

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ ПЕРВИННОГО АЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

4.1. Принципова тактика визначення патогенетичної форми ПГА та диференціювання з іншими причинами синдрому гіперальдостеронізму

Як вже обговорювалось у попередньому розділі, діагностика ПГА становить багаторівневий поетапний процес. Проведення всього комплексу досліджень має відповісти на низку питань: 1) чи справді у пацієнта присутній гіперальдостеронізм? 2) чи викликаний синдром гіперальдостеронізму саме первинним ураженням НЗ (тобто чи альдостеронізм справді первинний)? 3) з якою саме з основних патогенетичних форм захворювання ми маємо справу (ідіопатична двобічна гіперплазія надниркових залоз, альдостерон-продукуюча аденома кори надниркової залози, первинна (однобічна) гіперплазія кори надниркової залози, глюкокортикоїд-чутливий ПГА або інший варіант генетично-детермінованого первинного альдостеронізму)? 4) чи обидві надниркові залози виробляють надлишок альдостерону (тобто чи може хірургічна адреналектомія вилікувати хворого)? 5) яку лікувальну тактику слід застосовувати у конкретного пацієнта?

Змістовна та об'єктивна відповідь на ці питання дасть змогу обрати вірний шлях лікування, звести до мінімуму кількість помилок тактичного порядку (насамперед виконання невиправданих операцій, призначення невідповідних фармацевтичних препаратів, невірних режимів їх застосування) та відповідно покращати довгострокові результати лікування пацієнтів.

Після первинного відбору пацієнтів на підставі визначення підвищеного рівня альдостерону у крові (бажано з одночасним виявленням низького рівня активного реніну плазми крові) зазвичай досліджується калій в сировотці крові для можливої

реєстрації зниження його концентрації, як важливого (хоча й не постійного) критерію ПГА та важкості його перебігу. На цьому етапі слід відокремити можливі інші причини гіпокаліємії та підвищення рівня альдостерону.

Хоча в загальному масиві пацієнтів із гіпертонічною хворобою гіпокаліємія визначається майже виключно у хворих на ПГА, необхідно пам'ятати про можливість інших чинників зниження рівня сироваткового калію.

Гіпокаліємія є досить загрозливим порушенням гомеостазу, адже вона може призводити до важких ускладнень: аритмії, парезів гладких та скелетних м'язів, кишкової непрохідності, судомного синдрому та, навіть, зупинки серця. Серед основних причин, що призводять до зниження рівня калію у крові нижче 3,5 ммоль/л (норма 3,5-5,3 ммоль/л) належать його втрати через шлунково-кишковий тракт (різноманітні розлади всмоктування, діарейний синдром, блювання), через сечовивідні шляхи (в основному, за рахунок вживання тіазидних та петльових діуретиків), гіпомагніємія, великі дози глюкокортикоїдів та, звичайно, первинний альдостеронізм. За наявності ПГА підвищена секреція альдостерону клітинами пучкової зони кори надниркової залози супроводжується зниженням синтезу активного реніну, затримкою натрію, підвищеним тиском, збільшеною екскрецією калію, що при прогресуванні хвороби призводить до гіпокаліємії. Саме знижений вміст активного реніну у крові є диференційним критерієм між різними формами гіперальдостеронізму – первинного та вторинного.

Завдяки розповсюдженню інформації про значну поширеність ПГА та активному скрінінгу цього захворювання не фахівцями-ендокринологами, алгоритм діагностики захворювання часом порушується через переоцінку значення лабораторного виявлення гіпокаліємічного стану пацієнта. Адже для деяких спеціалістів виявлення гіпокаліємії стає приводом для призначення одразу візуалізаційних методів дослідження, минаючи етап лабораторного підтвердження

діагнозу, який є надзвичайно важливим. Більше того, якщо у пацієнта виявляється пухлина НЗ, це трактується як альдостерома та призначається операція

Наведемо приклад клінічного випадку некоректно встановленого діагнозу. *Пацієнтка К., 23 років, була направлена в УНПЦЕХТЕОТ з обласного центру України з діагнозом «Первинний гіперальдостеронізм, аденома Кона» для проведення оперативного лікування. За місцем проживання діагноз був встановлений на підставі багаторазового визначення низьких рівнів калію у крові (2,3-3,7 ммоль/л) та підвищеного рівня альдостерону 370 пг/мл (норма до 300 пг/мл). В обласній лікарні була виконана КТ, яка виявила підозру на наявність додаткового утворення лівої НЗ до 6 мм у діаметрі, щільністю 26 УН.*

У приймальному відділенні пацієнтка скаржилась на виражену загальну та м'язову слабкість, болі у м'язах, інколи судом, ніктурію, зниження тиску до 50-60/30-40 мм рт.ст., нудоту, блювання, епізоди втрати свідомості.

Під час об'єктивного обстеження стан пацієнтки відносно задовільний, привертав на себе увагу виражений дефіцит маси тіла. Зріст – 154 см, вага – 42 кг, індекс маси тіла 15,6 кг/м². Тілобудова гіпостенічна, підшкірна жирова клітковина майже відсутня, молочні залози атрофовані, шкіра суха, бліда. Периферійних набряків нема. Артеріальний тиск 80/50 мм рт.ст., пульс 92 удари за хвилину, ритмічний. З боку інших органів і систем під час огляду зміни не виявлені. Під час лабораторного обстеження змін у загальних аналізах крові та сечі, біохімічному дослідженні крові не виявлено, глікемія у межах норми, калій – 2,4 ммоль/л (норма 3,5-5,3), іонізований кальцій – 1,11 ммоль/л (норма 1,05-1,3), натрій – 145 ммоль/л (норма 135-150). За даними електрокардіографії виявлені виражені зміни міокарду дифузного характеру. Згідно результатів УЗД органів черевної порожнини підтверджений виражений двобічний нефроптоз, поодинокі кальцифікати 2-3 мм, з боку інших органів – патології не виявлено. Щитоподібна залоза не змінена, тиреотропний гормон 1,9 мкМО/мл (норма 0,34-3,5).

Для остаточного виключення первинного гіперальдостеронізму було виконано повторне визначення альдостерону та визначення активного реніну крові, які відповідно становили - 412,9 пг/мл (норма 10-165) та 145,1 пг/мл (норма 3,3 – 31,71).

Під час більш детального опитування було виявлено неадекватне оцінювання пацієнткою своєї зовнішності та розмірів тіла. У середній школі дівчина мала зайву вагу та відтоді приділяла забагато уваги її зниженню.

Враховуючи вище наведені лабораторні (підвищений вміст альдостерону та активного реніну, гіпокаліємія) та клінічні дані (гіпотензія, дефіцит маси тіла), а також відсутність переконливих даних щодо наявності додаткового утворення у лівій наднирниковій залозі, пацієнтці був встановлений діагноз «Вторинний гіперальдостеронізм, синдром Бартера. Anorexia nervosa». Хворій було призначено верошпірон по 25 мг на день, препарати калію та магнію, а також направлено на консультацію до психотерапевту, який підтвердив діагноз. Наразі пацієнтка проходить курс лікування та відмічає значне покращення свого стану [61].

Синдром Бартера – це сукупність водно-електролітних та гормональних порушень, що характеризується гіпокаліємією, гіперальдостеронізмом, гаперреніємією та нормальним або зниженим артеріальним тиском. Дане захворювання частіше проявляється у дитячому віці як спорадичне або генетичне з аутосомно-рецесивним типом успадкування [233]. Головною ланкою патогенезу вторинного гіперальдостеронізму є активація ренін-ангіотензивної системи та підсилення секреції реніну клітинами юкстагломерулярного апарату нирки. До найчастіших причин збільшення синтезу реніну належать втрата натрію, спричинена обмеженням солі у дієті, використанням діуретиків чи діареєю, зменшення об'єму циркулюючої крові, обумовлена крововтратою, дегідратацією чи перерозподілом позаклітинної рідини (нефротичний синдром, цироз печінки, застійна серцева недостатність) [213].

Основним порушенням за синдрому Бартера є зниження реабсорбції хлориду та натрію у висхідному коліні петлі Генле. Останнє посилює надходження натрію у дистальний відділ нефрона та збільшує натрій-калієвий обмін у цій зоні. У результаті збільшується екскреція калію у дистальному звивистому каналці. Гіпокаліємія, що виникає, призводить у свою чергу до збільшеного синтезу простагландину E2 нирковими клітинами та I2 ендотеліальними. Тривала стимуляція реніну цими простагландинами призводить до гіперплазії юктагломерулярного апарату та постійної гіперреніємії, що викликає збільшення секреції ангіотензину II. Однак стимулюючий вплив останнього на кору надниркових залоз нівелюється низьким вмістом калію. Тому рівень альдостерону за синдрому Бартеру збільшується незначно. Вазопресорній дії підвищеного вмісту ангіотензину II протидіє високий рівень простагландину I2, в результаті чого артеріальний тиск залишається у межах норми, а за умов дегідратації – навіть знижується [233].

Таким чином, гіпокаліємія та артеріальна гіпертензія є одними з найважливіших проявів первинного гіперальдостеронізму, однак тільки низький рівень активного реніну крові дозволяє диференціювати первинний та вторинний гіперальдостеронізм.

Саме тому, наголос в сучасній діагностиці ПГА робиться не на окремі показники підвищеного рівня альдостерону крові та низькі рівні активності реніну плазми або активного реніну плазми, а на стандартизоване APC. Водночас вживання низьки медикаментів суттєвим чином впливає на рівні альдостерону та реніну, що слід враховувати під час попереднього скрінігу та тлумачення результатів (див. Розділ 1). Насамперед це стосується антигіпертензивних препаратів та сечогінних, які в ідеалі слід було б відмінити за 3-6 тижнів до обстеження, але з погляду на небезпечність залишення пацієнта без ефективної гіпотензивної терапії авторитетні фахівці радять залишати пацієнтам принаймні найменш впливові на APC препарати, такі як альфа-адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів, а також препарати

спазмолітичної та центральної дії. Звичай ми радили пацієнтам припинити вживання спіронолактону та будь-яких сечогінних за 4-6 тижнів до лабораторних визначень, а інгібіторів АПФ та рецепторів ангіотензину, а також бета-адреноблокаторів за 2-3 тижні.

Повторне визначення АРС дозволило змінити цей показник на позитивний для ПГА в 12 % випадків, для яких перше визначення здалося сумнівним через вживання певних медикаментів.

Іншим станом, який вимагає диференціювання з ПГА через низку схожих клініко-лабораторних проявів є гіперстимуляція кори НЗ підвищеним рівнем адренкортикотропного гормону (АКТГ). Причинами збільшення секреції АКТГ та відповідного збільшення глюкокортикоїдної та (в меншій мірі) мінералокортикоїдної активності можуть бути первинні кортикотропіноми гіпофіза (так званий гіпофізарний синдром Кушинга) або нейро-ендокринні пухлини різних органів людини (бронхи, тимус, підшлункова залоза, кишківник та інші), які набувають здатності до ектопічного синтезу кортикотропіну (так званий ектопічний синдром Кушинга) [245]. Зазвичай при збільшенні секреції АКТГ відповідна гіперплазія та гіперфункція кори НЗ проявляється перш за все глюкокортикоїдним надлишком та відповідною яскравою картиною гіперкортизолемії («Кушингоїдний симптомокомплекс»). Типові зміни зовнішності, вуглеводного та ліпідного обміну не потребують додаткового нагадування. Така класична картина притаманна перш за все гіпофізарному синдрому Кушинга, водночас при розвитку синдрому ектопічної АКТГ-секреції рівень кортикотропіну може збільшуватись у десятки разів дуже швидко, а зміни зовнішності бувають нехарактерними або неповними. На перший план при цьому можуть виходити важка гіпокаліємія, виснаження, артеріальна гіпертензія, септичний стан та інші прояви гіперсекреції кортизолу та альдостерону.

Тому ми вважаємо за необхідне перед продовженням діагностичної розробки кожного окремого випадку підозри на первинний альдостеронізм проводити

обов'язкове визначення рівня АКТГ в ранішній крові та проведення короткої (наукраще – стандартизованої нічної з 1 мг дексаметазону в 23-00 напередодні) дексаметазонової проби на кортизол крові [244]. Ці два тести дозволять викрити перш за все приховану гіперкортизолемію (або нетипову за проявами), а також випадки вторинного гіперальдостеронізму за рахунок гіперсекреції кортикотропіну гіпофізом або ектопічним джерелом викиду АКТГ.

Наведемо короткий нарис з клініко-діагностичних особливостей синдрому та клінічний приклад, який яскраво демонструє можливість такої важкої для діагностики і лікування ситуації.

Як вже згадувалось, головними клінічними особливостями АКТГ-ектопічного синдрому Кушинга є швидкий розвиток симптомокомплексу гіперкортизолемії, високі значення концентрації АКТГ, кортизолу та альдостерону крові, яскраві клінічні прояви з домінуванням порушень мінерального обміну [106]. Важливою клінічною ознакою АКТГ-ектопічного синдрому є помірна артеріальна гіпертензія з кризовим перебігом (220-230/130-150 мм рт. ст.). Такі підйоми зумовлені затримкою натрію в судинному руслі в наслідок надлишку кортизолу та інших кортикостероїдів. Іншим характерним симптомом АКТГ-ектопічного синдрому є м'язова слабкість, як наслідок гіпокаліємії через підвищену мінералокортикоїдну активність. Джерелом ектопованої продукції АКТГ можуть бути карциноїдні пухлини бронхів (36-46%), феохромоцитома (9-20%), вівсяноклітинний рак легенів (18-20%), медулярний рак щитоподібної залози (3-7%). В більш рідких випадках (до 5%) такі пухлини можуть локалізуватись у тимусі, слюнных залозах, підшлунковій залозі, товстому кишечнику, шлунку, стравоході, матці [84]. Діагностика захворювання включає клінічне та лабораторне обстеження хворого з визначенням маркерів нейроендокринних пухлин (хромогранін А, серотонін, нейроспецифічна енолази, 5-індолоцтова кислота). Вирішальне значення для лікувальної тактики становить топічна діагностика. Візуалізуючі методи можуть бути неспецифічними

(УЗД, оглядова рентгенографія, КТ, МРТ) та мають низьку чутливість при малих розмірах пухлин. Специфічні методи дозволяють найбільш точно локалізувати гормонально активну пухлину - сцинтиграфія з радіофармпрепаратами, чутливими до рецепторів соматостатину (октреоскан, DOTATOC тощо), та позитрона-емісійна томографія. Крім того, літературні дані свідчать, що у 7 – 19% випадків захворювання локалізація джерела ектопованої продукції АКТГ лишається невиявленою [84, 245].

Оптимальним та етіотропним методом лікування АКТГ ектопічного синдрому є хірургічне, що спрямоване на видалення джерела ектопічної секреції гормону. У випадках, коли локалізувати нейроендокринну пухлину неможливо, і при цьому має місце загроза життю хворого внаслідок прогресуючих проявів та ускладнень гіперкортицизму, виконують двобічну адреналектомію. Наводимо витяг з історії хвороби.

Хвора С., 62 років, звернулась в клініку з направленням Полтавського обласного ендокринного диспансеру з попереднім діагнозом «синдром Кушинга». Хвора скаржилася на виразну та прогресуючу загальну слабкість, підвищення АТ, задуху, набряки нижніх кінцівок, болі в кістках, потемніння шкіри, наявність росту волосся на обличчі. Вважала себе хворою близько двох років, коли з'явилися вище значені скарги. При клінічному обстеженні був виявлений тяжкий загальний стан хворої. Свідомість ясна. Виражена м'язова слабкість (хвора ледь самотійно підводилася з ліжка, відмічалася послаблене стиснення пальців рук). Зріст хворої дорівнював 163 см, вага 81 кг. Шкіра тонка, темна, зі стріями синюшно-червоного кольору на стегнах, животі. Відмічалися гнійничкові запалення на обличчі. Температура тіла субфебрильна, пульс 86 ударів за хвилину, АТ 170/110 мм рт. ст. Тони серця звучні, з акцентом на легеневій артерії. Відмічалася послаблення везикулярного дихання у нижніх ділянках легенів, більше зліва.

При лабораторному дослідженні виявлено гіпохромну анемію (гемоглобін 95 г/л), гіпербілірубінемію (29,3 мкмоль/л) при нормальних показниках трансаміназ крові, гіпокальцеїєю та порушення вуглеводного обміну. Гормональні показники: альдостерон - 657,25 пг/мл (нормальні значення: 10-160), K^+ - 1,5 ммоль/л, Na - 152 ммоль/л, кортизол - 2000,0 нмоль/л (180-650), АКТГ - 534,0 пг/мл (7,9-66,1), ТТГ - 0,24 мкМЕ/мл (0,34-5,6), $T4_{св}$ - 14,2 пмоль/л (11,5-23,0), $T3_{св}$ - 3,2 пмоль/л (2,5-5,8).

При інструментальному дослідженні на СКТ виявлена дифузна гіперплазія наднирників (розміри правого наднирника - 45x65x27 мм, лівого - 47x69x28 мм), а також ознаки застійного жовчного міхура та хронічного панкреатиту. При проведенні МРТ головного мозку - патології гіпофізу не виявлено. При СКТ обстеженні органів грудної порожнини (без внутрішньовенного контрастування) виявлені ознаки лівобічного гідротораксу. Виконана лівобічна плевральна пункція - евакуйовано близько 300 мл серозно-геморагічної рідини без ознак інфікування.

Встановлено попередній діагноз: АКТГ-ектопічний синдром Кушинга без встановлення періоджерела секреції кортикотропіну, важкий перебіг. Подальше обстеження хворої не було можливим у зв'язку з різким погіршенням загального стану у вигляді прогресуючої слабкості серцевої діяльності, порушень електролітного обміну, загрози септичного стану. По життєвим показанням проведена операція - лапароскопічна одномоментна двобічна адреналектомія, дренування черевної порожнини. Під час операції виконана аутотрансплантація фрагментів тканини наднирників (біля 1-2 г) в м'язи передньої черевної стінки. Ранній післяопераційний період проходив без ускладнень, проводилася симптоматична терапія, антибактеріальна терапія (ексудативний лівобічний плеврит), компенсація надниркової недостатності та цукрового діабету. Хвора демонструвала швидке одужання з нормалізацією рівня електролітів крові, артеріального тиску, зовнішнього дихання, інших метаболічних розладів. Отримано патогістологічне дослідження - звичайна гіперплазія коркового шару правого та

лівого наднирників. В задовільному стані хвора виписана із стаціонару з рекомендаціями подальшого дообстеження після стабілізації загального стану. Через місяць кортизол крові на фоні замісної терапії становив 59,1 нмоль/л (58-403), АКТГ- 249,5 пг/мл (7,9-66,1).

При повторному проведенні СКТ з внутрішньовенним контрастуванням виявлено м'якотканинне утворення передньо-верхнього середостіння в межах збільшеного тимусу. Нажаль, при первинному дослідженні дане утворення не було виявлено внаслідок гідротораксу, зміщення середостіння і проведення дослідження без внутрішньовенного посилення (воно виконувалось за екстреними показаннями). При сцинтиграфії до рецепторів соматостатину виявлено джерело накопичення ізотопу в ділянці нижнього полюсу тимусу.

На підставі даних дообстеження хворій виконана операція поєднаною бригадою торакальних та ендокриних хірургів: стернотомія, тотальне видалення гіперплазованого тимусу з пухлиною, дренування переднього середостіння. Післяопераційний період проходив без особливостей. При контрольному дослідженні АКТГ на шосту добу після операції його показники були в межах норми (41,6 пг/мл). При патогістологічному дослідженні було виявлено дифузно-вузлову гіперплазію тимусу. При проведенні імуногістохімічних реакцій з хромограніном А та синаптофізином отримані позитивні реакції з клітинами пухлин. Таким чином, можна стверджувати, що джерелом ектопованої продукції АКТГ були множинні дрібні нейроендокринні пухлини тимусу. В задовільному стані хвора виписана зі стаціонару.

При подальшому спостереженні за хворою протягом 8 місяців відмічено нормалізацію загального стану здоров'я: задовільний загальний стан та фізична активність, нормальна маса тіла (68 кг), зникли явища гірсутизму, нормалізувався артеріальний тиск, нормоглікемія без спеціальної терапії. Хвора отримує замісну терапію: гідрокортизон 30 мг на добу, флудрокортизон по 1 таблетці 2 рази на

тиждень. Показники АКТГ та кортизолу у сироватці крові знаходяться в межах норми. При інструментальній діагностиці (СКТ органів грудної клітини) даних за рецидив захворювання не виявлено.

Серед 570 пацієнтів, які були прооперовані в кінці УНПЦЕХТЕОТ з приводу захворювань НЗ було 3 хворих з АКТГ-ектопічним синдромом Кушинга, який супроводжувався важкою гіпокаліємією та альдостеронізмом на тлі виразної гіперкортизолемії. Двом з них пізніше, після стабілізації загального стану та відновлення метаболізму на тлі рятівної двобічної адреналектомії, було проведено додаткове комплексне обстеження, виявлено джерело ектопічної секреції АКТГ та проведено радикальне хірургічне лікування – видалення нейро-ендокринної пухлини (в обох випадках – з локалізацією в тимусі). Ще один хворий відмовився від адреналектомії та згодом помер від септичних ускладнень.

Таким чином, після скрінінгу на первинний альдостеронізм шляхом виділення груп ризику, визначення АРС, а також викриття можливої гіпокаліємії (з виключенням інших її причин), важливим елементом диференційної діагностики є виключення альдостеронізму, причиною якого є гіперсекреція АКТГ (шляхом визначення концентрації останнього в ранішній крові) аденомою гіпофізу або нейро-ендокринною пухлиною з ектопічним синтезом кортикотропіну, а також проведення тесту (нічна дексаметазонова проба з 1 мг дексаметазону) на приховану гіперкортизолемію.

Черговим кроком у діагностичному процесі за підозри на ПГА було підтвердження діагнозу шляхом проведення більш надійних діагностичних тестів (навантаження сіллю шляхом в/в введення 2,0 л фізіологічного розчину протягом 4 годин починаючи з 8-9 години ранку з наступним визначенням рівня супресії альдостерону крові або каптопріловий тест з прийняттям 25-50 мг каптопрілу та вимірюванням рівня пригнічення альдостерону та реніну через 1-2 години.).

Перевагу віддавали першому тесту через більшу надійність (за даними літератури), менші економічні витрати, наявність в Україні всіх необхідних компонентів для проведення дослідження. Каптопріловий тест є більш витратним, так як вимагає визначення альдостерону і реніну перед дослідженням, через 1 та 2 години після прийому каптопрілу. До нього звертались у деяких випадках серцевої недостатності II-III ступеня, ознак погіршення стану ішемічної хвороби серця або аритмії при необхідному темпі інфузії фізіологічного розчину. Два інших тести малореальні для використання в Україні – тест з флудрокортизоном через часту недоступність препарату в аптечній мережі, тест з оральним навантаженням сіллю – через неможливість лабораторного визначення альдостерону в сечі (відсутність відповідних тестів у державних та комерційних лабораторіях).

Таким чином, результати скрінігу ПГА серед 578 амбулаторних пацієнтів з клінікою резистентної до 3-5 медикаментів гіпертонічної хвороби з рівнем АТ вище 160/100 мм рт.ст. та 542 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у клініці УНПЦЕХТЕОТ з різними ендокринологічними захворюваннями (цукровий діабет, ожиріння, тиреотоксикоз, підозра на дисгормоногенез НЗ, гіпотиреоз та інші) та супутньою АГ дозволили визначити підозру на ПГА на підставі позитивного тесту на АРС у 108 та 168 пацієнтів відповідно. При подальшому дообстеженні шляхом проведення одного з провокативних або навантажувальних тестів діагноз первинного альдостеронізму було підтверджено у 58 та 70 хворих відповідно. Відповідно до проведених підтверджувальних проб, наявність кількості хворих на ПГА серед обстежених амбулаторних та стаціонарних пацієнтів скоротилася з 19% та 31% після скрінінгових досліджень до 10% та 13% відповідно, тобто приблизно в 2 рази.

Подальші діагностичні кроки стосуватимуться саме цих 128 пацієнтів.

Нагадаємо, що на цьому етапі найважливішим діагностичним питанням з числа зазначених на початку розділа буде наступне: з якою саме з основних

патогенетичних форм захворювання ми маємо справу (двобічна ІГНЗ, АПА кори НЗ, первинна (однобічна) гіперплазія кори надниркової залози, ГЧПГА або інший варіант генетично-детермінованого первинного альдостеронізму)?

Якщо починати з останнього, найменш вірогідного варіанту захворювання, то на сучасному рівні медичної генетики було б надзвичайно цікаво визначити наявність однієї з відомих мутацій, які спричиняють спадкові (причому завжди аутосомно-домінантні) варіанти ПГА, що охоплюють 1-3 % усіх випадків хвороби. Наразі таке дослідження в Україні вбачається нереальним навіть у наукових цілях, не кажучи про широке практичне використання. Жодна з державних медико-генетичних лабораторій не займається визначенням подібних захворювань, не закуповує праймери-реактиви для ПЦР-діагностики та не має фінансування під подібні проекти. Комерційні лабораторії також не містять в своїх каталогах пропозицій щодо виконання подібних досліджень. 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 ГЧПГА, 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 спосіб лікування малими дозами синтетичних глюкокортикоїдів (дексаметазон, преднізолон), які за принципом зворотнього зв'язку пригнічують рівень АКТГ та далі – секрецію альдостерону.

Для цього варіанту захворювання притаманним є ранній початок хвороби (в юнацькому, або навіть дитячому віці) з підвищенням АТ до помірних та високих цифр, наявність кровних родичів зі схожою клінікою, частими цереб्रो-васкулярними ускладненнями АГ (причому не стільки через підвищення тиску та

звуження судин, як через генетично-детерміновані аномалії судинної стінки з мікроаневрізмами та телеангіектазіями) [141, 236].

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 (0,5-1,0 мг один раз ввечері протягом 2 тижнів). Рівень альдостерону крові, калію та натрію крові перевірялися до та після лікування, а показники артеріального тиску моніторувалися постійно. Виключення робились для пацієнтів з непригніченим кортизолом крові після нічної дексаметазонової проби, пацієнтів із підвищеним рівнем АКТГ, пацієнтам із пухлинами в НЗ або з віком початку захворювання (підвищення АТ) старішим за 40 років.

Після згаданих виключень підозра на можливість існування глюкокортикоїд-чутливої форми спадкового ПГА залишилась дійсною для 17 пацієнтів із 128 хворих загальної групи. Пробне лікування підтвердило діагноз у 3 пацієнтів (2,3 %), які з успіхом продовжили лікування із зменшенням дози дексаметазону до мінімальної (0,25-0,5 мг на добу), яка спричиняє достатній клінічний ефект (нормалізація рівня альдостерону крові, артеріального тиску та підтримання нормокаліємії).

Для решти 125 пацієнтів необхідним був наступний етап диференційної діагностики між ідіопатичною двобічною гіперплазією надниркових залоз, альдостерон-продукуючою аденомою та первинною (однобічною) гіперплазією кори надниркової залози.

Існуючі лабораторні диференціальні тести між аденомою та гіперплазією НЗ не мають за даними літератури [75, 78, 91, 189] надійних критеріїв чутливості та специфічності. До них відносять більш часту та виразну гіпокаліємію серед хворих на синдром Кона (альдостерон-продукуючу аденому), постуральний тест

(парадоксальне зниження концентрації альдостерону крові після дозованого фізичного навантаження пацієнта за альдостерон-продукуючої аденоми), метаклопромідовий тест тощо. Рівень діагностичної точності цих тестів не перевищує 60-70 %, а тому покладатися на них важко. Відкинути діагноз пухлини НЗ за наявного лабораторного підтвердження діагнозу ПГА практично неможливо без візуалізаційних обстежень. Тому наступним кроком було визначення найбільш ефективних методів візуалізаційної діагностики захворювань НЗ.

Після згаданих виключень підозра на можливість існування глюкокортикоїд-чутливої форми ПГА залишилась дійсною для 17 пацієнтів із 128 хворих загальної групи. Пробне лікування підтвердило діагноз у 3 пацієнтів (2,3 %), які з успіхом продовжили лікування із зменшенням дози дексаметазону до мінімальної (0,25-0,5 мг на добу), яка спричиняє достатній клінічний ефект (нормалізація рівня альдостерону крові, артеріального тиску та підтримання нормокаліємії).

Для решти 125 пацієнтів необхідним був наступний етап диференційної діагностики між двобічною ІГНЗ, АПА та первинною (однобічною) гіперплазією кори НЗ.

4.2. Раціональний вибір візуалізаційних методів діагностики в диференційній діагностиці форм первинного гіперальдостеронізму

Методи візуалізації НЗ, їх структурних особливостей та пухлин, що походять з них поділяють на функціональні та нефункціональні. До перших належать методи радіоізотопної сцинтиграфії (переважно з холестеролом, міченим радіоактивним йодом) та позитронно-емісійної томографії. Сцинтиграфія дозволяє викрити утворення, які захоплюючи холестерол для синтезу стероїдних гормонів, накопичують ізотоп та візуалізуються як джерело випромінювання при скануванні

гама-камерою. Дослідження проводиться після короткої дексаметазонової проби, за якої акумуляція холестеролу за гіперплазії наднирків пригнічується, а аденоми зберігають свою активність та видні при сцинтиграфії. Метод, за даними літератури, може конкурувати з селективним відбором крові з надниркових вен за точністю, але не застосовується в Україні через дорожнечу радіофармпрепаратів [115, 180].

Інший функціональний метод візуалізації – позитронно-емісійна томографія – також поки що не використовується в Україні, хоча перші установки вже розпочали підготовку до роботи. Метод використовує феномен специфічного метаболізму пухлин (насамперед злоякісних), клітини яких активно захоплюють глюкозу (в дослідженні – мічену радіоактивним фтором) та використовують її у синтетичних процесах. Селективне накопичення ізотопу з індукованим вивільненням позитронів дозволяє візуалізувати пухлину в цьому променевому методі діагностики.

У практичному розпорядженні лікарів України залишається ультразвукове сканування, КТ та МРТ. УЗД, навіть у найбільш передових потужних та високоточних апаратах дозволяє лише у частини, переважно неогрядних, пацієнтів добре бачити надниркові залози, досліджувати їх розмір, структурні зміни, визначати наявність пухлин та пухлиноподібних утворень. Серед останніх з високою точністю за допомогою УЗД відрізняються пухлини та кісти НЗ. Останні мають анехогенну характеристику, змінюють форму під тиском датчика. Нажаль у людей з ожирінням, особливими анатомічними взаємовідносинами нирок, печінки та НЗ візуалізувати наднирки інколи взагалі не вдається.

Ми обстежили всіх пацієнтів основної дослідної групи за допомогою УЗД. Візуалізувати обидві НЗ вдалося у 89 з 128 пацієнтів (69,5 %), тільки 1 залозу – у 13, жодної – у 26 пацієнтів (20,3 %). До груп з неповною чи відсутньою візуалізацією потрапили 34 пацієнти із ожирінням (індекс маси тіла у середньому 38, варіація від 35 до 49), а також 5 чоловіків короткої статури з гепатомегалією та спленомегалією. Нажаль в цій групі знаходилось і 8 хворих з невеликими пухлинами НЗ (1-3 см).

Таким чином, навіть в групі асиметричного пухлинного ураження наднирків їх візуалізація за допомогою УЗД дорівнювала лише 82 % (36 з 44). Така чутливість методу тепличної діагностики не може задовільняти потреби дослідників та лікарів при розробці діагнозу ПГА. Тому ми рекомендуємо метод сонографії лише як початковий орієнтовний, переважно для виключення крупних пухлин НЗ та їх диференціювання з кістами, насамперед у пацієнтів худорлявої статури з індексом маси тіла < 35.

Ми зосередили свою увагу на комп'ютерній томографії НЗ, виходячи як з літературних даних [52, 114, 150] щодо переваги цього методу над МРТ, так і з власного досвіду, який налічує обстеження та хірургічне лікування 570 хворих із пухлинами наднирків, де контролем якості та точності діагностики виступало макроскопічне та мікроскопічне патогістологічне дослідження видалених препаратів. МРТ не дозволяє в більшості випадків отримати тонкі контрастні зрізи НЗ, оцінити потенційну злоякісність пухлин наднирків за критерієм щільності пухлини, яку дає натомість КТ. Тому в більшості випадків, коли першим дослідженням за якихось обставин виявлялась МРТ заочеревинного простору (рис. 4.3, 4.4), ми рекомендували повторити візуалізаційне дослідження за допомогою спіральної КТ з тонкими (1,5-2 мм) зрізами, внутрішньо-венним контрастуванням та відтворенням зображень в 3-х площинах.

На наше переконання, саме мультидетекторна спіральна КТ з судинним контрастуванням дозволяє ретельно дослідити такий складний за формою та розташуванням орган, як надниркові залози, визначити їх структуру та кровонаповнення.

Дуже важливо добре знати нормальну рентгенологічну (променеву) анатомію НЗ з тим, щоб зафіксувати мінімальні гіперпластичні зміни в них.

Обидва наднирки мають складну неправильну та досить варіабельну форму, дещо схожу на деформований конус з двома «ніжками» - медіальною та

латеральною, що розходяться донизу у корональній та вентро-дорсальній площині на відстань 15-25 мм. У передньо-верхній частині наднирка на місці зливання ніжок формується тіло, найтовща частина залози. Загальна довжина НЗ у дорослого дорівнює 20-40 мм, а товщина не перевищує 10 мм. Права НЗ розташована на 10-20 мм кпереду від верхнього полюсу нирки, візуалізується позаду від нижньої порожнистої вени [52]. Латерально права НЗ прилягає до вісцеральної поверхні правої частки печінки, а медіально розташовується паралельно до правої ніжки діафрагми. Нижній полюс наднирка трохи не доходить до судинної ніжки нирки (Рис. 4.1, 4.2).

Ліва НЗ розташована частіше трохи нижче ніж права. Її тіло та ніжки залягають кпереду від верхнього полюсу нирки на рівні переднього краю тіла хребця та кпереду від нього. Медіальний край граничить з аортою, латеральний – з хвостом підшлункової залози, а у верхній частині – зі шлунком. Нижній край лівої НЗ може досягати судинної ніжки нирки (Рис.4.1).

Форма НЗ на КТ-зображеннях багато залежить від рівня сканування, площини зрізів та індивідуальних особливостей. Контури нормальної залози чіткі та рівні. Комп'ютерна щільність дорівнює 15-25 НУ, швидко накопичує контраст (за 2-4 хвилини) та збільшує при цьому щільність на 10-15 НУ. Вимивання контрасту відбувається також швидко за 4-5 хвилин.

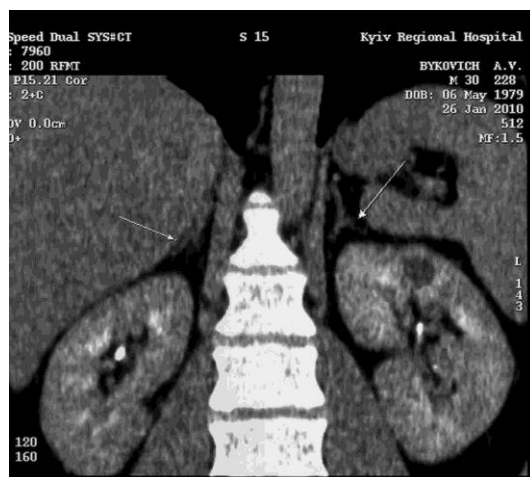


Рис. 4.1. КТ брюшної порожнини (корональна площина) на рівні НЗ (стрілки).

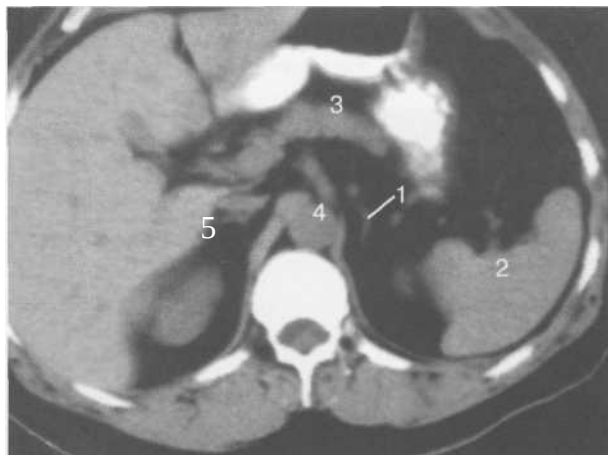


Рис. 4.2. КТ брюшної порожнини на рівні наднирків (аксіальна площина).
1 – ліва НЗ; 2 – селезінка; 3 – підшлункова залоза; 4 – аорта, 5 – права НЗ.

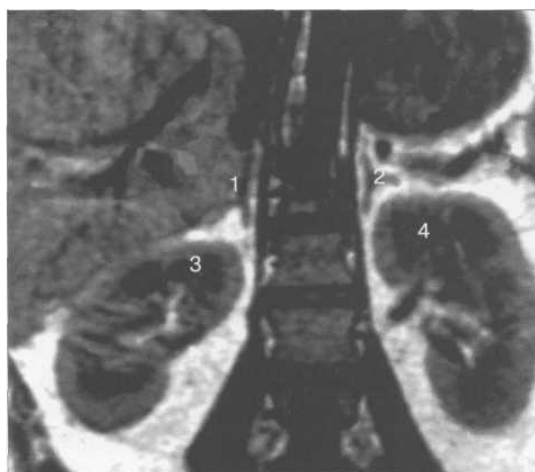


Рис. 4.3. МРТ наднирків. Т1-зважені зображення, корональна площина.
1 — правий наднирок; 2 — лівий наднирок; 3 — права нирка; 4 — ліва нирка.



Рис. 4.4. МРТ наднирків. Т1-зважене зображення (аксіальна площина).
Ліва (1) та права (2) НЗ.

Слід пам'ятати, що переважна більшість адренокортикальних аденом, що секретують надлишок альдостерону мають малі розміри (0,5-2 см) та викриваються у пацієнтів на тлі тривало існуючої АГ. Остання сама по собі через стимуляцію ренін-ангіотензинової системи внаслідок спазму та атеросклеротичного звуження ниркових артерії може спричиняти вузликову гіперплазію НЗ.

Звичайна КТ з поперечними зрізами без судинного контрастування може пропустити невиявленими дрібні пухлини чи вузликову гіперплазію НЗ, особливо якщо товщина зрізів більше 3-4 мм, як це було при дослідженні 2-3 поколіннями комп'ютерних томографів. Відсутність внутрішньо-венного контрастування не дозволяє визначити такі важливі критерії оцінки гіперпластичних вогнищ у НЗ, як відносне збільшення нативної щільності при контрастування, інтенсивність захоплення контрасту та щільність в артеріальну фазу, щільність у венозну фазу та швидкість вимивання контрастної речовини.

Ці критерії важливі насамперед для викриття злоякісних пухлин НЗ з клініко-лабораторними проявами гіперальдостеронізму. Для таких пухлин є притаманним великий розмір (більше 3-4 см, як правило – 6-10 см), висока нативна щільність (30-50 HU), активне захоплення контрасту з підвищенням щільності до 60-90 HU, та наступне повільне вимивання контрасту (менше 40 % за 15 хвилин). Ми спостерігали 1 випадок такої злоякісної пухлини з єдиним гормональним проявом – гіперальдостеронізмом, важкою АГ та виразною гіпокаліємією у 16-річного пацієнта (Рис. 4.5). В інших випадках злоякісних пухлин кортикального шару НЗ (адренокортикальні карциноми) по-декуди виявлялись підвищені рівні альдостерону, але провідними гормональними синдромами були гіперкортизолемія та вірілізація, тому ми не відносили їх до нашої серії. КТ-характеристика цих пухлин була схожою на описану вище – нативна щільність не була нижче за 29 HU, контраст накопичувався активно та вимивався повільно, розмір завжди був більший 4 см.

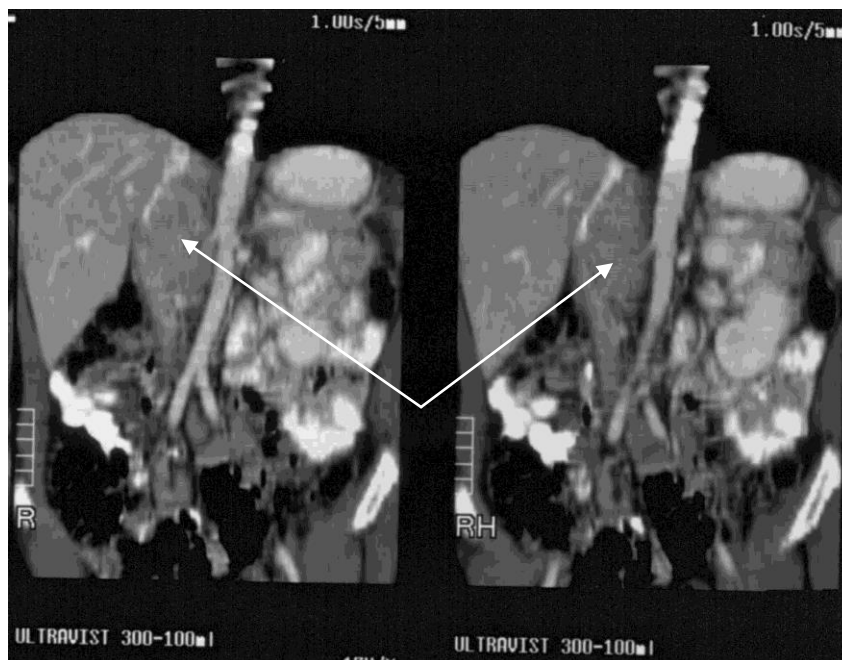


Рис. 4.5. КТ альдостерон-продукуючого адренокортикального раку правої НЗ.

За допомогою спіральної КТ з в/в контрастуванням можливо відокремити справжні аденоми від псевдо-пухлин (ущільнення коркового шару, фіброзні утвори, лімфатичні вузли, організовані гематоми) за відсутністю накопичення контрасту (приріст щільності менше 5-10 HU), а також порівняти різні утворення однієї чи обох НЗ за вмістом ліпідів. Чим менше ліпідів (а відповідно й більше щільність пухлини), тим більш компактно розташовані епітеліальні клітини та більшу гормональну активність можна очікувати.

В нашому розпорядженні існує велика колекція комп'ютерних томограм НЗ, для яких остаточно інформація відносно справжньої форми структурних змін у наднирку отримана після патогістологічного дослідження видаленого хірургічно препарату підтверджує чи спростовує дані променевої діагностики. Однак ми вирішили не виходити за рамки основної дослідної групи з 128 пацієнтів, для якої послідовна етапна діагностика була максимально стандартизована.

За даними мультиспіральної КТ з в/в контрастуванням було знайдено наступні структурні зміни у НЗ пацієнтів із доведеним ПГА (див. таблицю 4.1).

Таблиця 4.1

Частота окремих гіперпластичних змін у НЗ пацієнтів із ПГА за даними КТ

	Поодинокі пухлина (аденома) на тлі нормальної НЗ	Аденома на тлі гіперплазії НЗ	Дифузна гіперплазія НЗ	Вузликівна гіперплазія (аденоматоз) НЗ	Аденома однієї та гіперплазія іншої НЗ	Всього
Зміни в одній НЗ	31	4	-	5	-	40 (31 %)
Зміни в обох НЗ	7	1	30	49	1	88 (69 %)
Всього	38 (30 %)	5 (4 %)	30 (23 %)	54 (42 %)	1 (< 1%)	128 (100 %)

Ураження однієї НЗ були виявлені у 40 пацієнтів (31 %), причому переважно у вигляді поодинокі аденоми наднирка на тлі незміненої залози (рис. 4.6).

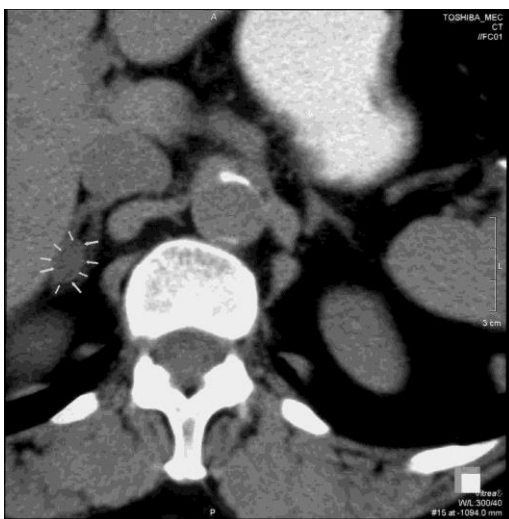


Рис. 4.6. КТ поодинокі АПА правої НЗ (позначено стрілками).

Рідко виявлялись обднобічні гіперпластичні зміни у вигляді вузликової гіперплазії (рис. 4.7.) однієї НЗ (5 випадків) або аденома на тлі гіперплазії наднирка (4 випадки).

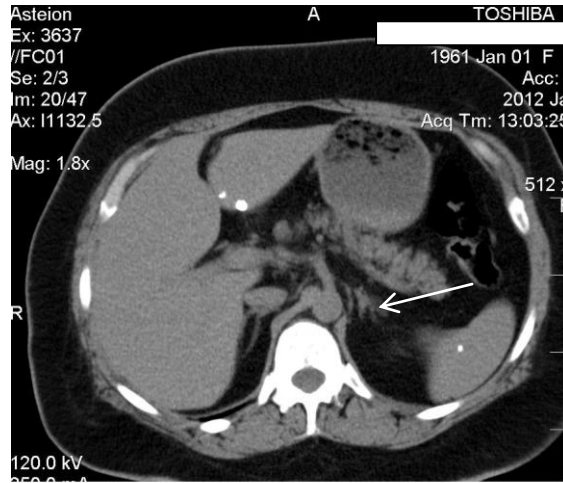


Рис. 4.7. КТ однобічної вузлової гіперплазії лівої НЗ з відсутніми структурними змінами правої НЗ.

Частіше визначалися двобічні структурні порушення НЗ – 69 % (88 осіб), головним чином за рахунок двобічної вузликової (49) або дифузної (30) гіперплазії НЗ (рис. 4.8). Подекуди зустрічались двобічні аденоматозні ураження обох НЗ (8 випадків, в т.ч. 1 – аденома на тлі гіперплазії), які становили серйозну діагностичну дилему для вибору адекватної лікувальної тактики (рис. 4.9). Вкрай рідкісним варіантом гіперпластичного ураження НЗ виявилось виявлення аденоми одного наднирка та гіперплазії іншого.



Рис. 4.8. КТ двобічної вузлової гіперплазії НЗ.



Рис. 4.9. КТ двобічних аденом НЗ.

Таким чином, полярними анатомічними варіантами ПГА є поодинокі АПА та двобічна дифузна або вузликова гіперплазія НЗ, а між ними можуть спостерігатися будь-які проміжні форми гіперпластичних змін наднирків.

Ці дані цілковито співвідносяться з відомою інформацією щодо домінування ідіопатичної двобічної гіперплазії НЗ серед інших причин ПГА – так ми виявили лише 30 % поодиноких (31) або двобічних (7) аденом НЗ, а решту склали варіанти гіперплазії обох наднирків або поєднання гіперплазії з аденомами. Рідким варіантом структурної патології можна вважати однобічну вузликову гіперплазію однієї з НЗ, що може відповідати клінічному варіанту первинної гіперплазії наднирка у хворих на ПГА. Випадків однобічної дифузної гіперплазії за даними КТ ми не спостерігали.

Певну корисну диференціально-діагностичну інформацію несуть порівняльні дослідження комп'ютерно-томографічних характеристик виявлених структурних змін у НЗ, насамперед аденом та гіперплазій (див. Табл. 4.2). Так середній діаметр аденом НЗ у хворих з ПГА становив 16 мм (від 4 до 41), причому більшість з них локалізувалась у зовні нормальній залозі, яка за розмірами була суттєво менше гіперплазованих залоз. Нативна щільність новоутворень та гіперпластичної паренхіми НЗ практично не відрізнялась, в той час як накопичення контрасту було

більш активне та вивільнення його більш уповільнене (статистично достовірно) в аденомах у порівнянні з гіперплазією НЗ.

Таблиця 4.2

**Порівняльна характеристика аденом та гіперплазій НЗ у пацієнтів із ПГА
за даними КТ**

Показники КТ	Аденома кори НЗ	Гіперплазія НЗ	Достовірність різниці показників
	N=44	N=84	P
Середній діаметр	19 мм	-	-
Висота - ширина - товщина НЗ (мм)	37±4 - 21±3 - 11±2	54±6 - 35±3 - 16±2	< 0,05
Нативна щільність	12±4 HU	16±6 HU	> 0,05
Щільність через 2-3 хвилини після в/в контрастування	27±7	21±5	> 0,05
Приріст щільності при в/в контрастуванні	89±9 %	27±6 %	< 0,05
% вимивання контрасту за 10 хвилин	47±6%	78±8%	< 0,05

Таким чином, спіральна КТ з в/в контрастуванням на сучасних високоселективних апаратах із зрізами товщиною 2 мм може надати дуже корисну та детальну інформацію щодо структурних змін у НЗ у пацієнтів із ПГА. Нажаль ця інформація не несе відомостей щодо функціональної активності НЗ та не може у великому відсотку випадків дати відповідь на питання, чи одна залоза виділяє надлишок альдостерону, чи гіперсекреція спричинена обома наднирками. На це питання з найбільшою об'єктивністю може відповісти селективний відбір крові з надниркових вен. Крім цього, як вузлова гіперплазія може симулювати аденому, так і навпаки – подвійні аденоми можуть імітувати вузлову гіперплазію НЗ.

4.3. Особливості клінічного застосування селективного відбору крові з надниркових вен для латералізації патологічного процесу за первинного гіперальдостеронізму

Як вже розглядалось в розділі 1, СВКНВ є найбільш надійним та точним методом латералізації патологічного гіперсекреторного процесу в НЗ у пацієнтів з ПГА, який вперше було застосовано ще півсторіччя тому. За великим рахунком та за ідеальних умов таке дослідження мали б проходити майже всі пацієнти із доведеним діагнозом ПГА через велику кількість помилок у виборі сторони адреналектомії при хірургічному лікуванні гіперальдостеронізму.

Так, навіть при поодиноких аденомах кількість помилок в латералізації патологічного процесу може перевищувати 34 % [220], не кажучи вже про випадки з відсутніми однозначними змінами за даними КТ. Крім цього виявлення та видалення аденоми НЗ не гарантує відвилікування від ПГА через високу частоту гормонально-неактивних або тільки кортизол-секретуючих пухлин наднирків.

З іншого боку, цей рівень диференційної діагностики ПГА (розподіл на однобічні та двобічні форми) є найбільш складним та відповідальним. Необхідність найвищої кваліфікації інтервенціоністів-рентгенологів разом із необхідною за технічними вимогами рентгенівською апаратурою та сучасною високоточною гормональною лабораторією, що наближена до місця дослідження роблять широке розповсюдження технології СВКНВ малоімовірним у найближчі роки. Причому такий стан речей констатують не лише лікарі країн, що розвиваються, але й представники найбільш заможних медицин світу. Багато авторів пропонують ширше застосовувати сцинтиграфію НЗ з йод-холестеролом та аналізувати структуру НЗ на найбільш детальних комп'ютерних знімках [180].

Тому ми поставили перед собою два завдання: по-перше, опрацювати методику на власному досвіді та оцінити причини можливих помилок на кожному з

етапів СВКНВ, а по-друге, визначити коло пацієнтів, яким таке дослідження є абсолютно необхідне, тобто дещо звузити показання до СВКНВ.

Сам по собі метод ангіографічного відбору крові з надниркових вен є досить складною, відповідальною та не завжди безпечною інвазивною процедурою, до ускладнень якої належать тромбоемболія, кровотеча, міграція уламків катетерів, розрив або інфаркт НЗ з їх некрозом [80]. Процедура досі не є остаточно стандартизованою, як за протоколом виконання, так і за трактовкою її результатів. Більшість авторів наполягає на стимуляції стероїдогенезу в/в введенням синтетичного кортикотропіну (в Україні наразі не доступний), інші на зваженні не тільки рівнів альдостерону з обох боків (позитивна різниця – більше ніж у 10 разів), але й співвідношення альдостерон/кортизол (позитивна різниця – більше, ніж в 4 рази), а також рівня кортизолу в надниркових венах та нижній порожнистій вені (для впевненості у вірному положенні катетера він має бути вищим в вені НЗ на 20-100%) [189, 207, 220].

Таким чином, питання вдосконалення протоколу лабораторної та інструментальної діагностики первинного альдостеронізму для відокремлення випадків однобічної та двобічної гіперплазії, а також пухлин НЗ, залишається актуальним та відкритим.

Водночас, дифузна або вузлова гіперплазія кори НЗ може призводити також і до гіперкортизолемії з субклінічним чи клінічно-виразним синдромом Кушинга, що суттєво ускладнює інтерпретацію результатів [152]. Діагностика синдрому Кушинга проводиться декількома лабораторними тестами (добова екскреція вільного кортизола з сечею, нічна дексаметазонова проба, проба з малим навантаженням дексаметазоном для супресії кортизолу, концентрація кортизолу в слині тощо), найбільш поширеним з яких є нічна проба супресії кортизолу 1 мг дексаметазону. Порогове значення кортизолу крові вранці (8-00) після прийому 1 мг дексаметазону в 23-00 напередодні становить 1,8 мкг/дл, а показники вище цього рівня вказують на

наявність гіперкортизолемії [244].

Як вже згадувалось вище, для диференціювання однобічної та двобічної гіперплазії кори НЗ за підтвердженого ПГА пропонується метод селективного ангіографічного відбору крові з надниркових вен та нижньої порожнистої вени з наступним визначенням концентрацій альдостерону та кортизолу в кожній із проб. Співвідношення альдостерону до кортизолу вважається більш точним у порівнянні із визначенням тільки альдостерону через різне розведення гормону током крові (ліворуч – більше, внаслідок анатомічної особливості – впадіння надниркової вени до ниркової вени). Висновок щодо однобічного ураження НЗ робиться у випадку, якщо співвідношення альдостерон/кортизол є більшим у 3-4 рази (деякі автори пропонують вважати достатньої різниці в 2 рази) з одного боку у порівнянні з іншим боком. Відповідно для цих пацієнтів пропонується хірургічний метод лікування з видаленням ураженої НЗ. До недоліків цього способу (крім потенційної небезпеки ангіографії, як інвазивної процедури із застосуванням рентген-контрастних речовин та катетеризації феморальної вени за Сельдінгером) слід віднести неможливість вірної оцінки співвідношення альдостерон/кортизол у випадках, якщо гіперплазована НЗ виробляє не тільки надлишок альдостерону, але й кортизолу. Тоді обчислювальний показник співвідношення альдостерону до кортизолу з боку ураженої надниркової залози виявиться хибно заниженим. Внаслідок такої ситуації порівняння цього показника з показником відібраної крові з вени іншого наднирка буде зроблено помилковий висновок щодо відсутності різниці синтезу альдостерону однією з НЗ, або навіть хибне визначення здорової надниркової залози, як такої, що є патологічно гіперфункціонуючою. Результатом цього стане невиправдане видалення здорової НЗ та персистенція захворювання.

Нами було удосконалено алгоритм діагностики ПГА, а також способу доопераційної латералізації сторони ураження НЗ за первинного альдостеронізму з урахуванням можливої одночасної гіперсекреції кортизолу гіперплазованим

наднирком шляхом проведення додаткового тесту на рівень кортизолу крові після ночної дексаметазонової проби та відповідної корекції лікувальної програми.

Всього у 39 пацієнтів із сумнівними даними щодо латералізації патології НЗ виконували селективний відбір крові з правої та лівої надниркової вени під агіографічним контролем. Результат вважався позитивним при різниці співвідношення альдостерон/кортизол більш ніж у 3-4 рази або виразній (більше, ніж у 10 разів) асиметрії концентрації альдостерону в одній з надниркових вен. Показанням до операції за встановленого діагнозу ПГА вважали позитивний результат СВКНВ, ПГА з наявністю типового (аденома невеликих розмірів) пухлинного ураження однієї з НЗ або з виразно асиметричною (принаймні вдвічі) їх гіперплазією (за відсутністю даних селективного відбору крові з надниркових вен або її недоцільності).

Починаючи з 2008 року, за відсутності однобічної пухлини НЗ за даними КТ ми додатково (перед проведенням СВКНВ) проводили тест на рівень кортизолу крові після нічної дексаметазонової проби. За наявної прихованої гіперкортизолемії (відсутність супресії секреції дексаметазоном) призначали дослідження кортикотропіну крові (для виключення гіпофізарного чи ектопічного синдрому Кушинга), а пробу з СВКНВ визнавали недоцільною. Натомість питання щодо можливого хірургічного лікування вирішували на підставі зваження асиметричного збільшення (гіперплазії) правої або лівої НЗ за даними комп'ютерної томографії або (в окремих випадках) за наявної 10-кратної та більше різниці в концентрації альдостерону в одній з надниркових вен [38].

Віддалені результати оцінювали за корекцією гіпокаліємії, нормалізацією артеріального тиску (полегшенням контролю АГ), відновленням важких порушень серцево-судинної системи (аритмія, лівошлуночкова недостатність), а також рівнем альдостерону та кортизолу крові.

Протягом останніх 3 років ми спіткнулися з низкою суперечливих та

дискусійних питань, пов'язаних із складними для діагностики випадками. Це стосувалося насамперед пацієнтів із двобічним ураженням наднирків пухлинами або гіперплазією. У 5 з 9 таких хворих виявлена АКТГ-незалежна макронодулярна гіперплазія наднирків (АІМАН синдром), де домінуючим симптомокомплексом була гіперкортизолемія (прихований синдром Кушинга), а додатковим – ПГА. В таких випадках віддавали перевагу видаленню більш гіперплазованого наднирка, що за літературними та персональними даними дає виразний позитивний клінічний ефект в усуненні симптомів гіперкортизолемії, а часом і гіперальдостеронемії. Персистенція ПГА у 3 з таких пацієнтів успішно контролювалася призначенням антагоністів рецепторів альдостерону. У решти 4 хворих гіперкортизолемія не виявлена, селективний відбір крові не показав асиметричної секреції альдостерону у 3 (де ПГА компенсований прийомом спіронолактону), а 1 пацієнт успішно прооперований та позбавився симптомів АГ.

Для іншої частини хворих також було актуальним поєднання прихованого СК та ПГА, але за даними комп'ютерної томографії визначалась лише помірна гіперплазія однієї або обох НЗ. Застосування селективного відбору крові з надниркових вен для них також визнано недоцільним, а операція обговорювалась лише з пацієнтам з одnobічною гіперплазією, які наполягали на хірургічному лікуванні. Решта хворих лікувалась консервативно.

Такий диференційований (з урахуванням можливої гіперкортизолемії) протокол діагностики та лікування був застосований у 14 пацієнтів з ПГА, де підозрювали наявність прихованого синдрому Кушинга (основна група). Групу підвищеного ризику виявлення прихованої гіперкортизолемії формували насамперед пацієнти з підвищеною вагою тіла, зниженням толерантності до глюкози/діабетом, зовнішніми ознаками гіперкортизолемії (специфічний перерозподіл жирової клітковини, специфічний «горбик» у верхній частині спини, схильність до синців тощо). Контролем ефективності запропонованого способу були 16 пацієнтів з

первинним альдостеронізмом, яких обстежували та лікували за традиційним протоколом, без дослідження на прихований синдром Кушинга.

При застосуванні запропонованого протоколу діагностики було виявлено 4 (29 %) випадки гіперкортизолемії, що позбавило необхідності продовжувати обстеження із застосуванням інвазивної методики СВКНВ. У 3 з цих хворих на підставі аналізу даних КТ встановлено переважно односторонню гіперплазію НЗ та виконано хірургічне лікування – лапароскопічну адреналектомію. Віддалені результати продемонстрували зникнення гіперкортизолемії та гіперальдостеронемії, покращання контролю АГ, зменшення ваги, пом'якшення проявів цукрового діабету. Решта пацієнтів продовжували консервативне лікування (спіронолактон, еплеренон, амілорид, препарати калію, за виразної гіперкортизолемії – кетоконазол. Двом пацієнткам (49 та 63 років) з ектопічним синдромом Кушинга (первинне джерело знайдене лише потім в 1 випадку), в клінічній картині якого домінував гіперальдостеронізм та важка гіпокаліємія було виконано двосторонню лапароскопічну одномоментну адреналектомію з відмінним клінічним результатом.

В контрольній групі визначено відсутність асиметричної гіперсекреції альдостерону у 13 з 16 пацієнтів. Проте серед 3 прооперованих хворих з асиметричною гіперфункцією наднирків негативний результат лікування отримано у 1 пацієнта (33%), що імовірно пов'язано з невірним тлумаченням результатів селективного відбору крові через гіперкортизолемію, яку було діагностовано пізніше.

Наводимо показові клінічні приклади, що ілюструють складність обстеження та лікування пацієнтів з ПГА, що поєднується з прихованим СК.

Хвора Н., 51 року, поступила на обстеження та лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 2.11.2010 р. з діагнозом «первинний альдостеронізм, гіперплазія/пухлина лівої надниркової залози; вторинна

артеріальна гіпертензія II б ст.». Було встановлено рівень альдостерону 36,7 нг/дл та рівень активного реніну 0,5 нг/л. Після проведення СВКНВ визначено співвідношення альдостерону до кортизолу 580/63 ліворуч та 480/9 праворуч, що підтверджувало переважну гіперплазію та гіперфункцію кори правої надниркової залози. Дексаметазонова проба не проводилася через відсутність клінічних проявів гіперкортизолемії. Виконано правобічну адреналектомію, яка викрила помірну гіперплазію коркового шару НЗ. Покращання стану пацієнтки (зниження артеріального тиску та полегшення контролю симптомів альдостеронізму) відбувалося лише протягом перших 6 тижнів з поступовим подальшим відновлення вихідної клінічної картини. Запізніле проведення нічної дексаметазонової проби виявило приховану гіперкортизолемію, що вочевидь викривило первинні дані обстеження та призвело до неповного ефекту адреналектомії. Пацієнтка отримує патогенетичне та симптоматичне консервативне лікування.

Хвора В., 46 років, поступила на лікування у відділення ендокринної хірургії 14.10.2010 р. з діагнозом «первинний альдостеронізм, гіперплазія обох надниркових залоз (більше ліворуч) за даними комп'ютерної томографії, цукровий діабет II типу, ожиріння 3 ступеня, симптоматична артеріальна гіпертензія II б ст.». Перед виконанням запланованого СВКНВ було проведено визначення АКТГ крові (4 мкг/л) та нічну дексаметазонову пробу, яка довела відсутність пригнічення секреції кортизолу після вживання 1 мг дексаметазону. Селективний відбір крові було скасовано. За даними ревізії знімків комп'ютерної томографії визначено суттєву асиметрію наднирків з більшою гіперплазією лівого наднирка, який згодом був видалений шляхом лапароскопічної адреналектомії (макропрепарат та гістологічне дослідження були типовими для АКТГ-незалежної макронодулярної гіперплазії надниркових залоз). Хвора продемонструвала поступове одужання із зниженням артеріального тиску, зменшенням ваги тіла, нормалізацією глюкози в крові. Позитивні результати лікування вочевидь пов'язані з вірним діагностичним

алгоритмом та вчасним визначенням прихованої гіперкортизолемії, що дозволило уникнути непотрібної інвазивної процедури – селективного відбору крові з надниркових вен – та обрання вірного напрямку хірургічного втручання за даними комп'ютерної томографії.

Таким чином, топічна діагностика та латералізація процесу за відсутності типової аденоми НЗ потребує проведення процедури СВКНВ з визначенням співвідношення концентрацій альдостерону з одного боку до іншого, а також співвідношення альдостерону до кортизолу з обох боків, а також рівнів кортизолу в кожній з проб та порівняння їх до рівня кортизолу в нижній порожнистій вені (для впевненості у вірному положенні катетера рівень кортизолу в порожнистій вені має бути в 1,5-2 рази нижчим). Досвід фахівця-ангіографіста має вирішальне значення.

Викриття пацієнтів з прихованою гіперкортизолемією (субклінічний синдром Кушинга) шляхом нічної дексаметазонової проби є важливим елементом обстеження пацієнтів з ПГА, який дозволяє відокремити частину пацієнтів, для яких проведення селективного відбору крові з надниркових вен буде неінформативним та недоцільним. Такий підхід дозволить уникнути для 15-20% пацієнтів складного та потенційно небезпечного ангіографічного дослідження, покращати наслідки лікування через оцінку ступеня гіперплазії надниркових залоз за даними комп'ютерної томографії, обрання адекватного способу лікування.

Загалом, результати застосування методу СВКНВ в основній дослідній групі наведено у таблиці 4.3.

Як видно з наведених у таблиці результатів, за результатами пробного лікування дексаметазоном у відібраній групі ризику з подальшого дослідження виключено 3 хворих з сімейною формою глюкокортикоїд-чутливого ПГА, у яких за даними КТ реєструвались двобічні гіперпластичні зміни у НЗ.

Таблиця 4.3

**Алгоритм селекції пацієнтів із доведеним ПГА для проведення СВКНВ
та основні результати застосування цього методу**

Послідовність селекції пацієнтів на СВКНВ	Підтверджено лабораторно діагноз ПГА		
	N=128		
Візуалізаційні обстеження УЗД, КТ, МРТ	Аналіз КТ щодо структурних змін у НЗ		Всього: 128
	Переважно однобічне ураження (аденома – 31, аденома на тлі гіперплазії – 4, однобічна гіперплазія – 5)	Двобічне ураження (дифузна гіперплазія – 27, вузлова гіперплазія – 49, двобічні аденоми – 7, аденома та гіперплазія – 2)	
	40	88	
Пробне лікування дексаметазоном в групі ризику ГЧПГА	-	17 (виявлено ГЧПГА у 3)	17 (відміна СВКНВ для 3)
Проведено нічну дексаметазонову пробу перед визначенням доцільності СВКНВ, (в т.ч. діагностовано приховану гіперкортизолемію)	40 (5)	85 (20 – з них 5 спрямовано на однобічну адреналектомію через асиметричну вузлову гіперплазію)	125 (відміна СВКНВ для 25)
Призначено СВКНВ	3	65	68
Відмова пацієнтів, скасовано через високий ризик, алергію на йод або неможливість виконання через ожиріння	1	28	29
Проведено СВКНВ (в т.ч. неуспішно)	2	37 (5)	39 (5)
Виявлено асиметричну секрецію альдостерону	2	5	7
Виконано однобічну адреналектомію (в т.ч. без клініко-лабораторного ефекту)	2	5 (1)	7 (1)

Решта 125 пацієнтів були кандидатами на проведення СВКНВ, але за даними аналізу комп'ютерних томограм, у 40 хворих було зареєстровано чітке однобічне ураження одного з наднирків, причому в 5 випадках по типу вузлової гіперплазії, які викликали настороженість відносно можливого двобічної секреції альдостерону НЗ.

Нічна дексаметазонова проба виявила несупресований рівень кортизолу та, відповідно, субклінічний синдром Кушинга у 5 з однобічних випадків структурних змін (за КТ), в тому числі у 2 пацієнтів із візуально гіперпластично зміненим наднирком. Серед 88 двобічних форм ураження НЗ за даними КТ було зареєстровано 20 випадків прихованої гіперкортизолемії. З числа цих осіб 5 пацієнтів було спрямовано на однобічну адреналектомію (з боку більш виразної вузлової гіперплазії НЗ) через очевидний АІМАН-синдром, домінуючу роль за якого відіграє в клінічній картині не гіперальдостеронізм, а гіперкортицизм.

Таким чином, за нашою точкою зору, виконання СВКНВ потенційно могло бути корисним з метою точної латералізації патології НЗ для 68 пацієнтів з ПГА – 3 із однобічною гіперплазією наднирка та 65 з двобічними змінами у НЗ за даними КТ – у яких не виявлено одночасної гіперкортизолемії, яка може завадити вірному тлумаченню результатів цього складного тесту.

Нажаль для 29 пацієнтів виконати заплановане рентген-інтервенційне дослідження не вдалося через низку причин. Найчастіше (9 випадків) відмова в дослідженні була пов'язана з ожирінням та вагою пацієнтів вище 105 кг, що не дозволяло використовувати складну рентген-ангіографічну техніку, розраховану на вагу пацієнтів до 100 кг та ускладнювало оцінку положення катетера. Значна частка хворих відмовилась від дослідження через небажання підлягати хірургічному лікуванню ПГА (7 пацієнтів), а 4 – через економічні міркування. Для 7 пацієнтів ризики проведення ангіографії були оцінені як високі через нещодавно перенесені інсульти або інфаркти, вживання антикоагуляційних препаратів. Ще 2 хворих мали інформацію щодо непереносності препаратів йоду, що унеможливило проведення процедури.

Таким чином на здійснення СВКНВ було спрямовано 39 пацієнтів (2 з потенційно однобічним ураженням за даними КТ, а 37 – з двобічними змінами у НЗ).

Для 5 пацієнтів катетеризація правої надниркової вени виявилася неуспішною за даними визначення рівня кортизолу в пробі (вона не відрізнялась від рівня кортизолу в нижній порожнистій вені) та за даними контрольної ангіографії, що визначає розташування верхівки катетера. Тобто відсоток технічних невдач при виконанні СВКНВ склав 12,8 %, що є цілком виправданою часткою помилок у порівнянні з літературними даними (4-38 %). Решта 34 пацієнти отримали чітку канюляцію надниркових вен із відбором крові та оцінкою адекватності положення катетера за різницею в концентрації кортизолу, що перевищувала концентрацію його в порожнистій вені на 30-150 %. Результати гормональних досліджень в пробах крові показали асиметричну секрецію альдостерону (за співвідношенням альдостерон/кортизол в кожній з надниркових вен та порожнистій вені) у 2 пацієнтів із одnobічною гіперплазією за даними КТ (із співпадінням боку ураження) та 5 пацієнтів із двобічною патологією НЗ за візуальною оцінкою КТ-знімків. Приклад успішної латералізації джерела гіперсекреції альдостерону аденомою лівої НЗ за двобічного аденоматозного ураження наднирків наведено на рис. 4.10.



Рис. 4.10. Двобічні аденоми НЗ (більша – правої) на КТ (1, 2) з гіперсекрецією альдостерону лівою НЗ за даними ангіографії (праворуч) з СВКНВ (3).

Тобто 7 з 34 (20,6 %) пацієнтів на ПГА отримали шанс бути вилікованими радикально шляхом однобічної лапароскопічної адреналектомії. Забігаючи наперед, доцільно зауважити саме в цьому розділі, що результат лікування для 6 із 7 вищеназваних пацієнтів виявився вельми добрим із суттєвим покращанням стану, зниженням артеріального тиску, нормалізацією рівня калію крові та відмовою від антигіпертензивних перепартів у 3, скороченням їх числа ще у 3 хворих. Для 1 пацієнта суттєвих змін у клінічній та лабораторній картині після адреналектомії з боку виявленої гіперсекреції за даними СВКНВ не відбулося, що свідчить про хибно-позитивний результат дослідження. Щоправда 86 % діагностичної чутливості є досить непоганим результатом, зважаючи на численні технічні, економічні та методичні труднощі у виконанні СВКНВ.

Шляхом аргументованого покрокового звуження показань до СВКНВ нам вдалося зменшити число цих дуже складних і відповідальних процедур, які необхідні для подальшого лікувального процесу з 128 до 39, тобто в 3,3 рази або до 30 % від вихідної кількості пацієнтів. Доцільність такого шляху діагностики може підтвердити тільки тривале спостереження за пролікованими пацієнтами, адже саме ефективність лікування є головним критерієм адекватності діагностичного алгоритму. Цьому буде присвячений 5 розділ дисертаційної роботи.

4.4. Інтегральний алгоритм диференційної діагностики та вибору лікувальної тактики серед хворих на первинний гіперальдостеронізм

На підставі аналізу ефективності проведених поетапних діагностичних досліджень, спрямованих на діагностику ПГА та визначення конкретної патогенетичної форми захворювання, ми склали інтегрований алгоритм дій у випадку підозри на гіперальдостеронізм (рис. 4.).

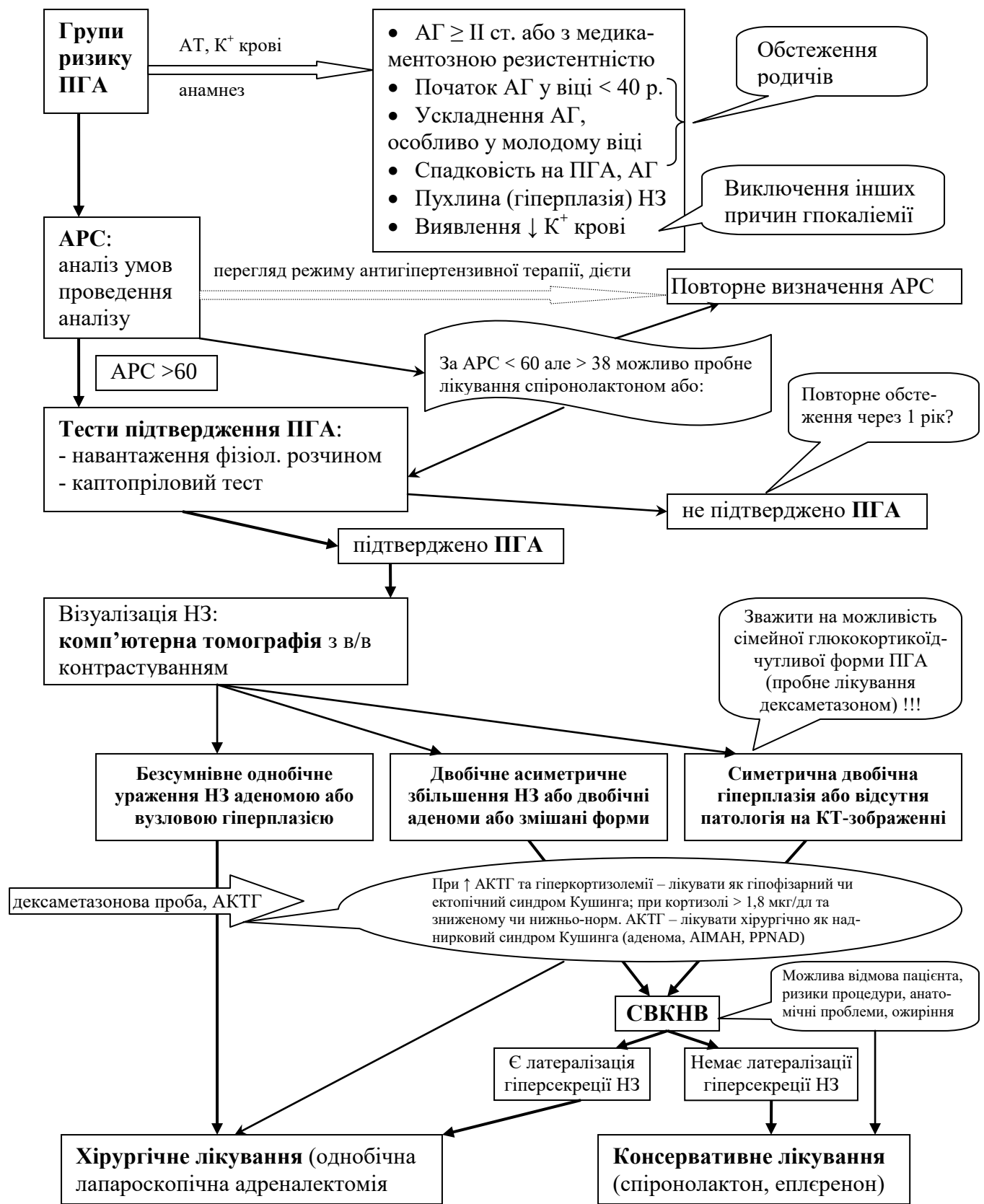


Рис. 4.11. Схема алгоритму діагностики, диференціації та лікування ПГА

(Примітки: АІМАН – АКТГ-незалежна макронодулярна гіперплазія НЗ, PPNAD – первинна пігментна нодулярна хвороба наднирків)

У скороченому вигляді він представлений на схемі, де відображено послідовність застосування лабораторних та інструментальних тестів.

Діагностичний процес починається з формування груп підвищеного ризику виявлення ПГА. Її формують пацієнти із стабільно підвищеним артеріальним тиском, що відповідає II стадії гіпертензії за міжнародною класифікацією (160/100 та вище мм рт.ст.), надто з медикаментозною резистентністю (неможливість досягти цільових значень тиску за вживання 3 та більше антигіпертензивних препаратів або АГ, яка виникла ще в молодому віці (до 40 років) чи супроводжувалась ускладненим перебігом (аритмія, інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність). До цієї групи крім цього відносять пацієнтів зі спадковим анамнезом важкої АГ або первинного гіперальдостеронізму, а також пацієнтів із випадково зареєстрованим зниженим рівнем калію крові або випадково виявленими пухлинами (гіперплазією) НЗ.

В якості перших скрінінгових тестів використовується визначення співвідношення концентрації альдостерону та активного реніну крові, а також сироватковий рівень калію. Якщо виявляється гіпокаліємія, слід виключити можливі інші причини низької концентрації калію, а саме: синдром Бартера, втрати калію з блювотою, з кишковим вмістом за проносів та інші. Ретельний збір анамнезу, в тому числі спадкового, дозволить запідозрити можливі генетичні форми захворювання.

Часом пацієнти при зверненні до лікаря-ендокринолога вже мають результати тестів на АРС. В цьому разі слід перевірити, чи не завадили вірному тлумаченню цього важливого діагностичного тесту помилки в режимі підготовки до взяття проб крові або прийом певних груп медикаментів, насамперед антигіпертензивних.

Якщо пацієнт не припиняв вживання таких груп ліків, як сечогінні, інгібітори рецепторів альдостерону, блокаторів бета-адренорецепторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або рецепторів ангіотензину, то повторити визначення

АРС за умов переводу хворого на дозволені перпарати (блокатори альфа-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, спазмолітики, препарати центральної дії).

Наступним кроком є оцінка рівня АРС – при значенні більше 60 з рівнем альдостерону більше 200 пг/мл діагноз є практично доведений, але при показниках АРС від 38 до 60 він також високо-імовірний. Тому всі пацієнти із АРС >38 мають проходити проби з підтвердження діагнозу ПГА, надто з АРС>60. Для хворих з АРС 38-60 може бути застосовано пробне лікування з призначенням спіронолактону або повторне визначення АРС через декілька місяців на тлі відміни всіх препаратів, що впливають на альдостерон-ренін-ангіотензинову систему.

В якості тестів підтвердження ми пропонуємо використовувати перш за все пробу з навантаженням фізіологічним розчином, як найбільш надійну та просту у виконанні. Для деяких хворих, що не можуть перенести цей тест можливою альтернативою буде каптопріловий тест.

При негативному результаті проби з фізіологічним розчином (альдостерон менше 50 пг/мл або непереконливому результаті – альдостерон в діапазоні 50-100 пг/мл) можливо застосування повторного тесту через певний проміжок часу або пробне лікування антагоністами альдостеронових рецепторів. За позитивного результату проби підтвердження переходимо до наступного етапу – візуалізаційної діагностики стану НЗ. Радимо застосовувати високороздільчу спіральну комп'ютерну томографію з в/в контрастуванням. Навіть якщо пацієнт вже пройшов діагностику з використанням МРТ або КТ 2-3 поколінь та без контрастування, слід повторити комп'ютерну томографію на найбільш сучасних апаратах із доступних.

Оцінку результатів візуалізаційної діагностики бажано проводити, маючи інформацію щодо функціонального стану гіпофізарно-надниркової вісі. Найпростіше це зробити за допомогою лише двох гормональних тестів – дослідженням концентрації сироваткового кортизолу після стандартизованої нічної (“overnight”)

дексаметазонової проби з 1 мг дексаметазону та визначення рівня базального АКТГ крові вранці. Прихована або клінічно очевидна гіперкортизолемія є нерідкою супутньою з ПГА функціональною патологією НЗ, яка викликана або одним й тим самим захворюванням або іншою хворобою наднирків. Наявність субклінічного або клінічного синдрому Кушинга становить додаткову перешкоду для проведення СВКНВ через неможливість вірного тлумачення співвідношення альдостерон/кортизол, а з іншого боку висуває особливі вимоги перед вибором лікування з погляду на те, що методів ефективного нехірургічного пригнічення секреції кортизолу немає. Тобто, якщо за ПГА існує альтернатива хірургічній операції у вигляді лікування інгібіторами рецепторів альдостерону, то для гіперкортизолемії такої альтернативи не існує (за виключенням повного руйнування кори НЗ мітотаном).

Тому, якщо на знімках КТ візуалізується двобічна гіперплазія НЗ, а лабораторно виявлено підвищенні концентрації АКТГ, то причина синдрому Кушинга та ПГА криється в пухлинному захворюванні гіпофіза або наявності нейро-ендокринної пухлини з ектопічним синтезом кортикотропіну. Відповідно до цього лікування має бути спрямоване в першу чергу на припинення стимуляції наднирків підвищеним рівнем АКТГ. Мається на увазі хірургічне або променеве знищення пухлини, а у випадках неможливості знайти джерело секреції кортикотропіну – хірургічне видалення обох наднирків (тотальна адреналектомія).

Натомість, якщо за підтвердженої гіперкортизолемії рівень АКТГ низький (показово – нижче 5 пг/мл), а в НЗ візуалізується двобічна вузлова гіперплазія (аденоми) або в одному з наднирків міститься окрема пухлина розміром 2-3 см та більше, то має місце адрено-кортикальна гіперсекретуюча аденома (рідко – рак) або особлива форма гіперпластичного ураження – АКТГ-незалежна макронодулярна гіперплазія наднирків (АІМАН-синдром) чи первинно-пігментована мікронодулярна хвороба наднирків (PPNAD). За останньої рідкісної форми патології НЗ

рекомендують вдаватися до двобічної тотальної адреналектомії, а для АІМАН-синдрому починати з видалення більшого за розміром наднирка, що в більшості випадків приводить до одужання або тривалої ремісії. Поодинокі пухлина НЗ (з ізольованою гіперпродукцією альдостерону або з комбінованою секрецією кортизолу та альдостерону) звичайно потребує виконання одnobічної адреналектомії. Таким чином, проведення додаткових гормональних тестів (дексаметазонова проба та АКТГ крові) не тільки звужує коло пацієнтів, для яких необхідним етапом діагностики є СВКНВ, але й допомагає встановити більш точний і повний клінічний діагноз, що визначатиме вибір методу лікування.

Для випадків нормальної секреції кортизолу та АКТГ аналіз результатів КТ є вирішальним щодо проведення додаткового складного дослідження – СВКНВ. Враховуючи технічні, анатомічні та економічні труднощі у проведенні цієї процедури, ми вважаємо припустимим не призначати роздільний відбір крові з вен НЗ для пацієнтів із однозначним тлумаченням КТ-знімків, як таких, що викривають одnobічну пухлину або виразну одnobічну вузлову гіперплазію наднирка з відсутніми гіперпластичними змінами у протилежній залозі. Таким пацієнтам можна одразу пропонувати хірургічне лікування (лапароскопічну адреналектомію) або, за відсутності згоди на операцію, лікувати інгібіторами рецепторів альдостерону.

Для решти пацієнтів (будь-які форми двобічного ураження НЗ: дифузна або вузлова гіперплазія, двобічні аденоми або поєднання цих типів патології наднирків) пропонується процедура СВКНВ для вирішення питання про можливу доцільність хірургічного лікування. Прогноз високої ефективності хірургічного лікування як у випадку двобічного ураження за даними КТ, так і за одnobічної пухлини, можна оцінити за ефективністю лікуванням спіронолактоном. Якщо застосування спіронолактону у достатньо високих дозах (не менше 200 мг/добу) не викликає покращання стану, зниження АТ, ліквідацію гіпокаліємії, то очікуваний позитивний результат операції можна поставити під сумнів.

Крім небажання пацієнта підлягати хірургічному втручанню можливі і інші перешкоди для виконання СВКНВ, а саме: високі ризики судинних ускладнень при виконанні інвазивної ангіографії, ризики геморагічних ускладнень, непереносність йод-вмісних контрастних препаратів, анатомічні аномалії впадіння правої надниркової вени, висока ступінь ожиріння, яка часто не дозволяє використовувати стандартну рентгенологічну техніку. Саме виконання процедури СВКНВ не завжди проходить успішно навіть у спеціалізованих центрах з великим досвідом рентгенологів-інтервенціоністів – частка нерезультативних досліджень коливається від 5 % до 35%. Всі ці пацієнти з невизначеним результатом латералізації джерела гіперсекреції альдостерону спрямовуються на консервативну терапію одним з препаратів з числа інгібіторів рецепторів альдостерону.

Натомість отримання позитивних результатів СВКНВ у вигляді 3-4 кратної різниці співвідношень альдостерон/кортизол між протилежними НЗ на тлі достовірної (принаймні 20 %) різниці у концентрації кортизолу між наднирковими венами та нижньою порожнистою веною дозволяє обґрунтовано пропонувати пацієнтові хірургічне лікування у вигляді лапароскопічної одnobічної адреналектомії з боку вищої концентрації альдостерону.

Ефективність запропонованого діагностично-лікувального алгоритму у хворих з підозрою на ПГА можна оцінити за результатами лікування та тривалого спостереження, що буде висвітлено у розділі 5.