

УДК 616.453

АДРЕНОКОРТИКОТРОПІН-НЕЗАЛЕЖНА МАКРОНОДУЛЯРНА ГІПЕРПЛАЗІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ: ПЕРШИЙ КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД В УКРАЇНІ

Черенько С.М., Третяк О.Е., Товкай О.А.

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



Черенько Сергій Макарович

*д-р мед. наук, проф., зав. відділу ендокринної хірургії
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 564-09-20
E-mail: sergmakar5@gmail.com*

Стойка гіперкортизолемія, або синдром Кушинга (СК), є доволі поширеним ендокринним розладом організму з важкими, в тому числі летальними, соматичними та метаболічними наслідками, який може мати екзогенне (вживання кортикостероїдів) чи ендогенне походження. Серед ендогенних причин СК найчастіше (80%) спостерігається гіпофізарний синдром (або хвороба Кушинга), за якого надмірна секреція глюкокортикоїдів наднирковими залозами (НЗ) спричинюється впливом підвищеного рівня адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофіза внаслідок розвитку пухлин останнього. До АКТГ-залежних варіантів синдрому Кушинга належить також досить рідкісний (5% випадків ендогенного СК) АКТГ-ектопічний синдром, коли секреція АКТГ є результатом порушеного біосинтезу цього гормону клітинами негіпофізарних нейроендокринних пухлин різної локалізації [1, 2].

Найбільшу частку АКТГ-незалежних форм ендогенного СК складають первинні ураження НЗ – переважно однібічні (солітарні) пухлини (аденоми й зрідка карциноми). Доволі нетиповою причиною такого стану є двобічне утворення НЗ, які можуть мати пухлинне та непухлинне походження. Саме до непухлинного варіанту АКТГ-незалежного СК з двобічними змінами у НЗ належить так звана **адренокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia – АІМАН)**. Ця аббревіатура стала загальноновизнаною, тому ми й надалі будемо використовувати саме таке скорочення – АІМАН [2].

Захворювання вважається рідкісним, адже серед усіх випадків вираженого ендогенного СК, що зустрічається в популяції з частотою 1:26000, на частку АІМАН припадає не більше 1% випадків. Водночас уява про виняткову рідкісність хвороби швидко змінюється в останнє десятиліття через більш ретельний пошук прихованих варіантів СК та відповідний скринінг пацієнтів з гіперпластичними змінами НЗ, виявленими під час комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Так, деякі автори прогнозують суттєво більшу частку АІМАН у структурі ендогенного АКТГ-незалежного СК через 15% поширеність двобічних гіперпластичних змін серед інциденталом НЗ за даними КТ [2, 3].

Перше задокументоване повідомлення щодо АІМАН датується 1964 р., коли Kirshner та співавт. [4] повідомили про успішне хірургічне лікування 40-річної жінки з тривалим СК, видалені надниркові залози якої мали вигляд конгломерату гіперпластичних вузлів загальною масою близько 100 г. У 1994 р. в літературі було знайдено опис лише 24 подібних випадків, але їх кількість останніми роками постійно зростає [3]. Найбільшу серію з 32 спостережень оприлюднили французькі науковці [5]. Перші клінічні випадки в Україні описані нами в 2011 р. [6].

Сьогодні це захворювання відносять до так званих орфанних (рідкісних, «сирітських») хвороб (ORPHA189427 – www.orphanet.org), але число спостережень зростає разом з розширенням відомостей щодо механізмів розвитку та

молекулярно-генетичних особливостей патології [7]. Нові наукові дані становлять величезний інтерес не тільки з точки зору розширення можливостей лікування захворювання, а й використання цієї патогенетичної моделі в розумінні причин гормональної гіперсекреції іншими залозами людини.

Мета роботи – проаналізувати сучасні літературні відомості та власні клінічні спостереження щодо методології виявлення, патогенезу та діагностично-лікувальних можливостей рідкісної форми ендокринологічного синдрому Кушинга – АІМАН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами для роботи слугували наукові друковані та інтернет-ресурси, що стосуються двобічних варіантів гіперплазії НЗ, які супроводжуються гіперсекрецією стероїдних гормонів та не залежать від впливу АКТГ, а також результати аналізу комп'ютерної бази даних хірургічної клініки УНПЦХТЕОІТ, що містить показники обстеження та лікування більш як 900 пацієнтів з хірургічними захворюваннями НЗ, у тому числі 34 (3,8%) осіб, які були віднесені за комплексом ознак до синдрому АІМАН.

З 1990-х років уявлення про патогенез АІМАН вийшло на принципово новий рівень. Було визначено, що більша частка АКТГ-незалежних двобічних гіперкортизолсекретуючих уражень НЗ представлена двома основними варіантами патології: АІМАН та РРНAD (первинна пігментована нодулярна хвороба надниркових залоз, або Primary Pigmented Adrenal Nodular Disease). Рідко зустрічаються первинна непігментована мікронодулярна вузлова хвороба НЗ та справжні двобічні пухлини НЗ (аденоми, карциноми). Багатовузлова гіперплазія обох НЗ із гіперсекрецією кортикостероїдів може також спостерігатись у дітей за синдрому МакК'юна–Олбрайта (McCune–Albright) [2, 8].

РРНAD становить собою неоднорідне потовщення кори надниркових залоз у вигляді дрібних (таких, що можуть навіть не визначатись на томографії) темних (пігментованих) вузликів, розміром менше 1 см з переважно атрофічною проміжною (позанодулярною) паренхімою (рис. 1), вираженим СК, повільним розвитком, починаючи з юнацького віку, та частою приналежністю до комплексу генетично-детермінованих клінічних компонентів так званого комплексу Карні (Carney complex). Здебільшого захворювання пов'язане з мутацією гена PRKAR1A на хромосомі 17q23-q24 [9].



Рис.1. Макропрепарат НЗ, видаленої у пацієнта з РРНAD

На відміну від РРНAD, збільшення НЗ за АІМАН є рентгенологічно (візуалізаційно) значущим, зазвичай має вигляд конгломерату гіподенсних (тобто багатих на ліпіди) за даними КТ вузлів розміром 1–5 см (рис. 2), часто асиметричних та із асинхронним розвитком в обох НЗ [3, 11]. Описані випадки дифузної гіперплазії НЗ без утворення вузлів. Загальна маса гіперплазованих НЗ становить зазвичай 60 г та більше і може сягати 200 г. Типовий вік пацієнтів становить 50–60 років (за РРНAD – значно молодші, 20–40 років), статевий розподіл майже рівномірний [3, 5].

Зазвичай випадки АІМАН є спорадичними, хоча в літературі описані сімейні (вочевидь автосомно-домінантні за успадкуванням) спостереження [7, 10].



Рис.2. Макропрепарат НЗ з вираженими гіперпластичними змінами, типовими для хворих з АІМАН-синдромом.

Клінічним проявом захворювання є ознаки гіперкортизолемії різного ступеня вираженості, переважно легкого, а також артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром. Лабораторно визначається підвищений рівень кортизолу в крові, сечі та слині. У частини пацієнтів гіперкортизолемія

поєднується з гіперальдостеронемією або підвищеним рівнем статевих гормонів. Серед науковців переважає думка щодо дуже повільного розвитку патології, яка до певного часу не має проявів, а потім набуває характеристик субклінічного, а згодом – клінічного СК [8, 11]. Це пояснюється відносною функціональною неповноцінністю клітин кори НЗ із зниженою експресією стероїдогенних ензимів, що підтверджується непропорційно вищим рівнем прекурсорів кортизолу (наприклад 17-гідроксипрогестерону), ніж вільного кортизолу сечі у пацієнтів з АІМАН [12].

Патоморфологічно та макроскопічно вогнища гіперплазії утворені жовтуватими (без пігментації) осередками клітин двох типів: з компактною, бідною на ліпіди цитоплазмою та з прозорою, багатого на ліпіди цитоплазмою. При імуногістохімічному дослідженні клітини вирізняються ще й вмістом окремих ферментів стероїдогенезу, що не характерно для інших різновидів двобічної патології НЗ [11].

Таким чином, до встановлення діагнозу АІМАН лікаря може наштотувати або поява в пацієнта клінічних ознак СК, або випадкове виявлення двобічної гіперплазії НЗ під час радіологічних досліджень (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, рідко – сонографія). В останньому випадку, який є більш типовим, найчастіше лабораторно виявлятиметься лише субклінічний варіант СК, тобто дещо підвищений рівень кортизолу слини та плазми опівночі, неповна супресія кортизолу після нічного 1 мг дексаметазонового тесту, частково супресований рівень АКТГ та нормальний вміст вільного кортизолу в добовій сечі [2, 5, 12].

Найбільш цікавою особливістю АІМАН у сенсі гіперсекреції кортизолу та гіперплазії коркового шару НЗ є патофізіологічні механізми цього процесу за відсутності (або пригніченні) природного стимулу діяльності адренкортикоцитів – кортикотропіну (АКТГ). Адже було доведено, що гіперфункція НЗ за АІМАН є цілком автономною, хоча адренкортикоцити й зберігають здатність до нормальної відповіді на введення кортикотропіну [4, 8]. Прорив у розумінні цього феномену був зроблений на початку 90-х років, коли в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було показано, що стимуляція секреції кортизолу НЗ можлива за рахунок експресії на адренкортикоцитах нових, ектопічних або аберантних (не притаманних цим клітинам) рецепторів, які реагують на дію таких природних для людини гормонів та пептидів, як

глюкозозалежний інсулінотропний пептид (GIP) або шлунковий інгібуючий поліпептид (GIPR), катехоламіни, вазопресин, серотонін, ангіотензин, та запускають ті самі внутрішньоклітинні механізми синтезу кортикостероїдів, що й АКТГ. Подібний сценарій можливий також і за рахунок гіперекспресії або гіперфункції еутопічних (притаманних епітелію кори НЗ) гуморальних рецепторів, таких як V1-вазопресинові рецептори, рецептори лютеїнізуючого гормону, людського хоріонічного гонадотропіну (LH/hCGR), серотонінові 5-HT4 рецептори та рецептори лептину [8, 10, 12]. На сьогодні достеменно доведено, що НЗ практично всіх пацієнтів з АІМАН містять ектопічні рецептори, які викликають каскад реакцій, що призводить до гіперплазії коркового шару та гіперсекреції кортизолу, а також подеколи – альдостерону та статевих гормонів.

Більшість доказів цього феномену ґрунтується на провокативних пробах *in vivo*, під час яких за розробленим протоколом пацієнтам вводиться речовина-подразник або стимулюється викид того чи іншого чинника-гормону. У відповідь на це в крові підвищується рівень кортизолу (можливо, й інших кортикостероїдів), що реєструється серійним (щогодини протягом 3 год після стимулу) лабораторним дослідженням крові. Після цього проводиться пробне лікування блокуючим агентом, яке в позитивному випадку призводить до зменшення рівня сироваткового кортизолу або його нормалізації [3].

Протокол дослідження досить кропіткий та вартісний, адже необхідно визначити рівні кількох гормонів у крові по декілька разів протягом щонайменше 3–4 діб обстеження [3, 5]. Частково позитивним вважається 25–49% зниження кортизолу, повністю – більше 50%.

Розроблена схема-протокол дослідження на наявність ектопічних рецепторів у НЗ пацієнтів з АІМАН-синдромом (виявленим або після встановлення діагнозу клінічного СК або після скринінгу на прихований СК у пацієнтів з двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ за даними візуалізаційних обстежень) передбачає проведення таких основних тестів, як: 1) проба із стандартною порцією їжі (подразнення рецепторів GIP чи GIPR); 2) постуральна проба або фізичне навантаження (подразнення рецепторів ангіотензину, вазопресину, катехоламінів); 3) подразнення рецепторів LH, FSH, hCGH шляхом парентерального введення відповідних чинників; 4) подразнення рецепторів тиреорилізінг-гормону,

тиреотропного гормону або пролактину введенням рекомбінантних TSH, TRH або хлорпромазину; 5) подразнення серотонінових 5-HT₄ рецепторів введенням метоклопраміду. Блокада цих рецепторів досягається відповідним призначенням аналогів соматостатину, β-блокаторів або блокаторів ангіотензинових чи вазопресинінових рецепторів, тривалодіючих агоністів гонадотропного гормону (леупролід), тироксину або бромкриптину, а також антагоністів серотонінових рецепторів.

Якщо пацієнти підлягають операції, можливим варіантом доказу експресії ектопічних рецепторів є імуногістохімічне дослідження препаратів із застосуванням відповідних маркерів згаданих вище рецепторів.

Чим загрожує існування нелікованого синдрому АІМАН та які лікувальні можливості можна запропонувати пацієнтові? Клінічно значимий СК є важким полісимптомним захворюванням, яке призводить до тяжких порушень здоров'я та летальних наслідків через системні метаболічні порушення, інфекційні та серцево-судинні ускладнення, ризик переломів тощо [1, 2]. Прогноз хвороби безпосередньо залежить від вираженості гіперкортизолемії, але навіть незначний надлишок глюкокортикоїдів є небезпечним за їх тривалості дії. До сьогодні відсутні ефективні малотоксичні лікарські препарати, що тривалий час можуть стримувати НЗ від гіперсекреції кортизолу або нівелювати їх дію [1, 2]. Тому ставлення до АІМАН від найперших його спостережень було хірургічно орієнтованим. За виражених двобічних уражень НЗ виконують переважно тотальну адреналектомію, яка забезпечуєвилікування, але залишає довічну залежність від замісної терапії кортикостероїдами [3]. Однобічна адреналектомія, за даними деяких авторів, є цілком виправданим методом лікування, що досягає стійкої ремісії [13], проте інші вважають її нерадикальною та неспроможною надійно нормалізувати рівень кортизолу крові [14]. Відомі інгібітори стероїдогенезу в НЗ, такі як метирапон, мітотан, кетоконазол, використовуються переважно на етапі підготовки до операції через низьку ефективність та токсичність [3, 11, 14].

Наукові досягнення в розумінні патогенезу захворювання відкрили нові можливості для терапевтичного лікування АІМАН-синдрому шляхом призначення таргетних препаратів, які блокують активацію ектопічних рецепторів, що експресуються на адреналокортикоцитах. Так, отримано тривалий (але не постійний) ефект

лікування аналогами соматостатину (октреотидом), β-адреноблокаторами, агоністом гонадотропного гормону, бромкриптином тощо. Мала кількість спостережень з цього питання у світовій медицині не дозволяє поки зробити висновки щодо можливості повного утримання від хірургічного лікування та спрогнозувати перебіг захворювання. Тому наш перший досвід може бути корисним для подальших досліджень в цьому напрямі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії МОЗ України з 1995 по 2015 рр. були прооперовані близько 900 пацієнтів із захворюваннями НЗ. Стандартизоване всебічне обстеження гормонального статусу пацієнтів запроваджено з 2004 р., але достатній обсяг інформації для ретроспективного пошуку та дослідження пацієнтів з можливою АІМАН (серійні проби на гіперкортизолемію та кортизол сечі, АКТГ, альдостерон-ренінове співвідношення, контрастна спіральна КТ, поопераційна динаміка показників) став доступним щодо хворих, які проходили лікування з 2009 року. Тому ми обмежили часовий діапазон пошуку 2009–2015 рр., свідомо зменшивши потенційну кількість прооперованих з приводу АІМАН пацієнтів із СК.

На початковому етапі нами були відібрані 39 пацієнтів з двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ за даними КТ (МРТ) та клінічним або субклінічним синдромом Кушинга. Останній визначався як клінічно невизначений стан без повного комплексу очевидних кушингоподібних рис, за якого відсутня адекватна супресія кортизолу крові після нічного дексаметазонового тесту з 1 мг дексаметазону (більше 1,8 мкг/дл, або 50 нмоль/л), прийнятого напередодні в 23.00, рівень АКТГ наблизений до нижньої референтної позначки (10–15 пкг/мл) або супресований (менше 10 пкг/мл), часом спостерігається трохи підвищений рівень кортизолу слини або крові опівночі, в той час як вільний кортизол добової сечі наблизений до верхньої межі норми. Із загально-клінічних проявів привертала увагу наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, остеопорозу, хоча вони й не мають абсолютного патогномонічного значення. Виражені клінічні прояви СК у вигляді зміни зовнішності, почервоніння обличчя, інфекційних ускладнень (мікози, піодермія) відзначені тільки у 3 пацієнтів, в той час як в інших хворих констатовано субклінічний або малосимптомний СК. Після ревізії

патогістологічних висновків видалених під час операції НЗ для подальшої розробки залишено 34 хворих, а в решти 5 (всі із субклінічним СК) зафіксовано наявність двобічних поодиноких аденом (2 пацієнти), кісти НЗ з можливим хибним лабораторним діагнозом (1 хворий) та мікровузлової гіперплазії кори НЗ (2 випадки), ймовірно пов'язаної із PPNAD.

Ретроспективний аналіз віддалених результатів лікування проводився шляхом анкетування, листування, збору об'єктивних лабораторних та клінічних фізикальних даних. Не вдалося відновити зв'язок з 4 пацієнтами після виписки із стаціонару, тож подальші дані стосуються 30 хворих. Середній вік пацієнтів становив (53 ± 7) років (42–71 рік), серед яких жінок – 23, чоловіків – 7 (23,3%). Тривалість асоційованих симптомів – від 1 до 23 років.

На першому етапі оцінювалися короткострокові результати хірургічного лікування 30 пацієнтів з АІМАН після односторонньої адреналектомії – від 6 до 12 місяців. На другому етапі відслідковувалися віддалені результати – від 1 до 5,5 року (25 пацієнтів).

Метою моніторингу були об'єктивні лабораторні показники (кортизол крові після супресії 1 мг дексаметазону, у деякого – вільний кортизол добової сечі та кортизол слини опівночі, АКТГ), а також клінічні прояви, що потенційно пов'язані з гіперкортизолемією (в частини пацієнтів – разом з гіперальдостеронемією).

У всіх пацієнтів, що ввійшли до групи дослідження, незалежно від часу операції, зареєстровано нормалізацію кортизолемії за даними дексаметазонової супресивної проби на кортизол та вільний кортизол сечі. Єдиний випадок рецидиву гіперкортизолемії спостерігався у *пацієнтки Б.*, 56 років, із субклінічним СК, ожирінням (пізніше оперована з цього приводу шляхом лапароскопічного бандажування шлунку методом LAGB), легкою формою цукрового діабету й остеопорозом, остеоартрозом кульшових суглобів. Через 3 роки після лівобічної адреналектомії (гістологічно підтверджена кортикостерома лівої НЗ) через прогресування гіперкортизолемії виконано резекцію правої НЗ з поодиноким кортикостеромою. Патоморфологічний діагноз не відповідав ознакам АІМАН, тому пацієнтку виключено з дослідження.

Клінічно оцінювались ефекти впливу (покращення, повне усунення) адреналектомії на домінуючий клінічний синдром (підвищений артеріальний тиск, цукровий діабет, ожиріння, остеопороз тощо).

У переважної більшості пацієнтів (26 з 30; 87%) таким синдромом була артеріальна гіпертензія (АГ). В 14 випадках АГ мала тривалий анамнез, в тому числі ускладнений перебіг з порушеннями мозкового кровообігу та ішемічними серцевими атаками в 4 хворих. У 12 пацієнтів АГ розвинулась протягом 1–2 років перед встановленням діагнозу, що робило її причинний зв'язок із захворюваннями НЗ більш імовірним.

З клінічної точки зору стійке покращення відзначали 28 пацієнтів з 30 (93%). У 19 з них (68%) гіпотензивна терапія повністю не відмінялась, але контроль за тиском значно покращився, а для 9 хворих (32%), які вважали себе вилікованими, терапію АГ припинено через нормалізацію тиску. 2 пацієнти (6,7%) зауважили, що покращення їх стану не відбулося як стосовно АГ, так і інших скарг. Для обох з них характерна наявність тяжкої хронічної патології нирок.

На другому етапі досліджувались більш тривалі результати лікування (12–66 міс) для 25 пацієнтів з 30 (3 спостерігались менше 1 року, а з 2 хворими втрачено зв'язок). Більшість пацієнтів (19 з 25; 76%) констатували збереження досягнутого раніше позитивного ефекту лікування. Решта хворих (6 осіб; 24%) під час анкетування й огляду заявили про погіршення самопочуття переважно через зменшення контролю АГ, причому в 2 із них позитивний ефект був відсутнім ще від початку, а в 4 поступове підвищення артеріального тиску відбулося через 2–4 роки після операції (2 хворим була вперше ініційована антигіпертензивна терапія). Одна пацієнтка відзначила також погіршення контролю рівня глюкози крові за цукрового діабету 2 типу.

Окремо слід зупинитися на 15 пацієнтах із змішаним типом гіперсекреції кортизолу та альдостерону. У 13 з них, яким крім СК був підтверджений первинний гіперальдостеронізм (ПГА), спостерігалися віддалені результати. Стійкий позитивний ефект протягом першого року відзначали 12 (91,6%), а протягом 1–4 років – 8 з 10 пацієнтів, що ввійшли до групи дослідження (80%), при цьому стабільну терапію верошпіроном отримували тільки 4 з них.

Клінічний випадок *пацієнтки Л.* яскраво демонструє динаміку стану після операції, яка була виконана їй у віці 56 років (2011 р.). Хвора страждала на АГ понад 20 років та цукровий діабет 2 типу. На тлі погіршення контролю АГ виконано додаткове обстеження на можливу наявність СК та ПГА, що й було підтверджено лабораторно.

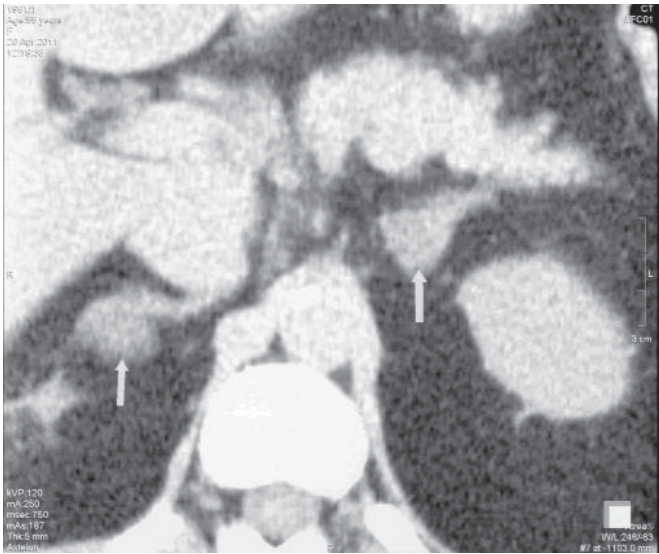


Рис. 3. Рентгенологічна картина НЗ на знімку КТ у пацієнтки з АІМАН-синдромом.

При комп'ютерній томографії виявлено двобічне гіперпластичне ураження НЗ (рис. 3), проведено лівобічну адреналектомію, яка сприяла вираженому полегшенню контролю АГ, зниженню маси тіла на 12 кг. Пацієнтка дуже дисциплінована, щорічно проходила контрольні обстеження в УНПЦХТЕОІТ, що засвідчили стабільний клінічний ефект у вигляді нормотензії, нормоглікемії на тлі терапії спіронолактоном (50 мг на добу) та дієти. Рівень кортизолу крові після нічної дексаметазонавої проби досягнув граничного значення (1,8–1,85 мкг/дл), АКТГ – 12–15 пкг/мл, вільний кортизол сечі – у нормі протягом серії визначень.

Кожний п'ятий пацієнт з дослідної групи (6 осіб) страждав на цукровий діабет 2 типу різного ступеня важкості. У 2 отримано виражений позитивний ефект з повною відміною препаратів у 1. У 3 випадках компенсація гіперглікемії була задовільною та стабільною впродовж усього терміну спостереження без зміни режиму лікування та розвитку чи прогресування ускладнень. В одному випадку контроль діабету погіршився, але лабораторного рецидиву гіперкортизолемії не зареєстровано.

У 5 хворих при першому зверненні в клініку до операції були зафіксовані скарги на біль у кістках (поперек, кульшові та колінні суглоби), як можливий прояв остеопоротичних стероїдних змін. Усі пацієнти протягом терміну спостереження (як до року, так і впродовж 1–5 років подальшого контролю) відзначали зникнення больового синдрому. Позитивним наслідком операції 40%

пацієнтів (12 з 30) вважали суттєве зменшення маси тіла (від 5 до 14 кг) без зміни звичного харчового режиму та стилю життя.

Усі 3 (10%) пацієнти з вираженим клінічно значущим СК продемонстрували після операції повне відновлення еукортизолемії та позбавлення від клінічних кушингоподібних проявів (рис. 4). Цікаво, що після операції ми не спостерігали у цих пацієнтів тимчасової надниркової недостатності, що характерно для пацієнтів із СК, що спричинений гормонально активною кортикостеромою. Хірургічних ускладнень після лапароскопічних адреналектомій не спостерігалось в жодному випадку.



Рис. 4. Зворотний розвиток зовнішніх рис та змін шкіри після однієї адреналектомії з приводу АІМАН-синдрому через 2 місяці після лікування.

ВИСНОВКИ

Наш перший в Україні досвід дослідження серійних випадків АІМАН серед пацієнтів, оперованих на НЗ із різних причин, демонструє істотну частку цього захворювання у числі чинників ендогенної надниркової гіперкортизолемії.

Двобічні гіперпластичні ураження НЗ з низькою щільністю утворень за даними КТ мають розглядатись, як імовірний варіант АІМАН та підлягати лабораторним тестам на гіперкортизолемію та її залежність від АКТГ. У половини пацієнтів захворювання може протікати «під маскою» гіперальдостеронізму, демонструючи поєднану гіперсекрецію кортизолу і альдостерону.

Терапевтичним методом першої черги можна обрати лапароскопічну адреналектомію з боку більш виражених гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень. Таке

хірургічне лікування дозволяє досягти тривалої ремісії у більшості пацієнтів унаслідок істотного циторедуктивного ефекту та не призводить до надниркової недостатності.

Рецидив або персистенція клінічно значущої гіперкортизолемії після адrenaлектомії з приводу АІМАН зумовлюють серйозну клінічну дилему: продовжити хірургічне лікування, виконавши остаточну радикальну тотальну адrenaлектомію (з відповідними негативними наслідками, пов'язаними з проявами надниркової недостатності та труднощами замісної стероїдної терапії) або провести ретельне складне дослідження безпосередніх механізмів стимуляції адренокортикоцитів на основі протоколу пошуку ектопічних рецепторів та конкретних стимулюючих гормонів (пептидів), що дозволить підібрати таргетні терапевтичні препарати для тривалого гальмування дії причинних гуморальних агентів.

Таким чином, перший ретроспективний аналіз великої групи пацієнтів, які підлягали операції в обсязі однієї адrenaлектомії з приводу АІМАН-синдрому, демонструє необхідність подальшого вивчення клініко-патологічних аспектів проблеми в проспективному дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline // *J Clin Endocrinol & Metabol.* – 2008. – Vol. 93 (5). – P. 1526–1540.
2. Morris D.G., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome, 5th ed. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 1. – P. 429–453.
3. Christopoulos S., Bourdeau I., Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors // *Horm. Res.* – 2005. – Vol. 64. – P. 119–131.
4. Kirschner M.A., Powell R.D., Lipsett M.B. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor // *J. Clin. Endocr.* – 1964. – Vol. 24. – P. 947–955.
5. Libe R., Coste J., Guignat L. et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome // *European Journal of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 163. – P. 129–138.
6. Черенько С.М., Товкай А.А., Черенько М.С. АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников – особенный вариант синдрома Кушинга: обзор и клинические примеры // *Материалы II Украинско-Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов)».* – Харків, 2011. – С. 94–97.
7. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders // omim.org
8. Lacroix A., Ndiaye N., Tremblay J., Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22. – P. 75–110.
9. Kirschner L.S., Carney J.A., Pack S.D. et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex // *Nature Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 89–92.
10. Lacroix A., Bourdeau I., Lampron A. et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 73 (1). – P. 1–15.
11. Costa M.H., Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2007. – Vol. 51 (8). – P. 1226–1237.
12. Bourdeau I., D'Amour P., Hamet P., Boutin J.M., Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 5534–5540.
13. Iacobone M., Albiger N., Scaroni C., Mantero F., Fassina A., Viel G. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) // *World Journal of Surgery.* – 2008. – Vol. 32 (5). – P. 882–889.
14. Ito T., Kurita Y., Shinbo H. et al. Successful treatment for adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenal hyperplasia with laparoscopic adrenalectomy: a case series // *Journal of Medical Case Reports.* – 2012. – Vol. 6. – P. 312 (<http://jmedicalcasereports.com/content/6/1/312>).

РЕЗЮМЕ

Адренокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз (АІМАН): перший клінічний досвід в Україні

С.М. Черенько, О.Е. Третяк, О.А. Товкай

Мета роботи – проаналізувати сучасні літературні відомості та власні клінічні спостереження щодо патогенезу та діагностично-лікувальних особливостей АІМАН.

Матеріали та методи. Матеріалами для літературного аналізу слугували наукові друковані та інтернет-ресурси. Власні спостереження спиралися на аналіз комп'ютерної бази даних спеціалізованої клініки ендокринної хірургії, що налічує більш як 900 пацієнтів з хірургічними захворюваннями НЗ, в тому числі 34 хворих, які були віднесені за комплексом ознак до АІМАН.

Результати та обговорення. АІМАН серед пацієнтів, оперованих з різних причин на НЗ, складає істотну частку (3,8%). Середній вік хворих становив (53±7) років (42–71 рік), серед яких жінок – 23, чоловіків – 7 (23,3%). У половини пацієнтів разом із СК виявлявся первинний гіперальдостеронізм. Пацієнти мали ознаки переважно субклінічного СК з домінуючим синдромом у вигляді артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, остеопорозу, ожиріння. Усім після верифікації СК, супресованого АКТГ та візуалізації виконано односторонню лапароскопічну адреналектомію. Віддалені результати відстежені для 30 пацієнтів у період до 1 року та у 25 хворих – до 5,5 року. Клінічне покращення зареєстроване у 93% та 76% відповідно. У всіх пацієнтів рівень кортизолу крові нормалізувався, лабораторного рецидиву СК не спостерігалось.

Висновки. Двобічні гіперпластичні ураження НЗ із низькою рентгенологічною щільністю утворень мають розглядатись як імовірний варіант АІМАН та підлягати дослідженню на прихований СК. Лапароскопічна адреналектомія з боку більш виражених гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень дозволяє досягти тривалої ремісії у більшості пацієнтів та не призводить до надниркової недостатності.

Ключові слова: АІМАН, макронодулярна гіперплазія надниркових залоз, АКТГ-незалежний синдром Кушинга, лікування.

РЕЗЮМЕ

Адренокортикотропін-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников (АІМАН): первый клинический опыт в Украине
С.М. Черенько, Е.Э. Третяк, А.А. Товкай

Цель работы – проанализировать современные литературные сведения и собственные клинические наблюдения, касающиеся патогенеза, диагностических и лечебных особенностей АІМАН.

Материалы и методы. Материалом литературного анализа служили научные печатные и интернет-ресурсы. Собственные наблюдения основаны на анализе компьютерной базы данных специализированной клиники эндокринной хирургии, которая насчитывает более 900 пациентов с хирургическими заболеваниями НЖ, в том числе 34 больных, относящихся по комплексу признаков к АІМАН.

Результаты и обсуждение. АІМАН среди пациентов, оперированных на НЖ по разным причинам, составляет существенную часть (3,8%). Средний возраст больных составил (53±7) лет (42–71 год), из которых женщин – 23, мужчин – 7 (23,3%). У половины пациентов СК сопровождался первичным гиперальдостеронизмом. Пациенты имели признаки преимущественно субклинического СК с доминирующим синдромом в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета, остеопороза, ожирения. Всем после верификации СК, супрессивного АКТГ и визуализации НЖ выполнена односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Отдаленные результаты отслежены у 30 пациентов в период до 1 года и у 25 больных – до 5,5 года. Клиническое улучшение зарегистрировано в 93% и 76% соответственно. У всех пациентов уровень кортизола крови нормализовался, лабораторного рецидива СК не наблюдалось.

Выводы. Двусторонние гиперпластические поражения НЖ с низкой рентгенологической плотностью образований должны рассматриваться как вероятный вариант АІМАН и подлежать исследованию на скрытый СК. Лапароскопическая адреналэктомия со стороны более выраженных гиперпластических изменений по данным визуализационных обследований позволяет достичь длительной ремиссии у большинства пациентов и не вызывает надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: АИМАН, макронодулярная гиперплазия надпочечников, АКТГ-независимый синдром Кушинга, лечение.

SUMMARY

Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): initial clinical experience in Ukraine

S. Cherenko, O. Tretiak, O. Tovkai

Aim. To analyze modern medical literature and own clinical data related to pathogenesis, diagnosis and treatment of AIMAH patients.

Material and methods. Published and electronic resources were analyzed. Own data were received from institutional computed database, collected data of more than 900 patients after adrenalectomies, performed during the last 15 years, including 34 (3,8%) adequately examined patients with AIMAH.

Results and discussion. AIMAH is not a rare condition among endogenous adrenal CS. Average age of patients was (53+₋₇) years (42–71 years), males comprised 23,3% (7 persons). Primary hyperaldosteronism was simultaneously diagnosed with CS in one half

of patients with AIMAH. Clinical presentation of disease comprised with predominantly subclinical CS accompanied by arterial hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis and obesity. All patients after confirmation of CS, ACTH-independancy and positive visualization were treated by unilateral laparoscopic adrenalectomy. Follow-up was carried out for 30 patients up to 1 year and for 25 patients – until 5,5 years after surgery. Clinical improvement of symptoms has been established for 93% and 76% correspondingly. All patients demonstrated normalization of serum level of cortisol, not a single case of laboratory relapse of CS was confirmed.

Conclusion. Bilateral hyperplastic lesions of adrenals with low radiologic density should be considered as possible AIMAH and should undergo investigation on occult CS. Laparoscopic adrenalectomy on the side of more prominent hyperplasia leads to long term remission in most of patients and does not lead to adrenal insufficiency.

Key words: AIMAH, macronodular adrenal hyperplasia, ACTH-independent Cushing syndrome, treatment.

Дата надходження до редакції 16.05.2016 р.