

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ: АНАЛІЗ КЛІНІЧНОЇ СЕРІЇ СПОСТЕРЕЖЕНЬ



**Черенько
Сергій Макарович**

д. мед. н., проф., зав. відділу
ендокринної хірургії
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел.: (044) 564-09-20
e-mail: sergmakar5@gmail.com

С.М. Черенько, Л.В. Щекатурова, О.А. Товкай

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
м. Київ*

ВСТУП

Первинний гіперальдостеронізм (ПГА), який донедавна вважався рідкісним ендокринологічним захворюванням, спричиненим пухлинами надниркових залоз (НЗ) – кортикостеромами, на сьогодні вийшов «з тіні» та посів чільне місце серед найбільш поширених хвороб гормонпродукуючих органів людини [1, 2]. Ендокринологічна характеристика ПГА полягає в автономній гіперпродукції мінералокортикоїдного гормону альдостерону клітинами клуб очкової або сітчастої зони коркового шару НЗ [3, 4].

Відомості щодо справжньої поширеності ПГА надходять насамперед із скринінгових досліджень великих когорт пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Серед всіх артеріальних гіпертензій ПГА складає 6–15%, у тому числі 3–5% пацієнтів з артеріальною гіпертензією без гіпокаліємії [2, 5, 6]. Враховуючи 30% поширеність АГ у популяції, можна припустити наявність не менше 1 млн потенціальних пацієнтів в Україні, що робить проблему лікування ПГА не тільки актуальною для медицини, а й однією із соціально-значимих для суспільства загалом.

Хоча периферичні ефекти дії надлишку альдостерону пов'язують насамперед із затримкою натрію, втратою калію та розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), точкою впливу альдостерону є не тільки мінералокортикоїдні рецептори судин, а й серце, нирки, головний мозок, легені, кишечник, ушкодження яких може проявитися в інших, крім артеріальної гіпертензії, симптомах [1, 7]. Специфічний руйнівний вплив спричиняється альдостероном через стимулювання фібробластичної активності в судинах та міокарді, пригнічення

фібринолізу, накопичення колагену та гіпертрофію міокарда (особливо лівого шлуночка), а також ремоделювання судин з їх стенозом і склерозом. Наразі доведено незалежний від артеріального тиску вплив гіперальдостеронізму на лівошлуночкову гіпертрофію, а також можливість зворотного розвитку її під впливом дії антагоністів рецепторів альдостерону або після адреналектомії з приводу альдостеронпродукуючої аденоми НЗ [1, 5].

Патогенетично спрямоване лікування безпечно є набагато ефективнішим та більш економічно доцільним, ніж емпіричні схеми комбінованого застосування низки антигіпертензивних препаратів, які, до того ж, не здатні запобігти специфічним ускладненням тривалої дії надлишку альдостерону, таким як гіпокаліємічні аритмії та нефропатії, лівошлуночкова гіпертрофія міокарда, ішемічні ушкодження мозку [3–5].

ПГА є ендокринним синдромом, що складається з декількох різних за етіологією та патологічною природою спорадичних і генетичних, пухлинних, гіперпластичних та дисферментативних захворювань НЗ. Причому еволюція розуміння природи ПГА розвивалася від уявлення причиною захворювання спочатку виключно альдостеронпродукуючої аденоми НЗ, потім – різних варіантів аденом і гіперплазії кори НЗ, а в останні роки – поступового прогресу у вивченні генетичних передумов розвитку морфологічних та ферментативних порушень, що призводять до гіперальдостеронізму. Окремі клініко-патогенетичні форми ПГА характеризуються особливостями пріоритетного застосування різних методів лікування.

З точки зору успадкування, ПГА може носити

спорадичний чи сімейний характер. Основними причинами спорадичного варіанту є двобічна ідіопатична гіперплазія кори НЗ (idiopathic adrenal hyperplasia – ІАН) та альдостеронпродукуюча аденома (АРА) – переважно невеличка пухлина діаметром 0,5–3 см, часто множинна в межах однієї залози. Цікаво, що для цих двох основних варіантів ПГА притаманне походження з епітеліальних клітин сітчастої зони кори НЗ. Окремо виділяють доволі рідкісну форму альдостеронпродукуючої аденоми, що чутлива до реніну (так звані rennin-responsive aldosteron-producing adenoma – RRAs) [4, 7, 8].

Менш поширеним варіантом є однобічна гіперплазія клубочкової зони кори НЗ (так звана первинна гіперплазія НЗ – primary adrenal hyperplasia, PАН). Характерною морфологічною рисою RRAs та PАН є походження з клітин гломерулярної зони кори НЗ, що може бути основою гістологічного підтвердження цих різновидів ПГА. Рідкісною причиною ПГА може бути карцинома кори НЗ; її слід підозрювати при розмірі більше 3 см. Казуїстичним джерелом надлишкового синтезу альдостерону може бути ектопічна його секреція пухлинами яєчників та нирок.

Сімейна форма ПГА охоплює лише 2–5% випадків хвороби, є генетично детермінованою аутосомно-домінантною патологією та має три типи (FH-I, FH-II, FH-III), перший з яких носить назву глюкокортикоїд-чутливого альдостеронізму (glucocorticoid-remediable aldosteronism – GRA). Вона є наслідком утворення химерного гена CYP11B1/CYP11B2, який кодує синтез 11-β-гідроксилази та альдостерон-синтетази, що стимулюється АКТГ. Ця форма захворювання, відома ще з 1966 р., може успішно лікуватися глюкокортикоїдами. Інша сімейна форма (FH-II), вперше описана в 1991 р., не відповідає на лікування глюкокортикоїдами. Вона може демонструвати будь-який морфологічний варіант (від гіперплазії до аденом) та вражати обидві НЗ. Точна причинна мутація для неї не встановлена, хоча пов'язується з локусом 7p22 [8]. Третя сімейна форма, яка була встановлена нещодавно (2011), є наслідком мутації в гені, що кодує калієві канали KCNJ5 (potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 5) і також не залежить від впливу АКТГ і лікування глюкокортикоїдами [9].

Не слід забувати також про можливість розвитку третинного гіперальдостеронізму (тобто утворення автономних аденом кори НЗ на тлі тривалої стимуляції секреції альдостерону високим рівнем реніну за реноваскулярної або есенціальної артеріальної гіпертензії), який може бути складно

відрізнити від звичайної двобічної ІАН.

За даними великих клінічних серій, відомих з літератури, найбільш поширеною формою ПГА є ідіопатична двобічна гіперплазія НЗ (до 70–75% всіх випадків), аденоми спостерігаються в 20–30% випадків. Рідко (<5%) зустрічаються також сімейні форми ПГА (глюкокортикоїд-чутливі та нечутливі), а також первинна (однобічна) гіперплазія НЗ [1, 3, 8].

Вітчизняний досвід налічує вкрай обмежені клінічні дані, переважно з хірургічних серій спостережень, і тому дослідження структури варіантів ПГА є важливим компонентом вивчення проблеми, на що й була спрямована дана робота.

Мета роботи – визначити співвідношення окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА. Однак за об'єктивних причин (відсутність надійних генетичних критеріїв) лише з певним припущенням можна запідозрити такі форми захворювання, як FH II та FH III, а GRA (FH I) можна встановити лише на підставі ефективного лікування пацієнтів малими дозами дексаметазону. Особливу форму альдостеронпродукуючої аденоми, яка стимулюється реніном (RRAs), логічно запідозрити у випадку непригніченого рівня реніну за високого альдостерону та клінічної картини ПГА з однобічною аденомою кори НЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 1996–2014 рр. у клініці та амбулаторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії перебували на лікуванні та обстеженні 474 пацієнти з діагнозом ПГА, з яких 255 були прооперовані в обсязі однобічної адреналектомії, а 219 спочатку отримували консервативне лікування (з них 12 згодом прооперовані). Пацієнти потрапляли до клініки через випадкове виявлення пухлинних змін у НЗ за даними КТ або МРТ, або проходили деталізоване обстеження в рамках пошуку причини резистентної артеріальної гіпертензії. На перших історичних етапах (1996–2003), ще до становлення систематизованої етапної діагностики ПГА та його конкретних клініко-патогенетичних форм, переважали пацієнти хірургічної групи, які спрямовувались на операцію адреналектомії (відкритим чи лапароскопічним шляхом) після беззаперечної візуалізації поодинокі пухлини НЗ розміром 3–7 см з певними клініко-лабораторними ознаками ПГА (гіперальдостеронемія, гіпокаліємія, важка артеріальна гіпертензія, аритмії). Протягом наступних років (2004–2008) діагностика ставала більш прискіпливою, підвищувалась якість рентгенологічних методів

візуалізації НЗ, впроваджувались сучасні лабораторні методики, що вплинуло на точність клінічної оцінки захворювання та збільшило частку пацієнтів, які лікувались консервативно. Сучасний етап систематизованого пошуку, підтвердження діагнозу ПГА та встановлення його конкретної клініко-патогенетичної форми сформувався з 2009 р., коли в клініці були впроваджені всі основні визнані міжнародні методи лабораторної та візуалізаційної діагностики [10].

Так, сьогодні, після скринінгу на первинний гіперальдостеронізм шляхом виділення груп ризику, визначення альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), а також викриття можливої гіпокаліємії, проводиться обов'язкове підтвердження діагнозу шляхом проведення одного з найбільш надійних діагностичних тестів (навантаження сіллю шляхом в/в введення 2 л фізіологічного розчину протягом 4 год або каптоприлового тесту з прийняттям 25–50 мг каптоприлу та вимірюванням рівня пригнічення альдостерону через 1–2 год) [4]. Для хворих молодого віку та осіб із сімейним анамнезом артеріальної гіпертензії або початком захворювання з дитинства проводили пробну терапію дексаметазоном для виключення GRA.

Наступним етапом діагностики є візуалізація НЗ. Перевагу віддавали мультиспіральній комп'ютерній томографії (МСКТ) із в/в контрастуванням та надтонкими зрізами, хоча подекуди високоінформативною виявилася і магнітно-резонансна томографія НЗ. За відсутності переконливих даних щодо однобічного ураження НЗ, виконували роздільний відбір крові з надниркових вен (РВКНВ) з вимірюванням рівня альдостерону і кортизолу в надниркових та нижній порожнистій венах.

Пацієнтів, що не бажали лікуватися консервативно та мали переконливі дані щодо однобічного ураження НЗ, спрямовували на лапароскопічну адреналектомію. Видалені препарати НЗ підлягали гістологічному дослідженню з визначенням принципів патологічних змін: дифузна або вузлова гіперплазія, поодинокі чи множинні аденоми (карциноми). На жаль, генетичні методи дослідження й досі недоступні в клінічній практиці та не були застосовані в жодному випадку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл випадків ПГА на патогенетичні форми підпорядкований найголовнішому клінічному питанню – вибору адекватного способу лікування, а саме: 1) чи зумовлена секреція альдостерону однобічним ураженням НЗ, і чи допоможе хірур-

гічна адреналектомія; 2) чи може ПГА бути ефективно контрольованим антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів або доцільним буде лікування дексаметазоном (за наявності FH I – GRA). Якщо починати з останнього, найменш вірогідного, варіанту захворювання, то на сучасному рівні медичної генетики було б надзвичайно важливо визначити наявність однієї з відомих мутацій, які спричиняють спадкові (причому завжди аутосомно-домінантні) варіанти ПГА, що охоплюють 2–5% усіх випадків хвороби. Наразі таке дослідження в Україні вбачається нереальним навіть у наукових цілях, не кажучи про широке практичне використання. Тому в розпорядженні науковців та лікарів залишається клініко-генеалогічний метод, оснований на ретельному зборі анамнезу, дослідженні кровних родичів пацієнта, визначенні низки гормональних параметрів та проведенні пробного лікування. Останнє стосується насамперед FH I – GRA, коли завдяки химеризації генів, що відповідають за синтез альдостерону та рецепторів до АКТГ, патологічна гіперсекреція альдостерону стимулюється навіть нормальними концентраціями кортикотропіну крові. Для цієї форми дуже ефективним є лікування малими дозами синтетичних глюкокортикоїдів (дексаметазон, преднізолон), які за принципом зворотного зв'язку пригнічують рівень АКТГ і надалі – секрецію альдостерону. Для цього варіанта захворювання притаманний ранній початок хвороби (в юнацькому, або навіть дитячому віці) з підвищеним артеріальним тиском до помірних та високих цифр, наявність кровних родичів з подібною клінікою, частими цереброваскулярними ускладненнями АГ (причому не стільки через підвищення тиску та звуження судин, як через генетично-детерміновані аномалії судинної стінки з мікроаневризмами та телеангіектазіями).

Виходячи з особливостей патогенезу цієї форми ПГА та враховуючи обмежені можливості генетичної діагностики, ми запропонували після ретельного вивчення анамнезу захворювання та обстеження родичів пацієнта першої лінії, а також після виключення поодинокі пухлини НЗ, застосувати для пацієнтів з підозрілими клініко-анамнестичними даними пробне лікування малими дозами дексаметазону (0,5–1 мг один раз ввечері протягом 4–7 діб). Рівень альдостерону крові, калію та натрію крові перевіряли до та після лікування, а показники артеріального тиску моніторували постійно. Виняток робили для пацієнтів з непригніченим кортизолом крові після нічної дексаметазонової проби, пацієнтів з підвищеним рівнем АКТГ, із пухлинами в

НЗ або з віком початку захворювання (підвищення АТ) старше 40 років.

Після згаданих виключень підозра на можливість існування глюкокортикоїд-чутливої форми спадкового ПГА залишилась дійсною для 22 з 219 хворих групи консервативного лікування. Пробне лікування підтвердило діагноз у 4 пацієнтів (1,8%), які з успіхом продовжили лікування із зменшенням дози дексаметазону до мінімальної (0,25–0,5 мг на добу), яка забезпечує достатній клінічний ефект (нормалізація рівня альдостерону крові, артеріального тиску та підтримання нормокаліємії). Ще для 2 пацієнтів з двобічними гіперпластичними змінами в НЗ була запідозрена наявність іншої сімейної форми ПГА – FH II, враховуючи спадковий характер хвороби. Для решти 213 пацієнтів необхідним був наступний етап диференційної діагностики між ідіопатичною двобічною гіперплазією надниркових залоз (ІНА) та первинною (однобічною) гіперплазією кори надниркової залози (РАН).

МСКТ із в/в контрастуванням на сучасних апаратах із зрізами товщиною 1–2 мм може надати дуже корисну та детальну інформацію щодо структурних змін у НЗ у пацієнтів із ПГА. На жаль, ця інформація не несе відомостей щодо функціональної активності НЗ та не може у великому відсотку випадків дати відповідь на запитання, чи одна надниркова залоза виділяє надлишок альдостерону, чи гіперсекреція спричинена обома наднирниками. На це запитання з найбільшою об'єктивністю може відповісти РВКНВ. Водночас ця процедура є найбільш відповідальною, потребує високих професійних навичок та досвіду виконавців, несе певні ризики та потребує відповідного фінансового забезпечення через високу вартість необхідних витратних матеріалів та реактивів. Тому багато пацієнтів або відмовлялися від проведення РВКНВ з різних причин, або не могли її отримати через певні обставини (ожиріння, гіпокоагуляція, супутня

гіперкортизолемія).

Загалом було виконано 63 процедури РВКНВ. У 14 з них (22,2%) було зроблено висновок щодо переважно однобічної гіперсекреції альдостерону та запропоновано хірургічне лікування. Надалі операцію виконано в 12 пацієнтів з позитивним функціональним результатом та гістологічним підтвердженням дифузної або вузликової гіперплазії НЗ (9) та аденом НЗ (у 2 випадках). В 1 випадку ефекту від адреналектомії не спостерігалось, що вказувало на двобічний характер ураження НЗ і скоріше відповідало варіанту ІАН.

Крім цих 12 прооперованих, за даними РВКНВ пацієнтів ще 255 хворим хірургічне лікування було призначено одразу за даними візуалізаційного обстеження з доведеним чи запідозреним ПГА (без проведення РВКНВ). Аргументом на користь лапароскопічної адреналектомії слугувала наявність поодинокі пухлини НЗ розміром 0,7–9,5 см за даними МСКТ, підозра на злоякісність, зростання пухлини протягом 6–12 міс спостереження, бажання хворого. Гістологічне дослідження показало наявність поодинокі кортикальної аденоми НЗ у 193 хворих, що цілковито підтверджувало вихідний діагноз АРА (синдром Кона) та відповідало клінічному перебігу та позитивним результатам лікування. У 2 пацієнтів підтверджено злоякісний характер пухлини – один з адренокортикальним раком помер через інвазивний та метастатичний характер онкологічного процесу. Для решти 60 пацієнтів було отримано гістологічний висновок: «вузликова гіперплазії кори НЗ». Відмінний результат лікування зафіксовано тільки для 16 пацієнтів цієї групи (свідчить на користь РАН), тоді як у решти 44 зафіксовано лише певне полегшення перебігу артеріальної гіпертензії та зниження рівня альдостерону. Для 35 із цих 44 пацієнтів згодом було встановлено рецидив ПГА, що вказує на ймовірну двобічну гіперплазію НЗ (ІАН) та можливу РАН у решти 9.

Таблиця

Частка окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА та шляхи їх діагностування

Форми ПГА: Шлях підтвердження	ІАН	АРА (в тому числі RRAs)	РАН	Сімейні форми ПГА (GRA+FH II)	Адренокортикальний рак
Хірургічне видалення, гістологія	35	193	25	–	2
Візуалізація (МСКТ) з наступним РВКНВ	150 50	2	11	–	–
Клініко-генеалогічний аналіз, пробна терапія дексаметазоном	–	–	–	4+2	–
Загалом 474 (100%):	235 (49,6%)	195 (41,1%)	36 (7,6%)	6 (1,3%)	2 (0,4%)

Таким чином, весь масив з 474 пацієнтів, що перебували на лікуванні з діагнозом ПГА, можна з певними припущеннями розподілити на наступні основні групи: двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ (ІАН) – 235, альдостеронпродукуюча аденома (в тому числі RRAs) – 195, первинна (однобічна) гіперплазія НЗ (РАН) – 36, сімейні форми – 6 (в тому числі GRA – 4, FH II – 2), адренкортикальний рак – 2.

Загальний розподіл клініко-патогенетичних варіантів ПГА та діагностичних шляхів їх виявлення представлено в таблиці.

Як видно з наведених даних, основною формою ПГА в серії клінічних спостережень, накопичених за період 1996–2014 рр. у спеціалізованому ендокринологічному науковому закладі, є двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ, яка може мати характер як дифузної, так і вузлової гіперплазії, і складає близько половини всіх випадків. Це збігається з літературними даними, але є дещо нижчим за рахунок серії хворих, які переважно лікувались хірургічно внаслідок виявлення пухлини НЗ, що збільшило відносну частоту аденом [5]. Другою за частотою формою ПГА, яка в загальній кількості хворих спостерігається дедалі рідше, є поодинокі альдостеронпродукуюча аденома, відома як синдром Кона. Її частка становить 41%. Ми не змогли визначити дійсну кількість випадків ренінзалежних аденом (RRAs) через відсутність динамічного визначення реніну в крові у пацієнтів, а також брак інформації в патогістологічних висновках щодо походження епітелію пухлин із сітчастої або клубочкової зони кори НЗ. Адже для АРА характерним є походження з клітин сітчастої зони, а для RRAs та РАН – клубочкової [7]. Рідше (7,6%) спостерігається первинна гіперплазія НЗ (РАН), яку слід шукати насамперед за непевних візуалізаційних даних обстеження пацієнтів з ПГА за допомогою МСКТ. Надійним методом підтвердження цієї форми може бути лише РВКНВ, який має посісти чільне місце в арсеналі клінічної діагностики ПГА в спеціалізованих закладах [4].

Частка спадкових форм є невеликою (менше 2%), водночас можливість надійного лікування GRA малими дозами дексаметазону потребує застосування пробної терапії у випадках підозри за даними клініко-генеалогічного дослідження пацієнтів, насамперед молодого віку [8]. Генетичні дослідження в майбутньому дадуть змогу об'єктивно підтверджувати спадковий варіант ПГА.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження підтверджують відомості щодо найбільшого поширення двобічної ідіопатичної гіперплазії НЗ, як переважної клініко-патогенетичної форми ПГА.
2. Частка альдостеронпродукуючих аденом НЗ має тенденцію до зменшення в загальному масиві причин ПГА та становить загалом близько 40%.
3. Для виявлення більш рідкісної форми ПГА – первинної гіперплазії НЗ необхідне проведення РВКНВ.
4. Розвиток медичної генетики дозволить у майбутньому об'єктивізувати діагностику сімейних форм ПГА, які нині підтверджуються лише пробною терапією дексаметазоном та клініко-генеалогічним дослідженням.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ganguly A.* Primary Aldosteronism [Text] / A. Ganguly // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 339, № 25. – P. 1828–1834.
2. *Montori V.M.* Use of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature [Text] / V.M. Montori, W.F. Young Jr. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2002. – V. 31. – P. 619–632.
3. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism [Text] / J.D. Blumenfeld, J.E. Sealey, Y. Schlussek [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1994. – V. 121. – P. 877–885.
4. *Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F.Jr., Montori V.F.* Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocr Metab. – 2008. – V. 93, № 9. – P. 3266–3281.
5. *Rossi G.P.* Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism // Best Pract Res Clin. Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 20. – P. 385–400.
6. *Schwarz G.L.* Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity [Text] / G.L. Schwarz, S.T. Turner // Clin. Chem. – 2005. – V. 51. – P. 386–394.
7. *Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C.E. et al.* Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // J Clin. Endocrinol Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1863–1867.
8. *Halperin F.* Glucocorticoid-remediable aldosteronism [Text] / F. Halperin, R.G. Dluhy // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2011. – V. 40, № 2. – P. 333–341.
9. *Choi M, Scholl U, Yue P, et al.* K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension // Science. – 2011. – V. 331 (6018). – P. 768–772.
10. *Щекатурова Л.В., Ларин А.С., Черенько С.М., Тов-*

кай А.А. Отдаленные результаты лечения первичного гиперальдостеронизма в свете совершенствования лечебно-диагностической тактики // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 3 (19). – С. 238–241.

РЕЗЮМЕ

Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень

С.М. Черенько, Л.В. Щекатурова, О.А. Товкай

Питома вага різних варіантів первинного гіперальдостеронізму (ПГА) привертає особливу увагу в сучасній ендокринології через суттєву зміну уявлень щодо патогенезу захворювання.

Мета роботи – дослідження структури окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА на матеріалі клініки Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії.

Матеріали та методи. Ретроспективно досліджено результати 474 хворих на ПГА, які підлягали хірургічному та консервативному лікуванню протягом 1996–2014 рр. Усім хворим проводили скринінгове дослідження калію крові, альдостерон-ренинове співвідношення, мультиспіральну комп'ютерну томографію, для підтвердження діагнозу ПГА використовували тести підтвердження, 63 хворим було проведено роздільний відбір крові з надниркових вен і нижньої порожнистої вени.

Результати та обговорення. Аналіз структури окремих клініко-патогенетичних форм ПГА дозволив виділити наступні основні групи: двобічна ідіопатична гіперплазія надниркових залоз – 235 (49,6%), альдостеронпродукуюча аденома – 195 (41,1%), первинна (однобічна) гіперплазія надниркових залоз – 36 (7,6%), сімейні форми – 6 (1,3%) (в тому числі GRA – 4, FH II – 2), адренкортикальний рак – 2 (0,4%). Прооперовано 255 хворих на первинний гіперальдостеронізм шляхом однобічної лапароскопічної адреналектомії. Із 219 хворих групи консервативного лікування у 22 було запідозрено глюкокортикоїд-чутливу форму (GRA) ПГА, було проведено пробне лікування дексаметазоном, яке підтвердило діагноз у 4 пацієнтів, які з успіхом продовжили лікування дексаметазоном у дозі 0,25–0,5 мг на добу. Решта пацієнтів отримували консервативне лікування із застосуванням блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів.

Висновки. Проведений вперше в Україні сучасний аналіз структури патогенетичних форм ПГА показав варіабельність захворювання з домінуванням двобічної ідіопатичної гіперплазії над-

ниркових залоз та поступовим зменшенням частки альдостеронпродукуючих аденом. Вчасне визначення точної форми захворювання дозволяє обрати адекватний спосіб лікування.

Ключові слова: первинний гіперальдостеронізм, патогенез, варіанти захворювання.

РЕЗЮМЕ

Патогенетические варианты первичного гиперальдостеронизма: анализ клинической серии наблюдений

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

Удельный вес различных вариантов первичного гиперальдостеронизма (ПГА) представляет особый интерес для современной эндокринологии в силу изменения представлений о патогенезе заболевания.

Цель работы – исследование структуры отдельных клинико-патогенетических вариантов ПГА по материалам клиники Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии.

Материалы и методы. Ретроспективно исследованы результаты 474 больных, которые подвергались хирургическому и консервативному лечению на протяжении 1996–2014 гг. Всем пациентам проводились скрининговое исследование калия крови, альдостерон-рениновое соотношение, мультиспиральная компьютерная томография, подтверждающие тесты, 63 больным – раздельный забор крови из надпочечниковых вен и нижней полой вены.

Результаты и обсуждение. Анализ структуры отдельных клинико-патогенетических форм ПГА позволил выделить следующие основные группы: двустороннюю идиопатическую гиперплазию надпочечниковых желез – 235 (49,6%), альдостеронпродуцирующую аденому – 195 (41,1%), первичную (одностороннюю) гиперплазию надпочечниковых желез – 36 (7,6%), семейные формы – 6 (1,3%) (в том числе GRA – 4, FH II – 2), адренкортикальный рак – 2 (0,4%). Прооперированы 255 больных с первичным гиперальдостеронизмом путем односторонней лапароскопической адреналэктомии. Из 219 пациентов группы консервативного лечения у 22 было подозрение на глюкокортикоид-чувствительный вариант (GRA) ПГА, назначено пробное лечение дексаметазоном, подтвердившее диагноз у 4 пациентов, которые успешно продолжили лечение дексаметазоном в дозе 0,25–0,5 мг в сутки. Остальные пациенты получали консервативное лечение блокаторами минералокортикоидных рецепторов.

Выводы. Проведенный впервые в Украине современный анализ структуры патогенетических форм ПГА показал вариабельность заболевания с преобладанием двусторонней идиопатической гиперплазии надпочечников и постепенным уменьшением доли альдостеронпродуцирующих аденом. Своевременное определение точной формы заболевания позволяет избрать адекватный способ лечения.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, патогенез, варианты заболевания.

SUMMARY

Pathogenetic forms of primary hyperaldosteronism: the analysis of clinical series of patients

S.M. Cherenko, L.V. Shchekaturova, O.A. Tovkay

Frequency of different clinical variants of primary hyperaldosteronism (PHA) has a particular interest for modern endocrinology because paradigm in understanding the pathogenesis of disease were changed.

Purpose. The aim of the study was to establish the frequency of different clinical variants of PHA on the cohort of patients treated in Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery within period of 1996–2014 years.

Materials and methods. Results of diagnosis and treatment of 474 patients, who underwent surgical and therapeutic procedures, were retrospectively

studied. All patients were investigated by screening of serum potassium, aldosteron-renin ratio, confirmation tests, multi-spiral computed tomography. Selective adrenal vein sampling was performed in 63 cases.

Results and discussion. Analysis of PHA structure demonstrated the following distribution of forms: idiopathic adrenal hyperplasia – 235 (49.6%), aldosteron-producing adenoma – 195 (41.1%), primary (unilateral) adrenal hyperplasia – 36 (7.6%), familial forms of PHA – 6 (1.3%) (incl. GRA – 4, FH II – 2), adrenocortical carcinoma – 2 (0.4%). 255 patients were operated by unilateral laparoscopic adrenalectomy. Among 219 patients from the group of conservative treatment of PHA glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA) was suspected in 22 patients and have been confirmed by ex-uvantibus treatment with dexamethasone in 4 patients. The rest of patients received treatment by antagonists of mineralocorticoid receptors.

Conclusions. The first in Ukraine analysis of modern distribution clinical variants of PHA has demonstrated variability of disease with predomination of idiopathic bilateral adrenal hyperplasia and gradually decreasing the share of aldosteron-producing adenoma. Accurate diagnosis of specific form of primary hyperaldosteronism allows choosing adequate mode of therapy.

Key words: primary hyperaldosteronism, pathogenesis, variety of disease.

Дата надходження до редакції 11.11.15 р.