операцию на основании современных методов визуализации надпочечников и результатов СЗКНВ.

## Результаты и обсуждение

Стандартная терапия после определения отсутствия показаний к хирургическому лечению или отказа пациента от операции начиналась с назначения неселективного антагониста рецепторов альдостерона – спиронолактона («Верошпирон») в начальной дозе 25–50 мг 2 раза в сутки. В течение 3–4 недель дозу корректировали по уровню АД и концентрации калия в крови. Средняя доза верошпирона составила  $69 \pm 19$  мг/сут (от 25 до 325 мг/сут). Неселективность действия спиронолактона, который имеет химическую формулу, сходную с кортикостероидной молекулой, объясняет существенное количество побочных действий препарата, которые имеют выраженный дозозависимый эффект. Так мы наблюдали умеренные нежелательные явления верошпирона, начиная со 100 мг/сут и более, выраженные – начиная со 150–200 мг/сут. В целом 27% мужчин предъявляли разнообразные жалобы, преимущественно на припухлость грудных желез. Для 5% из них увеличение груди становилось заметным и регистрировалась гинекомастия, у 13% пациентов появлялись боли в параареолярной зоне, а 11% жаловались на снижение либидо и потенции. Среди женщин также были жалобы на боль и неравномерные очаги затвердения в молочных железах, но с меньшей частотой (14%) и только при превышении дозы 150 мг/сут. В связи с этим 9 из 47 мужчин и 5 из 34 женщин были впоследствии (через 3–7 месяцев от начала терапии верошпироном) переведены на селективный антагонист рецепторов альдостерона – эплеренон («Инспра»). Средняя доза эплеренона среди данных 14 пациентов составила  $54 \pm 14$  мг/сут. (от 25 до 100 мг в сутки). У всех пациентов было достигнуто не только стойкое снижение АД (хотя с полной нормализацией на одном только антиальдостероновом препарате в 59,3% случаев) и нормализация уровня калия в крови, но и уменьшение риска смерти, в результате снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений: аритмий, инфарктов миокарда и инсультов. Зарегистрирован только 1 случай смерти от повторного ишемического инсульта у больного 59 лет с длительным анамнезом ПГА, СН IIb ст., ожирением и сопутствующим сахарным диабетом.

Хотя общая частота сердечной недостаточности снизилась несущественно, но степень ее достоверно уменьшилась: с СН IIb до СН IIa, с СН IIa до СН I у 3 пациентов в каждой группе, а в группе СН I у 5 больных избавились признаков сердечной недостаточности. Кроме этого, более чем в 5 раз уменьшилась по сравнению с периодом до начала специфической терапии частота нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – инсультов и инфарктов. Их наблюдали только у 2-х и 1-го больного соответственно в течение периода наблюдения 19–35 месяцев.

Результати спостереження за 151 пацієнтом з ПГА, підвергшихся хірургічному лікуванню в об'ємі односторонньої адреналектомії (в 95% – лапароскопічно), також продемонстрували достовірне покращення стану пацієнтів майже по всіх оцінних критеріях. Було досягнуто не тільки стійке зниження АД (правда з повною його нормалізацією без гіпотензивних препаратів тільки в 70% випадків) і нормокаліємії, але й зменшення ризику серцево-судинних ускладнень: аритмій, інфарктів міокарда і інсультів. Фатальних серцево-судинних катастроф у пацієнтів після адреналектомії в період спостереження зареєстровано не було. Пацієнти (13 осіб), у яких не зникла потреба в додаткових гіпотензивних препаратах, належали до категорії хворих з тривалим анамнезом ПГА (більше 5 років), старшого віку (55 років і більше), з цукровим діабетом і ожирінням в 11 з 13 випадків (85%). В цілому, впровадження сучасних стандартизованих підходів до діагностики і вибору лікувальної тактики, чітко сформульованих в вигляді лікувально-діагностичного протоколу і активно застосовуваних в 2009–2011 роках привело до суттєвого зменшення частоти вузлових гіперплазій надпочечників (з 41% до 17%) і одночасним зростанням частоти аденом серед усіх адреналектомій, виконаних з приводу

ПГА і, відповідно, суттєвому зниженню частоти рецидивів захворювання (з 25% за 2004–2008 роки до 5,4% в 2009–2011 роках).

### Висновки

1. Хворим ПГА з доведеною односторонньою аденомою надпочечника показана операція, як правило, представляє собою лапароскопічну адреналектомію.

2. Цілесобразність хірургічного лікування гіперальдостеронізму, зумовленого двусторонньою дифузною-вузловою гіперплазією кори надпочечників (ідиопатичного гіперальдостеронізму), залишається дискусійною. При задовільному ефекті антагоністів альдостерона і прийнятних показателях каліємії в таких випадках бажано уникати виконання адреналектомії.

3. Консервативне лікування може стати альтернативою хірургічній операції навіть в випадках односторонньої аденоми надпочечників, якщо пацієнт має протипоказання до операції або відмовляється від неї.

4. Як консервативна терапія, так і одностороння адреналектомія дозволяють суттєво знизити ризик серцево-судинних ускладнень ПГА і призупинити розвиток серцевої недостатності, тим самим суттєво покращивши якість і очікувану тривалість життя.

Стаття надійшла до редакції: 04.08.2013

*Л. В. Щекатурова, О. С. Ларін, С. М. Черенько, А. О. Товкай*  
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

## ВІДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ В СВІТІ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ТАКТИКИ

У статті наведено детальний аналіз результатів консервативного лікування 84 пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом (ПГА), викликаним ідиопатичною двосторонньою гіперплазією наднирників (включаючи 3 випадки сімейної глюкокортикоїд-чутливої форми ПГА), а також хірургічного лікування 151 хворого з ПГА з переважно одностороннім ураженням надниркових залоз, підданих односторонній лапароскопічній адреналектомії. Сучасний стандартизований лікувально-діагностичний протокол дозволяє істотно знизити частоту післяопераційних рецидивів ПГА (з 25 до 5%). Патогенетичне консервативне лікування усіх форм ПГА і адреналектомія при односторонньому ураженні наднирників значно знижують ризик серцево-судинних ускладнень.

**Ключові слова:** первинний гіперальдостеронізм, адреналектомія, консервативне лікування, віддалені результати.

*L. V. Shchekaturova, A. S. Larin, S. M. Cherenko, A. A. Tovkay*

*Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

## LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISM IN THE LIGHT OF IMPROVING OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT TACTICS

Meticulous analysis of long-term results of conservative treatment of 84 patients with primary hyperaldosteronism (PHA) caused by bilateral adrenal hyperplasia and 151 patients with PHA, caused by unilateral adrenal lesion, which were underwent laparoscopic adrenalectomy was established in the article. Using of modern scheme of diagnostics and management of PHA allows to diminish significantly the rate of postoperative relapses (from 25 to 5%). Pathogenetic conservative treatment of all types of PHA and adrenalectomy in case of unilateral adrenal lesion considerably decrease the risk of cardio-vascular complications.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism, adrenalectomy, conservative therapy, long-term results.