

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧНОГО ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

С.М. Черенько, О.С. Ларін, Л.В. Щекатурова

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

Реферат

У праці наведено огляд сучасного стану проблеми діагностики і лікування первинного альдостеронізму, а також результати особистих досліджень на великому клінічному матеріалі (155 хворих). Виокремлюється важливість скринінгового вивчення співвідношення альдостерон/ренін і проведення верифікованих проб у клініці, а також виконання окремого забору крові з надниркових вен для латералізації процесу. Аналіз результатів хірургічного лікування 116 пацієнтів (у більшій кількості - лапароскопічна адреналектомія) підтвердив вилікування більшості пацієнтів при поодиноких аденомах або чітко латералізованому процесі. Спіронолактон і еплеренон є ефективними терапевтичними препаратами.

Ключові слова: первинний альдостеронізм, діагностика, лікування

Abstract

STATE-OF-THE-ART APPROACH TO DIAGNOSIS AND MEDICAL AND SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY ALDOSTERONISM

S.M. CHERENKO, O.S. LARIN, L.V. SCHEKATUROVA

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Health of Ukraine, Kyiv

A brief review of the latest issues in the diagnosis and treatment of primary aldosteronism is provided, along with an analysis of the 155 patients treated in our institute. The importance of screening with the aldosterone/renin ratio and use of confirmatory tests was underlined, as well as determining the side of the pathology by adrenal vein sampling. Analysis of the surgical treatment results of 116 adrenalectomies (most of which were done laparoscopically) demonstrated that most patients with solitary adenomas and distinct lateralized adrenal lesions recovered completely. Spironolactone and eplerenone are effective as medical therapy.

Key words: primary aldosteronism, diagnosis, treatment

Вступ

Одним із найпоширеніших захворювань надниркових залоз (НЗ) та найчастішою із ендокринних надниркових причин артеріальної гіпертензії (АГ) є первинний гіперальдостеронізм (ПГА), в основі якого лежить більше або менше автономна первинна (не викликана зовнішніми або поза-

наднирковими чинниками) гіперпродукція мінералокортикоїду альдостерону клубочковою ділянкою кори НЗ. Альдостерон у нормі діє злагоджено у системі ренін-ангіотензін-альдостерон, шляхом впливу на специфічні альдостеронові рецептори та регулює об'єм циркулюючої крові переважно через затримку в організмі натрію та підвищену екскрецію калію із сечею [1-3]. Еволюційно ця система була спрямована на підтримку рівня позаклітинної рідини в умовах недостатнього надходження до організму натрію (солі). Сучасне харчування, яке навпаки зловживає споживанням солі, робить вразливим цей гормональний механізм гомеостазу. Водночас, спектр дії альдостерону, як це було з'ясовано протягом останніх років, є набагато ширшим та співвідноситься не тільки із АГ. Рецептори альдостерону містяться у судинах, серці, мозку, нирках, товстій кишці та інших органах [3]. Найбільш драматичний руйнівний вплив спричиняється альдостероном через стимулювання фібробластичної активності у судинах та міокарді, пригнічення фібрinolізу, накопичення колагену та гіпертрофію міокарду (особливо лівого шлуночка), а також ремоделювання судин із їх стенозом і склерозом [3, 4]. Причому наразі доведено (як в експерименті, так і в клініці) незалежний від артеріального тиску вплив ПГА на лівошлуночкову гіпертрофію, а також можливість зворотного розвитку її під впливом дії блокаторів рецепторів альдостерону або після адреналектомії із приводу альдостерон-продукуючої аденоми НЗ [4, 5].

Із початку розкриття патогенезу синдрому ПГА у 60-х роках та протягом наступних 40 років вважалося, що це захворювання є доволі рідкісним та викликає не більше 0,5% всіх випадків АГ в популяції [1]. Впровадження доступних та надійних лабораторних тестів (насамперед скринінгу рівня альдостерону та активного реніну плазми) протягом останнього десятиріччя революційним чином змінили уяву щодо по-

ширеності цього захворювання. За даними низки популяційних скринінгових досліджень частота ПГА становить близько 6-15%% популяції хворих з АГ, а серед пацієнтів із резистентною гіпертензією - 20% [3]. Навіть серед хворих із легким та помірним за важкістю перебігом АГ без гіпокаліємії частота захворювання складає 3%.

Типовими ознаками ПГА є стабільна важко-контрольована АГ, гіпокаліємія та їх клінічні еквіваленти - поліурія, спрага, ніктурія, міопатія, парестезії, судоми м'язів кінцівок, аритмія, головний біль, запаморочення, погіршення зору. Вперше типову картину ПГА за наявності аденоми кори НЗ, АГ та гіпокаліємії описав Джеремі Кон у 1955 році. Зараз доведено, що більшість пацієнтів має прихований перебіг ПГА, гіпокаліємія трапляється лише у 20-30%, а серед головних причин поруч із аденомою НЗ (30-40%) виступає гіперплазія кори НЗ (60-70%) [3, 4]. Дуже показовим щодо зміни уявлення про поширеність та характер захворювання є дослідження американських вчених із клініки Мауо: протягом 1957-1985 рр. тут було діагностовано 248 пацієнтів із ПГА (98% - із гіпокаліємією), 68% із яких оперовано із приводу аденоми НЗ; на противагу - тільки за один 1999 рік було виявлено 120 пацієнтів (із них тільки 37% гіпокаліємічних), і лише у 28% виявлено аденому НЗ [1].

Взагалі ПГА може носити спорадичний або сімейний характер. Основною причиною спорадичного варіанту є альдостерон-продукуюча аденома (переважно невеличка пухлина діаметром 0,5-3 см, часто множинна у межах однієї залози), двобічна гіперплазія кори НЗ (ідіопатична гіперплазія наднирників) або, менш часто, одnobічна гіперплазія клубочкової ділянки кори НЗ (т.зв. первинна гіперплазія НЗ). Рідкісною причиною ПГА може бути карцинома кори НЗ; її слід підозрювати при розмірі більшому за 3 см [3].

Сімейна форма ПГА охоплює лише 1-2% випадків хвороби, є генетично опосередкованою (із відомими локусами мутацій) автосомно-домінантною патологією та має два типи (FH-I та FH-II), перший із яких носить назву глюкокортикоїд-чутливого альдостеронізму (є наслідком гібридного гену, який кодує синтез 11- β -гідроксілази та альдостерон-синтетази, що стимулюються АКТГ). Ця форма захворювання може успішно лікуватися глюкокортикоїдами. Інша (FH-

II) може демонструвати будь-який морфологічний варіант - від гіперплазії до аденом - та вражати обидві НЗ [2,3].

Широкомасштабні міжнародні дослідження довели, що найбільш чутливим скринінговим тестом ПГА зараз є не гіпокаліємія та не підвищений рівень альдостерону плазми, а співвідношення альдостерон/активність реніну плазми (що вимірюються у нг/дл та нг/мл/год). Наявність показника цього співвідношення при заборі крові після перебування у вертикальному положенні більше 20-25 (або 6, коли вимірюється активний ренін плазми у нг/л) із 90-95% вірогідністю свідчить на користь ПГА. Для диференціювання із низькореніною формою АГ корисним є встановлення нижньої межі для альдостерону крові у таких випадках за 15 нг/дл. Слід зауважити, що співвідношення альдостерону до реніну потрібно вимірювати, коли пацієнт не приймає ліків, які можуть вплинути на рівень цих гормонів (інгібітори АКФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, бета-адреноблокатори та діуретики, вживання кожного із яких має бути призупинене щонайменше на 2 тижні). Верошпірон (спіронолактон) потрібно відмінити на 4-6 тижнів перед тестом [1, 3].

Додатковими лабораторними тестами є також зниження рівня калію крові менше 3,6 ммоль/л, відносно підвищення рівня натрію, помірний алкалоз та збільшення екскреції калію із сечею.

У зв'язку зі значною поширеністю ПГА та його потенційно важкими наслідками для здоров'я і життя були зроблені спроби стандартизувати алгоритм обстеження та лікування випадків хвороби. Найбільш "доказовим" та обґрунтованим вбачається нещодавно оприлюднене керівництво американського товариства ендокринологів (Endocrine Society) 2008 р. [2]. За даними керівництва, групами ризику щодо виявлення ПГА вважаються пацієнти із артеріальним тиском вище 160/100 мм.рт.ст., медикаментно-резистентною гіпертензією, гіпокаліємією, наявністю сімейного анамнезу АГ, особливо із церебро-васкулярними ускладненнями у молодому віці, АГ із інциденталомою НЗ.

Найінформаційнішим скринінговим тестом визнане співвідношення альдостерону/реніну плазми, про яке вже йшлося. Для підтвердження діагнозу пропонується користуватися од-

ним із 4 тестів (стислий опис): 1) оральний тест навантаження сіллю (3 доби вживання 6 г солі на тлі звичайного харчування із наступним визначенням альдостерону у добовій сечі): рівень екскреції альдостерону більше 12-14 мкг вважається позитивним для ПГА; 2) інфузійний тест навантаження сіллю (введення в/в 2 л фізіологічного 0,9% розчину NaCl протягом 4 год. із наступним визначенням концентрації альдостерону плазми): рівень <5 нг/дл вважається малоюмовірним для ПГА, >10 нг/дл - позитивним результатом; 3) флудрокортизон-стимулюючий тест (вживання 0,1 мг флудрокортизону кожні 6 год. протягом 4 діб): у положенні стоячи рівень альдостерону на 4 добу о 10:00 ранку >6 нг/дл підтверджує ПГА; 4) каптопріловий тест (25-50 мг каптопріла орально після 1 год. перебування у положенні сидячи - визначення концентрацій альдостерону, реніну, кортизолу перед прийманням каптопрілу, через 1 та 2 год.): у нормі альдостерон пригнічується більш, як на 30%, а у хворих із ПГА - залишається підвищеним, а ренін - супресованим (за ідіопатичної гіперплазії НЗ альдостерон може дещо пригнічуватись) [2].

Наступним кроком діагностики є класифікація ПГА на вже вказані підтипи. Вирішальним є визначення однобічного або двобічного ураження, а також з'ясування спадкової форми захворювання. Першим візуалізуючим тестом має бути комп'ютерна томографія, яка може викрити аденому НЗ, їх двобічне ураження або карциному (за великих розмірів пухлини).

Для диференціювання однобічної та двобічної гіперплазії (аденоми) клубочкової ділянки застосовують селективний забір крові із вен НЗ та нижньої порожнистої вени. Вимірюють співвідношення альдостерон/кортизол та порівнюють показники із обох вен НЗ та порожнистої вени. Різниця більше, ніж у 4 рази свідчить на користь однобічного ураження. Різниця менше, ніж у 3 рази, - на користь двобічної гіперплазії. Важливість цього дослідження дуже велика - в ідеалі його слід було б виконувати всім пацієнтам, оскільки навіть при локалізованій за даними КТ чи МРТ аденомі НЗ конкордатну різницю у концентрації альдостерону у вені НЗ знаходять лише у 60% пацієнтів [1, 2]! Водночас складність дослідження, необхідність великого досвіду судинного рентгенолога, необхідність виконання

високоточних серійних лабораторних тестів, певний ризик цієї інвазивної процедури змушують її застосовувати. При наявності однобічного пухлинного ураження НЗ у відносно молодого пацієнта (<40 років) з лабораторними ознаками ПГА, або гіпокаліємією та АГ виконання цього тесту не є необхідним.

Корисним може виявитися класичний постуральний стимулюючий тест, який полягає у реєстрації парадоксального зниження рівня альдостерону крові після переходу пацієнта у вертикальне положення (краще - після навантаження ходінням 1-2 години). У нормі та меншим чином при ідіопатичній двобічній гіперплазії НЗ рівень альдостерону за таких умов збільшується. При альдостерон-продукуючій аденомі НЗ (або при сімейній FH-I формі) рівень альдостерону зменшується або не змінюється. Це буває важливим за неефективності селективного венозного забору крові з НЗ та наявній аденомі за вислідами візуалізуючих тестів [2].

Для пацієнтів із раннім виникненням симптомів (<20 років), або сімейним анамнезом ПГА, або інсультом у віці менше 40 років, рекомендується проведення генетичного аналізу на наявність сімейної глюкокортикоїд-чутливої форми ПГА (нажаль, в Україні зараз є малореальним).

Лікування аденом НЗ з ознаками гіперпродукції альдостерону є виключно хірургічним. "Золотим стандартом" є лапароскопічна адреналектомія, яка стала переважаючим методом хірургічного лікування від 2000-х років. Близько 60-70% хворих після операції отримують нормотензійний стан без додаткового лікування, у решти - контроль гіпертензії суттєво полегшується [4, 6]. Для однобічної гіперплазії НЗ при клінічно виразному ПГА хірургічне лікування також показане, на відміну від двобічної гіперплазії (лікується антагоністами альдостерону - спіронолактоном, селективними блоаторами альдостеронових рецепторів - еплереноном, калій-зберігаючим діуретиком - амілоридом). Для сімейної глюкокортикоїд-чутливої форми ПГА рекомендується вживання мінімальних доз глюкокортикоїдів - переважно дексаметазону, - які можуть нормалізувати рівень артеріального тиску та усунути гіпокаліємію [2].

Таким чином, сучасний рівень медицини вимагає ретельного діагностичного пошуку та

класифікації випадків ПГА, перш за все серед хворих на АГ, а також виваженого вибору адекватних методів лікування.

Мета роботи: проаналізувати результати клінічного досвіду спеціалізованої ендокринологічної клініки у лікуванні ПГА, визначити їх відповідність сучасним міжнародним критеріям діагностики, спроможність вітчизняної медицини до виконання таких вимог.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз клінічного матеріалу спеціалізованої клініки ендокринної хірургії. Протягом 1996-2009 рр. знаходилося на лікуванні 155 і оперовано 116 пацієнтів із ПГА різних форм. У 1996-2004 рр. основними діагностичними критеріями були: рівень альдостерону крові вище 30 нг/дл, гіпокаліємія, наявність пухлини НЗ на тлі АГ. В останні 5 років діагностику було стандартизовано. Після скринінгового відбору хворих за рівнем співвідношення альдостерон/активність реніну (або активний ренін) плазми, пацієнтів з сумнівним діагнозом додатково обстежували у клініці: проводили визначення альдостерону після навантаження сіллю (в/в введення 2 л фізіологічного розчину), а також в умовах постурального тесту, вимірювався рівень калію та натрію крові, візуалізувалися НЗ спіральною комп'ютерною томографією із в/в контрастуванням та надтонкими зрізами (1-3 мм). Частині пацієнтів із неповними вислідами щодо латералізації патології НЗ виконували роздільний відбір крові з правої та лівої надниркової вени під ангіографічним контролем. Результат вважався позитивним при різниці співвідношення альдостерон/кортизол більш ніж у 3-4 рази. Показанням до операції вважали ПГА з наявністю пухлинного ураження однієї з НЗ або виразну асиметрію їх гіперплазії (за відсутністю даних роздільного відбору крові з надниркових вен). Віддалені результати оцінювали за корекцією гіпокаліємії, нормалізацією артерійного тиску (полегшенням контролю АГ), відновленням важких порушень серцево-судинної системи (аритмія, лівошлуночкова недостатність), а також рівнем альдостерону та кортизолу крові.

Результати й обговорення

Серед 155 пацієнтів зі встановленим діагнозом

ПГА шляхом візуалізуючих методів діагностики та роздільного відбору крові з надниркових вен (12 досліджень) було виявлено 116 випадків унілатеральної (або виразно асиметричної) патології НЗ, 114 із яких згодом були оперовані (103 лапароскопічні операції та 11 відкритих люмботомічних). Двоє хворих відмовилися від операції та проходять терапію антагоністами альдостерону із позитивним ефектом (1 і 3 роки). Решта пацієнтів (37) не мали переконливих ознак однобічного ураження НЗ та отримували лікування антагоністами рецепторів альдостерону (верошпірон або еплеренон) з приводу ідіопатичної гіперплазії наднирків. В 1 випадку лікування було змінено на дексаметазон (0,5 мг на добу) після встановлення діагнозу глюкокортикоїд-чутливого ПГА. Слід зазначити, що у 34 (22%) пацієнтів у минулому зареєстровані церебро-васкулярні ускладнення АГ.

Серед 114 оперованих хворих гістологічне підтвердження солітарної пухлини коркового шару НЗ отримали у 86 (75%), тоді як у решти було викрито вузликову (17) або дифузну (11) гіперплазію коркового шару. В одному випадку у пацієнта 16 років гіперсекрецію альдостерону викликала карцинома кори НЗ, яка проявилася важкою АГ та гіпокаліємією. Пухлина виявлена на стадії інвазії до суміжних органів та поширеного метастазування. Пацієнт помер після операції. У решти 113 оперованих хворих важких ускладнень та летальності не було.

Найкращі віддалені результати хірургічного лікування спостерігали у групі гістологічно підтверджених солітарних аденом НЗ. У 57 пацієнтів (67%) відновлено нормальний артерійний тиск із відміною гіпотензивної терапії. Для решти 28 пацієнтів (33%) було зменшено кількість препаратів від 3-4 до 1, тиск добре контролювався у всіх випадках. Дещо гіршими результатами лікування виявилися у групі хворих із гіперплазією видаленої НЗ. Нормотензія відновилася у 7 (41%) із 17 пацієнтів з вузликовою та 4 (36%) з 11 пацієнтів із дифузною гіперплазією. Суттєве покращання перебігу АГ з відсутністю кризів та ускладнень спостерігали у 8 (47%) та 5 (45%), відповідно, а для 2 із 17 (12%) та 2 із 11 (18%) пацієнтів відповідно помітних змін у стані здоров'я не відбулося. Загалом наші результати співпадають із даними відомих фахівців [4, 6].

Загалом, кращі результати лікування спостерігали у хворих із солітарною пухлиною, виразною клінікою ПГА та гіпокаліємією, а також за анамнезу хвороби, що не перевищував 5 років. Нормокаліємія відновилась у всіх оперованих пацієнтів. Примітним є факт суттєвих позитивних змін стану пацієнтів з двобічною гіперплазією НЗ після адреналектомії з боку більшого ураження - у 2 з 5 таких пацієнтів ліквідовано АГ, а у решти значно поліпшено контроль над гіпертензією та покращено загальний стан, хоча в 1 випадку зберігається потреба в прийомі верошпірону.

Випадків рецидиву з боку виконаної адреналектомії не зафіксовано. Продовження хвороби в протилежній НЗ зафіксовано в 6 випадках (1 - після видалення аденоми та 5 - після гіперплазії НЗ).

Частка пацієнтів з ПГА серед всіх хворих із патологією НЗ в клініці невинно зростає з 5-10% у 1996-2000 рр. до 25% у 2001-2007 рр. та далі до 34-42% у 2008-2009 рр. Спостерігається тенденція до покращання точності передопераційної діагностики та, відповідно, кращим віддаленим результатам лікування для пацієнтів, яким проведено комплексне додаткове обстеження у клініці із верифікацією діагнозу ПГА однією із стимулюючих проб та зі застосуванням роздільного відбору крові із надниркових вен для латералізації патології НЗ. Наразі стоїть питання точної реєстрації та аналізу результатів клініко-гормонального обстеження всіх лікованих у клініці Центру пацієнтів для визначення оптимальних критеріїв діагностики та обґрунтування доцільної лікувальної тактики.

Висновки

1. За даними клініки зареєстровано значне зростання абсолютної та відносної (до 42%) кількості хворих з ПГА, що відповідає сучасним даним щодо поширення хвороби та її місця в патогенезі АГ.
2. Діагностика ПГА вимагає ретельного скринінгу співвідношення альдостерон/ренін насамперед серед пацієнтів зі стабільною важкою АГ, особливо у молодому віці та з ускладненим перебігом. Наявність гіпокаліємії є важливим, але не облігатним діагностичним критерієм.

3. Надзвичайно важливим для підтвердження діагнозу та обрання раціональної лікувальної тактики є етап стаціонарного додаткового обстеження пацієнтів з ПГА для верифікації діагнозу однією із проб з навантаженням сіллю (або каптотриловим тестом) та латералізації патології НЗ (у випадках сумнівної візуалізації пухлини НЗ або двобічному ураженні проводиться роздільний відбір крові з надниркових вен для аналізу співвідношення альдостерон/кортизол).

4. Хірургічне лікування (ларпароскопічна адреналектомія) ПГА є ефективним і безпечним методом лікування солітарних аденом та виразно-асиметричної гіперплазії НЗ, ефективність знижується у випадках тривалого анамнезу хвороби та симетричного двобічного гіперпластичного ураження НЗ.

5. Антагоністи альдостерону (спіронолактон) та селективні блокатори альдостеронових рецепторів (еплеренон) можуть з успіхом застосовувати те тільки при двобічній ідіопатичній гіперплазії НЗ, але й навіть при солітарних аденомах НЗ, коли пацієнт відмовляється від операції з приводу ПГА.

Література

1. Young W.F. Minireview: Primary Aldosteronism-Changing Concepts in Diagnosis and Treatment // *Endocrinology*. - 2003. - Vol. 144, N.6. - P. 2208-2213.
2. 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, N.9. - P.3266-3281.
3. 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.
4. Rossi G.P. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. - 2006. - Vol.20. - P.385-400.
5. Catena C., Colussi G., Lapenna R., Nadalini E., Chiuch A., Gianfagna P., Sechi L. Long-Term Cardiac Effects of Adrenalectomy or Mineralocorticoid Antagonists in Patients With Primary Aldosteronism // *Hypertension*. - 2007. - Vol.50. - P.911-918.
6. Ветшев П.С., Подзолков В.И., Ипполитов Л.И. и др. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма // *Проблемы эндокринологии*. - 2004. - Т.50, №6. - С. 18-26.