

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗУБРИК ІРИНА ВІТАЛІЇВНА

УДК: 616.453:577.175.532] – 008.61 – 07 – 08

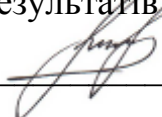
ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИКА ТА ВИБІР ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ

222 «Медицина»

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І.В. Зубрик

Науковий керівник – **Никоненко Андрій Олександрович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя - 2020

АНОТАЦІЯ

Зубрик І.В. Діагностика та вибір тактики лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертація присвячена вдосконаленню діагностичного протоколу та розробці диференційованого підходу до вибору методів лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм (ПГА).

В роботі проаналізовані результати діагностики та лікування 56 пацієнтів з ПГА.

В ході обстеження хворі були розподілені на три групи дослідження: 1 група – 26 (46,4 %) пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування за допомогою ендоскопічних методик (лапароскопічні) (ЛАЕ/ЛРНЗ); 2 група – 16 (28,6 %) пацієнтів, яким проведено ендоваскулярне лікування в обсязі рентгенендоваскулярної деструкції надниркової залози (РЕВД НЗ); 3 група – 14 (25 %) пацієнтів, які одержували симптоматичне лікування. Встановлено, що статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками за показниками індексу маси тіла (ІМТ), тривалості анамнезу хвороби, розмірів утворень НЗ, рівня артеріального тиску (АТ), альдостерону, реніну, альдостерон-ренінового співвідношення (АРС) та калію не виявлено ($p > 0,05$). Отриманий достовірно статистичний кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем альдостерону, ($r = +0,35$; $p < 0,05$).

За результатами рангового кореляційного аналізу не виявлено достовірно статистичного зв'язку між тривалістю анамнезу хвороби пацієнтів

та показниками АТ, ($p > 0,05$). Тривалість анамнезу хвороби не впливала на рівень концентрації альдостерону та калію у пацієнтів на ПГА, ($p > 0,05$). У пацієнтів виявлений кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону у плазмі крові та величиною діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ($r = +0,28$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив гормону на гемодинаміку.

В ході аналізу результатів обстеження пацієнтів залежність між розміром аденом НЗ, за даними комп'ютерної томографії (КТ), та рівнем альдостеронемії не простежена ($p > 0,05$).

Проаналізовані результати КТ та селективного відбору крові з надниркових вен (СВКНВ) свідчать, що з 36 хворих, котрим виконували СВКНВ, у 10 (27,7 %) дані КТ не збігалися з результатами СВКНВ, при цьому в 6 (16,7 %) випадках процес був двобічним. Розмір аденом у цих пацієнтів, за даними КТ, варіював від 6 до 30,91 мм, медіана 9,93 (7,00; 26,43) мм.

При проведенні СВКНВ процедури вивчалась судинна архітектоника НЗ шляхом проведення флебографії НЗ. Флебографію здійснювали з метою верифікації венозних колатералей між венами НЗ та дистальними гілками діафрагмальних вен. Отримані дані у сукупності з результатами СВКНВ аналізувались при прийнятті рішення щодо тактики лікування пацієнтів (Патент України на корисну модель №116969 від 12.06.2017).

Аналіз ехокардіографічного дослідження у хворих на ПГА виявив відхилення поздовжньої, циркулярної та глобальної деформацій міокарду лівого шлуночку (ЛШ) при нормативних значеннях фракції викиду (ФВ) у чоловіків. Кореляційного зв'язку між рівнем альдостеронемії та ехокардіографічними показниками встановлено не було, однак спостерігалась кореляція з рівнем АРС. Так, у хворих на ПГА був встановлений достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили рівня поздовжньої деформації лівого шлуночку (ПДБВ ЛШ) з показником АРС ($r = -0,68$; $p < 0,05$), що дає можливість припустити вплив цього чинника у процесах ремоделювання міокарду.

Виявлені кореляційні зв'язки між показниками САТ та ПДБВ ЛШ ($r = -0,80$; $p < 0,05$), ДАТ та циркулярної деформації базального відділу лівого шлуночку (ЦДБВ ЛШ) ($r = -0,56$; $p < 0,05$) дозволяють стверджувати, що у хворих на ПГА гіпертрофії міокарду ЛШ передують зменшення показника не тільки поздовжньої, але й циркулярної деформації. У пацієнтів на ПГА розмір гормонально-активної аденоми може слугувати прогностичним маркером зниження показника ФВ, про що свідчить отриманий кореляційний зв'язок ($r = -0,35$; $p < 0,05$).

Дослідження внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА продемонструвало, що на стан ренального кровообігу має вплив ДАТ, про що свідчить отриманий статистично достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили між ДАТ та піковою систолічною швидкістю (V_{ps}) на рівні міжчасткових артерій ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Встановлена статистично достовірна кореляція концентрації альдостерону з показником індексу резистентності (RI) на рівні стовбура ниркової артерії ($r = -0,47$; $p < 0,05$); з систоло-діастолічним відношенням (S/D) ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та з середньою максимальною швидкістю кровотоку (TAMX) на рівні міжчасткових артерій ($r = +0,69$; $p < 0,05$). На відміну від альдостерону, рівень АРС не корелював з доплерометричними показниками внутрішньониркової гемодинаміки ($p > 0,05$).

На долікувальному етапі у пацієнтів з альдостерон-продукуючими аденомами (АПА) зафіксований статистично достовірний знижений показник часу прискорення потоку (AcT) у порівнянні з пацієнтами з гіперплазією або мікроаденомами НЗ на рівні сегментарних ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$) та міжчасткових ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$), що свідчить про більший вплив альдостерон-продукуючих аденом у порівнянні з гіперплазією або мікроаденомами на внутрішньониркову гемодинаміку у пацієнтів з ПГА. Розподіл підвищення RI в ниркових артеріях не відрізнявся в залежності від статі хворих ($\chi^2 = 0,19$; $p > 0,05$), такої залежності не було й

при вивченні частоти зниження швидкісних характеристик кровообігу у ниркових артеріях ($\chi^2 = 0,44$; $p > 0,05$).

Показанням до виконання оперативного (ЛАЕ та ЛРНЗ) або рентгенендоваскулярного лікування хворих вважали наявність індексу латералізації (ІЛ) на рівні 2:1 і більше та відсутність судинних венозних колатералей НЗ. Диференційована тактика вибору методу лікування здійснювалась у пацієнтів із двобічним ураженням НЗ.

У віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів спостерігалось статистично достовірне зниження показників САТ, ДАД, альдостерону, реніну, АРС і підвищення рівня каліємії ($p < 0,05$). При порівнянні результатів хірургічного лікування між пацієнтами жіночої та чоловічої статі не встановлено статистично достовірної різниці між показниками АТ й біохімічних маркерів ($p > 0,05$). Використання диференційованого підходу до вибору методу хірургічного лікування ПГА сприяв повній нормалізації біохімічних показників у 71,4 % пацієнтів та повному клінічному одужанню у 57,1 % пацієнтів, в той час як симптоматична терапія дозволила досягти оптимального результату корекції АТ тільки у 28,5 % пацієнтів. Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ПГА не встановив достовірної різниці між результатами клінічного ($p > 0,05$) та біохімічного ($p > 0,05$) результату хірургічного лікування між групами ендоскопічного та ендоваскулярного лікування, що свідчить про доцільність використання у хірургічному лікуванні РЕВД НЗ на рівні з ендоскопічними методами лікування при використанні строго встановлених показань.

Порівняльний аналіз доплерометричних показників до та після лікування продемонстрував статистично достовірні відмінності між показниками Vps, ТАМХ на рівні стовбуру ниркової артерії, РІ та АсТ на рівні сегментарних артерій та ТАМХ на рівні міжчасткових артерій ($p < 0,05$). Показник РІ підвищився у межах референсних позначок. Згідно з отриманими результатами проведеного кореляційного аналізу зниження рівня альдостерону у плазмі крові призвело до підвищення показнику ТАМХ

на рівні стовбуру ниркової артерії ($r = -0,65$; $p < 0,05$), підвищення S/D ($r = -0,75$; $p < 0,05$), RI ($r = -0,85$; $p < 0,05$; $r = -0,65$; $p < 0,05$) та зниження АсТ на рівні сегментарних артерій ($r = 0,71$; $p < 0,05$), а також підвищення показнику пікової діастолічної швидкості (Ved) ($r = -0,75$; $p < 0,05$) на рівні міжчасткових артерій. Зміни САТ не впливали на внутрішньониркову гемодинаміку. Однак зниження ДАТ призвело до зниження RI на рівні сегментарних ниркових артерій ($r = +0,68$; $p < 0,05$), а також підвищення Ved на рівні міждольових артерій ($r = -0,72$; $p < 0,05$). Таким чином, отримані дані кореляційного аналізу показників дуплексного сканування ниркових артерій вказують на безпосередній вплив рівня альдостеронемії та рівня ДАТ на стан внутрішньониркової гемодинаміки після проведеного лікування у хворих на ПГА.

В ході проведеного аналізу контрольного ехокардіографічного дослідження встановлено, що у хворих на ПГА в динаміці після лікування має місце статистично достовірна різниця показнику кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) ($p < 0,05$). Динамічні зміни структурно-функціональних характеристик, за даними ехокардіографічного дослідження, корелюють з АТ та рівнем реніну. Зокрема САТ впливає на показники кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ($r = +0,69$; $p < 0,05$), кінцево-систолічного об'єму лівого шлуночка (КСО ЛШ) ($r = +0,916$; $p < 0,05$) та ПД ЛШ ($r = -0,71$; $p < 0,05$), а ДАТ відображується на позначках КДР ЛШ ($r = +0,83$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($r = +0,73$; $p < 0,05$), ПД ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та ЦДБВ ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Серед гормональних агентів безпосередньо ренін пов'язаний з динамікою рівня ЦДБВ ЛШ ($r = +0,79$; $p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше були вивчені особливості внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на первинний гіперальдостеронізм та науково обґрунтовано, що альдостерон-продукуючі аденоми сприяють більш вираженим порушенням стану внутрішньониркової гемодинаміки у порівнянні з гіперплазією надниркових залоз. На підставі

проведеного дослідження стану структурно-функціональних характеристик серця з використанням методики векторного аналізу вперше встановлено, що у хворих на первинний гіперальдостеронізм показники деформації міокарда передують розвитку його ремоделювання. Вдосконалений діагностичний протокол передопераційного обстеження хворих на первинний гіперальдостеронізм. Враховуючі особливості даних обстеження, розроблений диференційований підхід до хірургічного лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм. На базі проведеного порівняльного аналізу за клініко-біохімічними критеріями PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes) статистично доведена ефективність ендovasкулярного хірургічного лікування на рівні з ендоскопічним.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований удосконалений діагностичний протокол дозволяє спрогнозувати та покращити результати лікування. Доповнені показання до проведення РЕВД НЗ, що дає можливість покращити результати хірургічного лікування ПГА. Розроблений алгоритм вибору тактики лікування хворих на ПГА з урахуванням даних СВКНВ, характеру ураження НЗ та анатомічними особливостями венoзних колатералей НЗ дозволяє досягти більш оптимального результату лікування. Отримані результати впроваджені в практичну діяльність Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

Ключові слова: первинний гіперальдостеронізм, симптоматична артеріальна гіпертензія, діагностика, лапароскопічна адреналектомія, рентгенендоваскулярна деструкція.

ABSTRACT

Zubryk I.V. Diagnosis and selection of treatment tactic in patients with primary aldosteronism. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for the degree of PhD in specialty 222 «Medicine» (22 Public Health). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is devoted to the improving diagnostic protocol and the development of a differentiated approach to the selection of treatment for patients with primary aldosteronism (PA).

The study analyzes the results of diagnosis and treatment of 56 patients with PA.

During examination of patients who were divided into three study groups: 1st group included 26 (46.4 %) patients, underwent surgery using endoscopic techniques (laparoscopy) (laporoscopic adrenalectomy / laporoscopic adrenalectomy); 2nd group included 16 (28.6 %) patients who performed endovascular treatment with roentgenoendovascular destruction of adrenal gland; 3rd group included 14 (25 %) patients who received conservative treatment, it was not found statistically significant difference between men and women in indicators of BMI, history of disease duration, size formations adrenal body, blood pressure (BP), aldosterone, renin, aldosterone to renin ratio (ARR) and potassium ($p > 0.05$). Investigated reliable statistical correlative relationship between body mass index (BMI) and aldosterone level ($r = +0.35$; $p < 0.05$).

The results rank correlation analysis revealed no reliable statistical relationship between the duration of illness of patients' medical history and BP ($p > 0.05$). Duration of history of the disease did not affect the level of aldosterone and potassium concentrations in patients with PA ($p > 0.05$). In patients it was

found a correlation between aldosterone levels in plasma and size diastolic blood pressure (DBP) ($r = +0.28$; $p < 0.05$), indicating that the effect of the hormone on hemodynamics. As for the impact of aldosterone concentration on systolic blood pressure (SBP), significant correlation was not found ($p > 0.05$).

During the analysis of research results among patients depending on the size of adrenal gland adenomas according to computer tomography (CT) and level aldosteronemia was not found ($p > 0.05$).

The results of CT and adrenal vein sampling (AVS) show that of the 36 patients for whom AVS performed in 10 people (27.7 %). CT data do not coincide with the results of AVS, 6 (16.7 %) cases of which the process was bilateral. The size of adenomas in these patients according to CT ranged from 6 to 30.91 mm, median 9.93 (7.00; 26.43) mm.

When the procedure, vascular architectonics of the adrenal body was studied by conducting phlebography of the adrenal body. Phlebography was performed to verify venous collaterals between the veins of the adrenal body and the distal branches of the diaphragmatic veins. The data obtained in conjunction with the results of AVS were analyzed when deciding on a patient's treatment tactics (Patent of Ukraine for utility model No. 116969 dated 12/06/2017).

Analysis of echocardiographic examination in patients with PA revealed deviation of longitudinal (LDLV), circular (CDLV) and global (GDLV) deformation of the left ventricle (LV) of myocardium at normative values of ejection fraction (EF) in men. No correlation was found between aldosteronemia level and echocardiographic indices, but correlation with ARR correlation was observed. Thus, patients with PA were found to have a significant negative correlation between the mean strength of the LDLV level and the ARR correlation ($r = -0.68$; $p < 0.05$), which suggests that this factor may be influenced by myocardial remodeling processes.

The correlations found between the ratios of SBP and LDLV ($r = -0.80$; $p < 0.05$), DBP and basal segment's CDLV ($r = -0.56$; $p < 0.05$) suggest that in patients with PA, myocardial hypertrophy of the LV is preceded by a decrease in

not only longitudinal but also circular deformity. In patients with PA, the size of the hormone-active tumour can serve as a prognostic marker of a decrease in the EF index, as evidenced by the correlation obtained by us ($r = -0.35$; $p < 0.05$).

The study of intrarenal hemodynamics in patients with PA has shown that the state of the renal circulation is influenced by DBP, as evidenced by the statistically significant negative correlation between the mean strength between DBP and peak systolic velocity (Vps) at the level of the interlobar arteries ($r = -0.55$; $p < 0.05$). A statistically significant correlation of aldosterone concentration with resistance index (RI) was found at the level of the renal artery ($r = -0.47$; $p < 0.05$); with systolic-diastolic ratio (S/D) ($r = -0.49$; $p < 0.05$) and with time average maximal velocity (TAMX) at the level of the interlobar artery ($r = +0.69$; $p < 0.05$). Unlike aldosterone, the level of ARR did not correlate with the Doppler metrics of intrarenal hemodynamics ($p > 0.05$).

At the follow-up stage, the patients with aldosterone producing tumour were recorded statistically significant reduced acceleration time (AcT) compared with patients with hyperplasia or adrenal body microadenomas at the segmental level (0.12 ± 0.04 vs. 0.08 ± 0.02 s; $p < 0.05$) and longitudinal (0.12 ± 0.04 vs. 0.08 ± 0.02 s; $p < 0.05$), indicating a greater effect of aldosterone-producing tumour compared with hyperplasia or microtumours on intrarenal hemodynamics in PA patients. The distribution of increase in RI in the renal arteries did not differ depending on the patients ($\chi^2 = 0.19$; $p > 0.05$), such a dependence was not observed when studying the frequency of decrease in the speed characteristics of circulation in the renal arteries ($\chi^2 = 0.44$; $p > 0.05$).

The indication for performing surgical (laparoscopic adrenalectomy) or X-ray and vascular treatment of patients was considered to be the presence of lateralization index at the level of 2:1 and more and the absence of vascular venous collaterals of the adrenal body. Differentiated tactics for selecting the treatment was performed in patients with bilateral adrenal body.

In the long postoperative period, there was a statistically significant decrease in SBP, DBP, aldosterone, renin, ARR and increase in the level of

potassium ($p < 0.05$). When comparing the results of surgical treatment between female and male patients, statistically significant difference between biochemical markers and arterial pressure weren't found ($p > 0.05$). Differentiated approach to the choice of surgical treatment of PA demonstrated complete normalization of biochemical parameters in 71.4 % of patients and complete clinical recovery in 57.1 % of patients, while symptomatic therapy managed to achieve the optimal result of correction of BP in only 28.5 % of patients. Analysis of the results of surgical treatment of patients with PA did not establish a significant difference between the results of clinical ($p > 0.05$) and biochemical ($p > 0.05$) results of surgical treatment between 1 and 2 study groups, which indicates the feasibility of using surgical treatment of roentgenoendovascular destruction of adrenal body at the level of endoscopic methods of treatment.

A comparative analysis of Doppler metrics before and after treatment showed statistically significant differences between the Vps, TAMX at the level of trunk of renal artery, PI and AcT at segmental arteries, and TAMX at the level of interlobar arteries ($p < 0.05$). The data we have obtained, indicate an increase in the RI within the reference marks. According to the results of the correlation analysis, a decrease in aldosterone levels in the blood plasma led to an increase in the TAMX at the level of the renal artery ($r = -0.65$; $p < 0.05$), an increase in S/D ($r = -0.75$; $p < 0.05$), RI ($r = -0.85$; $p < 0.05$; $r = -0.65$; $p < 0.05$) and a decrease in AcT at the level of segmental arteries ($r = +0.71$; $p < 0.05$), as well as an increase in Ved ($r = -0.75$; $p < 0.05$) at the level of the interlobar arteries. Intrarenal hemodynamics were not affected by changes in SBP. However, a decrease in DBP led to a decrease in RI at the level of segmental renal arteries ($r = +0.68$; $p < 0.05$), and an increase in Ved at the level of the interlobar arteries ($r = -0.72$; $p < 0.05$). Thus, the obtained data of the correlation analysis of indicators of duplex scanning of the renal arteries indicate the direct influence of the level of aldosteronemia and the level of DBP on the state of intrarenal hemodynamics after treatment in patients with PA.

When the analysis of the control echocardiographic study, it was found that in patients with PA in the dynamics after treatment there is a statistically significant difference in the index of left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) ($p < 0.05$). Dynamic changes in structural and functional characteristics, according to echocardiographic studies, correlate with blood pressure BP and renin levels. In particular, SBP affects the indices of left ventricular chamber dimension at end systole ($r = +0.69$; $p < 0.05$), left ventricular end-systolic volume (LVESV) ($r = +0.92$; $p < 0.05$) and LDLF ($r = -0.71$; $p < 0.05$), and the DBP is shown on the LVED ($r = +0.83$; $p < 0.05$), LVESV ($r = +0.73$; $p < 0.05$), LDLF ($r = -0.67$; $p < 0.05$), and basal segment's CDLV ($r = -0.67$; $p < 0.05$). Among hormonal agents, renin is directly related to the dynamics of the basal segment's CDLV ($r = +0.79$; $p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the features of intracranial hemodynamics were studied and aldosterone was found not only to influence RI but also TAMX and S/D. The effect of DBP on Vps and Vps is statistically proven. Aldosterone producing tumour has been found to have a greater effect on the state of intrarenal hemodynamics compared to hyperplasia of the adrenal body.

For the first time, the analysis of the state of structural and functional characteristics of the heart in patients with PA using the vector analysis technique and extended scientific data on the role of myocardial deformation markers as predictors of myocardial remodeling.

There was improved diagnostic protocol of preoperative examination of patients with PA.

A differentiated approach to surgical treatment of patients with PA was developed taking into account the improved diagnostic protocol of examination.

A comparative analysis of the results of endoscopic and endovascular surgical treatment of patients with PA according to clinical and biochemical criteria of PASO was conducted. The efficacy of roentgenoendovascular

destruction of adrenal body at the level of endoscopic methods of surgical treatment of PA is statistically proved.

The practical significance of the results obtained. The proposed advanced diagnostic protocol will help to predict and improve treatment outcomes.

Considering the experience, supplemented indications for the roentgenoendovascular destruction of adrenal body, that made it possible to improve the results of surgical treatment of PA.

There was developed the algorithm of selection of tactics of treatment of patients with PA taking into account the data of selective selection of blood of adrenal vein, the nature of the lesion of the adrenal body and the anatomical features of the venous collaterals of the adrenal body allowed to achieve a more optimal treatment result.

The obtained results are implemented in the practical activity of the National Institute of Surgery and Transplantology named after. O.O. Shalimova, State Enterprise "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", municipal institution "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia City Council, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", that is confirmed by the relevant acts of implementation.

Key words: primary aldosteronism, symptomatic arterial hypertension, diagnostics, laparoscopic adrenalectomy, roentgenoendovascular destruction.

Список наукових праць здобувача:

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тактика діагностики та лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз, що супроводжується синдромом первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2017. Т. 19, № 4(103). С. 430 – 435. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Ендоскопічна хірургія пухлин надниркових залоз при первинному гіперальдостеронізмі / А. О. Никоненко, І. В. Русанов, І. В. Зубрик та ін. *Клінічна хірургія.* 2018. Т. 85, № 10. С. 57 – 60. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Аналіз стану ниркової гемодинаміки у хворих з первинним гіперальдостеронізмом за даними ультразвукового доплерівського сканування / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Клінічна хірургія.* 2019. Т. 86, №1. С. 35 – 39. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Рентгенендоваскулярна деструкція надниркових залоз у лікуванні первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, О. О. Подлужний, І. В. Зубрик та ін. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2019. Т. 21, №3(114). С. 355 – 359. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів,*

оформлення статті).

5. Zubryk I.V. Primary aldosteronism: the results of the treatment according to the data of renal arteries duplex scanning. *World Science*. Vol. 2, №4 (44). P. 16 – 21.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

6. Zubryk I.V. Aspects of diagnostic and management of bilateral adrenal gland's lesions associated with primary aldosteronism. *VII International students' conference of young medical researches: Book of abstracts of VII International students' conference of young medical researches*, Wroclaw, 6 – 8 Apr. 2017. Wroclaw, 2017. P.67.

7. Первинний гіперальдостеронізм на тлі двобічного ураження надниркових залоз: діагностично-лікувальний підхід / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії: тези до наук.-практ. конф., м. Київ, 19-20 жовт. 2017 р. Київ, 2018. с. 28. (Здобувач провела відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. Досвід мініінвазивного хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2018: зб. тез всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю. Запоріжжя: ЗДМУ, 18-25 квітня, 2018. С. 92 – 93. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Результати хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / І. В. Зубрик, А. О. Никоненко, О. О. Подлужний та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова: зб. наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, м. Київ, 26 – 28 вер. 2018 р. Київ, 2018. с.507-508. (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне*

обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Технические аспекты селективного забора крови из устьев надпочечниковых вен / А. О. Никоненко, О. О. Подлужный, И. В. Зубрик та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова*: зб. наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, м. Київ, 26 – 28 вер. 2018 р. Київ, 2018. с.520-521. *(Здобувач провела клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму: пат. 116969 Україна. № u201613419; заявл. 27.12.2016; опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 4 с. *(Здобувач провела патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Питання скринінгу первинного гіперальдостеронізму, роль патології у розвитку симптоматичної артеріальної гіпертензії та її ускладнень	27
1.2 Лабораторна та інструментальна діагностика первинного гіперальдостеронізму.....	40
1.3 Лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	62
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	62
2.2 Методи дослідження.....	69
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	74
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ	75
РОЗДІЛ 4 АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ.....	100
4.1 Використання ендоскопічних методів хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму.....	101
4.2 Хірургічне ендоваскулярне лікування первинного гіперальдостеронізму.....	105
4.3 Симптоматична терапія первинного гіперальдостеронізму. Особливості вибору тактики лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових	109
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ	113

5.1 Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом	113
5.2 Аналіз результатів симптоматичного лікування пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом.....	125
5.3 Аналіз результатів лікування первинного гіперальдостеронізму за даними дуплексного сканування ниркових артерій.....	128
5.4 Аналіз результатів лікування первинного гіперальдостеронізму за даними ехокардіографічного дослідження	132
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	137
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	179
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	182
ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АКС	- альдостерон-кортизолове співвідношення
АКТГ	- адренкортикотропний гормон
АМКР	- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АПА	- альдостерон-продукуюча аденома
АРП	- активність реніну плазми
АРС	- альдостерон-ренінове співвідношення
АТ	- артеріальний тиск
ГКЗГА	- глюкокортикоїд-залежний гіперальдостеронізм
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
Ехо-КГ	- ехокардіографія
ІГА	- ідіопатичний гіперальдостеронізм
ІІ	- індекс латералізації
ІМТ	- індекс маси тіла
КДО ЛШ	- кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ	- кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО ЛШ	- кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР ЛШ	- кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛАЕ	- лапароскопічна адреналектомія
ЛРНЗ	- лапароскопічна резекція надниркової залози
ЛШ	- лівий шлуночок
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночку
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
НЗ	- надниркова залоза
ПГА	- первинний гіперальдостеронізм

ПД ЛШ	- поздовжня деформація лівого шлуночку
РЕВД	- рентгенендоваскулярна деструкція
САТ	- систолічний артеріальний тиск
СВКНВ	- селективний відбір крові з надниркових вен
СГД ЛШ	- середня глобальна деформація лівого шлуночку
ТЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перегородки
ФВ	- фракція викиду
ЦДАВ ЛШ	- циркулярна деформація апікального відділу лівого шлуночку
ЦДБВ ЛШ	- циркулярна деформація базального відділу лівого шлуночку
АсТ	- час прискорення потоку
ESC	- Європейське суспільство кардіологів
ESH	- Європейське суспільство з гіпертонії
HU	- одиниця Хаунсфілда
PI	- піковий індекс
RI	- індекс резистентності
S/D	- систоло-діастолічне співвідношення
TAMX	- середня максимальна швидкість кровотоку
Ved	- пікова діастолічна швидкість
Vps	- пікова систолічна швидкість

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

В Україні близько 41,2 % дорослого населення страждає на АГ [11]. Серед причин її розвитку ПГА займає до 15 % у загальній структурі гіпертензивної популяції та до 20 % у структурі резистентної АГ, обумовлюючи розвиток симптоматичної АГ ендокринного генезу [19, 207]. Майже 90 % випадків ендокринної гіпертензії складає саме ПГА [113]. В Україні ПГА займає 1,2 % серед причин розвитку рефрактерної АГ [208].

Вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, у порівнянні з есенціальною АГ, обумовлює доцільність вчасної діагностики та лікування ПГА. Так, ця категорія хворих схильна до розвитку інсульту майже в 4 рази, а виникненню інфаркту – майже в 7 разів частіше відносно хворих на есенціальну гіпертензію [32]. ПГА найбільш розповсюджений поміж працездатного населення віком від 30 до 50 років, що обумовлює соціально-економічне значення вивчення питання своєчасного скринінгу, лікування та профілактики ускладнень у даній категорії хворих [5].

У ХХІ столітті набуває великого значення проблема діагностики та лікування різних форм ПГА. За останні 15 років констатовано, що синдром ПГА розповсюджений значно більше, ніж вважалось раніше [19].

На сьогоднішній день встановити форму ПГА дозволяє застосування СВКНВ [19,124]. Однак не визначені чіткі показання для його проведення, немає остаточної рекомендацій щодо методики проведення діагностики та порогового рівня ІЛ.

Зростаючий інтерес викликає вивчення питання впливу перебігу ПГА на нирки та серце. Дослідження, присвячені вивченню ниркової гемодинаміки при ПГА, здебільшого приділяють увагу показнику RI як маркеру ниркового пошкодження [82, 86]. Викликає інтерес детальніше вивчення впливу гормональних порушень на стан внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА.

Хірургічний підхід до лікування патології НЗ налічує понад 120 років [153, 154]. З того часу арсенал оперативних методів розширився. Перша лапароскопічна адреналектомія була виконана Michael Gagner у 1992 році. Ретроперитонеоскопічна методика виконання операції успішно проведена у 1994 році. L. Piazza et al. (1999) вперше описали першу проведену робот-асистовану адреналектомію. Першу ЛРНЗ у пацієнта з АПА провели Walz et al. (1996). Також активно впроваджується в практику однопортова хірургія. Однак до цього часу ЛАЕ залишається «золотим стандартом» хірургії патології надниркових залоз [153, 154, 156, 158].

У XXI столітті швидкими темпами розвиваються можливості інтервенційної радіології в лікуванні хірургічних захворювань. Ендокринна патологія НЗ не є виключенням. На сьогоднішній день арсенал ендокринної хірургії налічує такі інтервенційні методи як радіочастотна, мікрохвильова, хімічна абляція та кріоабляція, незворотна електропорація, високоінтенсивна фокусована ультразвукова терапія, емболізація артерій та РЕВД НЗ [19, 113, 153, 199]. Однак досі не встановлені чіткі показання до їх використання та недостатньо даних, щодо ефективності цих методів лікування у порівнянні з ендоскопічною хірургією. Особливо мала увага приділяється РЕВД НЗ, не дивлячись на те, що при встановленні визначених показань до застосування, цей метод у певних випадках може бути альтернативою ендоскопічної хірургії. Однак за даними проведених досліджень неможливо визначити ефективність цього методу лікування.

Важливим питанням, що потребує доопрацювання є вирішення вибору оптимальної тактики лікування хворих при двобічному ураженні НЗ при ПГА.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про необхідність удосконалення діагностичного протоколу ПГА з позицій сучасних уявлень та оптимізації лікувальної тактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної хірургії за темою: «Реконструктивно-відновлювальні операції з використанням мініінвазивних технологій в торако-абдомінальній, серцево-судинній та ендокринній хірургії» (№ державної реєстрації 0117U006963). Автор є співвиконавцем роботи. В рамках роботи автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження: поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ПГА шляхом розробки діагностичного протоколу та диференційованого підходу до вибору методів лікування.

Завдання дослідження:

1. Вдосконалити діагностичний протокол обстеження хворих на ПГА з позиції сучасних уявлень.
2. Дослідити особливості внутрішньониркової гемодинаміки у пацієнтів з ПГА шляхом доплерівського ультразвукового сканування.
3. Розробити диференційований підхід до ендоскопічного та ендovasкулярного хірургічного лікування хворих на ПГА.
4. Вивчити найближчі результати хірургічного лікування хворих на ПГА.
5. Провести аналіз віддалених результатів диференційованого лікування хворих на ПГА.

Об'єкт дослідження: первинний гіперальдостеронізм.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, гормональна активність утворень НЗ, внутрішньониркова гемодинаміка, структурно-функціональний стан серця, ендоскопічні оперативні втручання (адреналектомія, резекція НЗ), ендovasкулярні оперативні втручання (РЕВД НЗ).

Методи дослідження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження хворих; лабораторні – загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (загальний білок, альбумін, сечовина, креатинін, глюкоза, тимолова проба, активність аланінової і аспарагінової трансфераз, загальний білірубін і його фракції, активність α -амілази, калій та натрій, фібриноген в плазмі, протромбіновий час з підрахунком протромбінового індексу), імунофлюоресцентні та імуноферментні – для визначення стану гормонального статусу (альдостерон, ренін, АРС, АКТГ, кортизол); інструментальні: Ехо-КГ – для оцінки структурно-функціонального стану серця, ультразвукове доплерівське сканування ниркових артерій – для вивчення стану внутрішньониркової гемодинаміки, КТ – для візуалізації органічної патології надниркових залоз, ангіографія з СВКНВ – для визначення підтипу ПГА; методи варіаційної статистики – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, критерій χ^2 Пірсона.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше були вивчені особливості внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на первинний гіперальдостеронізм та науково обґрунтовано, що альдостерон-продукуючі аденоми сприяють більш вираженим порушенням стану внутрішньониркової гемодинаміки у порівнянні з гіперплазією надниркових залоз.

На підставі проведеного дослідження стану структурно-функціональних характеристик серця з використанням методики векторного аналізу вперше встановлено, що у хворих на первинний гіперальдостеронізм показники деформації міокарда передують розвитку його ремоделювання.

Вдосконалений діагностичний протокол передопераційного обстеження хворих на первинний гіперальдостеронізм.

Враховуючі особливості даних обстеження, розроблений диференційований підхід до хірургічного лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм.

На базі проведеного порівняльного аналізу за клініко-біохімічними критеріями PASO статистично доведена ефективність ендovasкулярного хірургічного лікування на рівні з ендоскопічним.

Практичне значення одержаних результатів

Запропонований удосконалений діагностичний протокол дозволяє спрогнозувати та покращити результати лікування хворих на ПГА.

Доповнені показання до проведення РЕВДНЗ сприяють покращенню результатів хірургічного лікування.

Розроблений алгоритм вибору тактики хірургічного лікування хворих на ПГА з урахуванням даних СВКНВ, характеру ураження НЗ та анатомічними особливостями венозних колатералей НЗ дозволяє досягти ефективних результатів лікування.

Отримані результати впроваджені в практичну діяльність Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача

Мета та задачі дослідження сформульовані з науковим керівником. Здобувач брала участь у проведенні оперативних втручань, здійснені набору та клінічному обстеженні хворих, ультразвуковому та ангіографічному дослідженні пацієнтів.

Автором самостійно проведений патентний пошук та аналіз літературних джерел, створена база даних, проведена статистична обробка матеріалів, проаналізовані та інтерпретовані отримані результати. Всі розділи дисертації оформлені автором самостійно. Здобувачем сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автор самостійно підготувала матеріали для наукових публікацій, забезпечила наукові розробки у практичну

діяльність лікувальних та навчальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (м. Київ, 2017), «VII International students' conference of young medical researches (м. Вроцлав, 2017), «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 2018), XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова (м. Київ, 2018). Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр госпітальної хірургії, загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, факультетської хірургії, медицини катастроф та військової медицини, внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України та кафедри трансплантології та ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія МОЗ України» 15 листопада 2019 р.

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті – в журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України та до міжнародних наукометричних баз Web of Science та Scopus, 1 стаття (без співавторів) – у міжнародному періодичному виданні, 5 тез в матеріалах наукових конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель та 1 галузеве нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 191 сторінці друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, що містить 220 джерел (з них 37 кирилицею, 183 латиною) і займає 22 сторінки. Робота ілюстрована 30 таблицями, 26 рисунками. Обсяг основного тексту складає 131 сторінки.

РОЗДІЛ 1

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Питання скринінгу первинного гіперальдостеронізму, роль патології у розвитку симптоматичної артеріальної гіпертензії та її ускладнень

Артеріальна гіпертензія, незважаючи на успіхи розвитку медицини та фармації, залишається одним з питань, що донині породжує дискусії та ставить нові завдання перед фахівцями усього світу. Поширеність цієї патології має один з найвищих показників серед захворювань серцево-судинної системи. Натепер 30 - 45 % дорослого населення планети мають АГ. До 2025 року очікується зростання поширеності патології на 15-20 %, що, за прогнозами, складатиме 1,5 млрд [1]. Частка резистентної АГ, при якій терапія трьома антигіпертензивними препаратами різних класів (одним з них повинен бути діуретик) у максимальній дозирівці не призводить до значного та стійкого зниження АГ, становить від 10 до 30 % усіх випадків артеріальної гіпертензії [2 - 4].

На частку симптоматичної АГ, за даними епідеміологічних досліджень, припадає до 20 % усіх випадків захворювання, при цьому 15 – 20 % з них складають варіанти гіпертензії, викликані патологією НЗ [2 - 4]. Найпоширенішою патологією НЗ, що сприяє підвищенню АГ та становить до 90 % ендокринної етіології вторинної АГ, є первинний гіперальдостеронізм [5 – 10].

Ускладнення гіпертонічної хвороби призводять як до інвалідазації, так і смерті хворих. Так, приблизно 17 млн смертних випадків на рік припадає на частку серцево-судинних захворювань, що становить третину загальної кількості смертей на рік. Серед цієї кількості 9,4 млн щорічно викликаються

ускладненнями гіпертонічної хвороби, з них 45 % пов'язано з ішемічною хворобою серця, у 51 % - з інсультом [1]. Все це обумовлює соціально-економічне значення питання своєчасного скринінгу, лікування та профілактики ускладнень у даної категорії хворих [2 - 4].

Україна відноситься до держав, що мають високу поширеність АГ, адже близько у 41,2 % дорослого населення наявний підвищений АТ, згідно з результатами епідеміологічних досліджень [11]. Судячи з цього, припускається, що в Україні нараховується не менше 1 млн хворих на ПГА [5, 12].

ПГА – клінічний синдром, що розвивається у результаті надлишкової гіперпродукції альдостерону клубочковою зоною коркового шару надниркових залоз, при якому секреція альдостерону повністю або частково автономна відносно ренін-ангіотензинової системи, обумовлюючи розвиток низькоренінової АГ [13, 14].

Питання щодо поширеності ПГА неодноразово переглядалося, незважаючи, що вперше ця патологія була описана J. Conn в 1954 році. За думкою Young W.F. Jr. (2002), таку тенденцію можливо пояснити відсутністю достовірного скринінгового тесту та приділенням надмірної уваги у якості базових діагностичних критеріїв ПГА таким симптомам як гіпокаліємія та АГ [15, 16]. Свідченням цього слугує низький показник виявлення ПГА, який донещодавна коливався в межах від 0,05 % до 2 % усіх випадків АГ. Rossi G.P. (2006) проаналізував результати 18 досліджень з приводу поширеності ПГА і дійшов висновку, що діапазон показників поширеності патології знаходиться в межах від 1,4 % до 32 % з медіаною у 8,85 %. При цьому пов'язується таке коливання діапазону значень з ретроспективним характером досліджень та гетерогенністю діагностичних критеріїв у кожному з досліджень [17]. Однак за останні роки, завдяки масштабним великокогортним скринінговим дослідженням, статистичні дані розповсюдженості ПГА серед хворих на АГ були переглянуті. Згідно з останніми даними, ПГА нараховує від 6 до 15 % усіх АГ [8 – 10, 12, 18 - 20].

Clark D. та співав. (2012) було встановлено, що чверть резистентної АГ пов'язана з розвитком ПГА [21]. Mosso L. та співавт. (2003) дослідили розповсюдженість ПГА серед 609 пацієнтів з гіпертонічною хворобою в залежності від ступеня АГ. Робота проілюструвала 1,99 % поширеність ПГА у пацієнтів з АГ 1 ступеня, 8,02 % - 2 ступеня та 13,2 % – 3 ступеня [22]. Аналогічний розподіл хворих здійснили у своєму проспективному дослідженні, в якому взяло участь 1125 пацієнтів з АГ та встановленим діагнозом ПГА у 126 (11,2 %) хворих, Rossi G.P. зі співав. ,було встановлено, що частка хворих на ПГА, у яких був зареєстрований високий нормальний АТ, склала 12 %, 1 ступінь АГ мало 43 % досліджених, 2 ступінь – 31 %, 3 ступінь – 13,7 % [20].

Важливу інформацію для практикуючих лікарів та науковців наводять у оглядовій статті С.Й. Рибаків за співав. (2017). У публікації проаналізовані статистичні дані за останні десятиріччя. Так, у 35 % усіх випадків ПГА морфологічним субстратом є аденоми НЗ, у 2 % - карциноми, у 3 % - однобічна гіперплазія НЗ та у 60 % - гіперпластичні форми ПГА. Паралельно з наведеними статистичними даними автори опираються на дані Інституту кардіології ім. Стражеско та, посилаючись на представлення проаналізованих джерел, роблять орієнтовні розрахунки щодо поширеності ПГА у нашій країні. Згідно з інформацією Інституту, 11 млн дорослого населення страждають на АГ (29,9 % всього дорослого населення, яке становило 36,7 млн станом на 2008 рік). Розрахунки на основі літературних джерел констатують кількість хворих на ПГА в обсязі 1,1 млн, серед яких у 385 тис. (35 %) наявна АПА, у 22 тис (2 %) – карцинома, у 33 тис (3 %) – однобічна гіперплазія НЗ. Ці групи складають так звану хірургічно коригувальну категорію пацієнтів. Щодо хірургічно некоригувального ідіопатичного гіперальдостеронізму, морфологічною структурою якого є двобічна гіперплазія НЗ, ця категорія налічує приблизно 660 тис. (60 %) хворих. Наведені розрахунки були б оптимістичними для перспектив своєчасного скринінгу ПГА у нашій країні, аби не дані аналізу результатів обстеження

3495 хворих на АГ в клініці Інституту. Морфологічно підтверджений ПГА (аденома НЗ) виявлено лише у 11 осіб, що склало 0,3 % [23]. Деяко обнадійливішими є результати скринінгу хворих на ПГА у первинній ланці медичних закладів у Європі, зокрема у Нідерландах, де цей показник становить 2,6 %. Однак і такий рівень виявлення ПГА у популяції є низьким, у порівнянні з літературними даними. Причиною цього є відсутність впровадження у рутинну практику сімейних лікарів центрів первинної медико-санітарної допомоги Міжнародних клінічних рекомендацій з діагностики ПГА [24].

Загальновідомим фактом є відомості про загрозу гіпертонічної хвороби, що проявляється у пошкодженні так званих органів-«мішеней». Хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи веде до запуску каскаду запальних змін, тромботичних та атерогенних ефектів, які є стартовими механізмами у розвитку вторинних ускладнень [25 - 29]. Часом ці ушкодження носять незворотній характер, а в деяких випадках навіть призводять до смерті хворих. Ускладнення АГ найчастіше уражують пацієнтів у період їх найбільш активної трудової діяльності [4].

Актуальність своєчасного та якісного скринінгу ПГА серед пацієнтів, що звертаються до лікарів зі скаргами на підвищений артеріальний тиск, обумовлена ще й тим, що ця категорія пацієнтів має більший ризик розвитку ускладнень. Дослідження останніх років проілюстрували, що пацієнти з ПГА мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж пацієнти з есенціальною АГ [30, 31]. Milliez P. з співавт. (2005) провели дослідження з метою підтвердження гіпотези щодо вищого ризику кардіо-васкулярних ускладнень у пацієнтів з ПГА. Контрольну групу дослідження склали 465 хворих на есенціальну гіпертензію, у групу дослідження ввійшло 124 пацієнта з ПГА. Проаналізувавши частоту кардіоваскулярних ускладнень в цих двох групах пацієнтів, автори дійшли висновку, що у хворих з підтвердженим ПГА кількість випадків розвитку інсультів була у 4,2 раза вище, ніж в групі есенціальної гіпертензії (12,9 % проти 3,4 %), інфаркту

міокарда – в 6,5 разів (4,0 % проти 0,6 %), фібриляції передсердь – в 12,1 разів (7,3 % проти 0,6 %), гіпертрофії лівого шлуночка, за даними ехокардіографії та електрокардіографії – у 1,6 та 2,9 рази відповідно (34 % проти 24 % та 32 % проти 14 %) [32].

Наукові публікації також висвітлюють питання зростаючого ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ПГА з надмірною вагою. Ще в минулому сторіччі був продемонстрований зв'язок між жировою тканиною та підвищеною концентрацією рівня альдостерона в плазмі крові. Це, в свою чергу, призвело до формування гіпотези щодо стимуляційної ролі адипоцитів у секреції альдостерона [33, 34]. М. Ehrhart-Bornstein (2003) з групою вчених опублікували дані експериментального підтвердження цієї гіпотези. *In vitro* дослідники перенесли культуральне середовище клітинної культури адипоцитів до культури клітин надниркових залоз, що стимулювало синтез альдостерона, який можна порівняти з тим, що відбувається під впливом ангіотензину II, але, на відміну від останнього, не блокувався при використанні блокаторів ангіотензинових рецепторів [35]. Нещодавно в мультиетнічному дослідженні атеросклерозу (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis - MESA) серед 1970 хворих з 6 штатів США, які не мали серцево-судинні захворювання, був отриманий негативний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектина і позитивна кореляція між концентрацією лептину та альдостерону у плазмі крові, що вказує на можливість впливу цих гормонів на рівень секреції альдостерону [36]. А.С. Huby та співавт. (2015) встановили, що функціональні лептинові рецептори знаходяться у клітинах гломерулярної зони кори надниркових залоз [37]. Лептин стимулює синтез альдостерону адренкортикальними клітинами людини *in vitro* та *in vivo* у мишей. Доведено, що втрата ваги стимулює зменшення концентрації рівня альдостерону у плазмі крові. Це свідчить про роль лептину в якості посередника у розвитку ПГА, пов'язаного з ожирінням та метаболічним синдромом [38, 39].

Низка експериментальних досліджень довела роль альдостерону у розвитку периваскулярного лейкоцитарного запалення та фіброзу гладком'язових клітин судинної стінки, в той час як антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів попереджують їх розвиток [40 - 45]. У пацієнтів з надлишком альдостерону органічні та функціональні зміни судинного русла більш виражені у порівнянні з пацієнтами з есенціальною АГ. Важливим є більша вразливість щодо фіброзних змін судин малого діаметру [44, 46]. М. Gosk-Przybylek et al. (2015) дослідили, що серед пацієнтів на АГ саме у хворих на ПГА має місце найбільш виражене гіпертрофічне ремоделювання артеріол сітківки ока [47]. Літературні джерела вказуються серед причин таких виражених змін у структурі судин зростаючий оксидативний стрес, який при надмірній секреції альдостерону потенціює ендотеліальну дисфункцію [48, 49]. У дослідженні Т. Matsumoto et al. (2015) було проведено порівняння ендотеліальної функції у пацієнтів з ПГА та в осіб контрольної групи з есенціальною гіпертензією. Було встановлено, що серед пацієнтів з альдостерон-продукуючою аденомою ендотеліальна дисфункція була більш виражена, ніж серед пацієнтів з двобічною гіперплазією НЗ та в контрольній групі [50]. Низка проведених гістологічних досліджень структури судинних стінок показала, що у пацієнтів з ПГА присутнє збільшення загального колагену та судинного колагену 3 типу, чим трактується збільшення співвідношення товщини середньої судинної оболонки відносно інтими [47, 51]. J.Jr. Widimsky et al. описав особливості товщини комплексу інтима-медія каротидних артерій у пацієнтів з есенціальною АГ та гіпертензією, спровокованою ПГА з аналогічним рівнем АТ, що обумовлює необхідність своєчасної діагностики ПГА задля запобігання розвитку судинних катастроф [48]. Обнадійливими є дані, отримані в ході незалежних досліджень комплексу інтима-медія у пацієнтів на ПГА, які одержували консервативну терапію спіронолактоном та хірургічне лікування в обсязі адреналектомії. Після завершення робіт вчені

дійшли висновку щодо зворотності процесу ремоделювання судинного русла за період не менш ніж 12 місяців після проведеного лікування [52 - 54].

Досліджений вплив малих доз спіронолактону у профілактиці розвитку судинного ремоделювання, на прикладі аорти та стегнової артерії, та розвитку ожиріння у самок мишей, які одержували високовуглеводну і високоліпідну дієту впродовж 4 місяців, так звану «Західну дієту». Впродовж дослідження мишам вводили спіронолактон у дозуванні 1 мг/кг маси тіла. В ході експерименту було встановлено, що під впливом «Західної» дієти у піддослідних самок мишей розвинулося ожиріння і ремоделювання судин, яке полягало у формуванні резистентності ендотеліального і гладком'язових шарів стінки артерій, розвитку периаортального запалення з гіпертрофією стінки аорти, порушенням вазодилатації. Статистично доведено, що спіронолактон попереджує запальні зміни та судинну дисфункцію, однак не впливає на розвиток ожиріння, системну резистентність до інсуліну чи гіперглікемію. Даний ефект пояснюється тим, що препарат перешкоджає прозапальній інфільтрації макрофагами фенотипу M1 та сприяє активації протизапального пулу макрофагів фенотипу M2 зі збільшенням синтезу інтерлейкіну-10 [55].

Наприкінці 20 століття вченими було зроблено відкриття, яке ще більшою мірою обумовило розширення науковою медичною спільнотою горизонтів розгляду питання ПГА. Так, була виявлена присутність мінералокортикоїдних рецепторів на поверхні кардіоміоцитів та фібробластів людини. Це відкриття запустило каскад нових досліджень у питанні ремоделювання міокарда при АГ, зумовленій надлишком альдостерону у організмі [56, 57]. В літературних джерелах почали описуватися структурні та функціональні зміни серцевого м'язу у пацієнтів з ПГА. У результатах декількох ехокардіографічних досліджень доповідалось про збільшення маси міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ПГА за рахунок як збільшення розмірів шлуночка, так і потовщення стінки міокарда, у порівнянні з пацієнтами з іншими формами гіпертонічної хвороби [58 - 60]. У хворих на

ПГА спостерігається збільшення ММЛШ навіть за відсутності гіпертрофії останнього. На відміну від хворих на інші форми гіпертонічної хвороби, збільшення ММЛШ перевищує рівень, необхідний для компенсації гемодинамічного навантаження на серцевий м'яз, що доводить безпосередній вплив гормону альдостерону на процес ремоделювання міокарда [59]. Згідно з даними, одержаними в ході дослідження Primenta E. зі співавт., харчова сіль суттєво впливає на ступінь розвитку пошкодження міокарда у хворих на ПГА. Дієта з великим вмістом солі сприяє збільшенню ММЛШ [61]. M. Choi et al. (2011) оприлюднили результати свого дослідження, згідно з яким був ідентифікований молекулярний механізм розвитку ПГА. У 8 з 22 пацієнтів з альдостерон-продукуючими аденомами він був пов'язаний насамперед із соматичною мутацією гену *KCNJ5*, в результаті чого K^+ -іонні канали стають менш селективними і забезпечують більше надходження іонів натрію і кальцію усередину клітин клубкової зони кори НЗ, що провокує, у свою чергу, надлишковий синтез альдостерону [62]. Згодом G.P. Rossi зі співавт. (2014) дослідили вплив соматичної мутації гену *KCNJ5* на процеси ремоделювання міокарда у 257 пацієнтів з ПГА. Вчені дійшли висновку, що 129 пацієнтів з АПА та супутньою мутацією гену *KCNJ5* зазнали клінічно більш виражених змін з боку міокарда у порівнянні з групою, яку склало 176 пацієнтів з альдостерон-продукуючими аденомами без соматичної мутації. Про це свідчить показник індексу маси ЛШ в обох групах дослідження (59 ± 19 проти 51 ± 13 г/м², $p < 0,005$). Наявність соматичної мутації у цієї групи хворих обумовлює низьку ймовірність повного видужання після проведеної адреналектомії [63].

На тлі органічної перебудови міокарда у пацієнтів з ПГА розвивається дисфункція серцевого м'яза, зокрема для цих хворих властивий розвиток діастолічної дисфункції, в той час як зміни у систолічній функції можна порівняти з тими, що присутні у пацієнтів з есенціальною АГ [58, 64]. J.S. Lim et al. (2016) вирішили вивчити функціональний стан міокарда у пацієнтів з ПГА під впливом збільшення концентрації маркерів запалення, яке

ініціювалося оксидативним стресом [64]. Приводом цього дослідження послуговували літературні дані, згідно з якими оксидативний стрес при ПГА підсилює альдостерон-індуковане ушкодження органів-«мішеней» шляхом активації прозапальних маркерів [65]. Досліджували рівні таких маркерів запалення як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, моноцитарний хемоатрактний протеїн-1, фактор некрозу пухлини α , матриксна металопротеїназа-2 (ММП-2) та ММП-9. Тільки рівень ММП-2 був суттєво вищим у групі пацієнтів з АПА, у порівнянні з групою хворих, які мали двобічну гіперплазію НЗ. Також у групі з АПА зареєстрований більший показник маси лівого шлуночка та пізньої діастолічної швидкості; за даними ехокардіографії, ІЛ-1 позитивно корелював з показником індексу маси ЛШ. Щодо ММП-9, то маркер позитивно корелював з масою ЛШ але мав негативний кореляційний зв'язок з кінцево-діастолічним розміром ЛШ. Ці результати демонструють можливість ролі маркерів запалення, пов'язаних з оксидативним стресом, у розвитку діастолічної дисфункції та гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з ПГА [64].

Однак зміни з боку міокарда у більшості своїй мають зворотній характер. Дані досліджень, в яких проводили оцінку результатів лікування хворих на ПГА шляхом виконання адреналектомії, демонструють нормалізацію показників маси ЛШ та діастолічного наповнення ЛШ не раніше, ніж через один рік після терапії. Водночас консервативна група пацієнтів, які приймали спіронолактон, не завжди демонструє значущий регрес ремоделювання міокарда за той же термін після призначення лікування [66 - 70]. Catena C. et al. проаналізували результати лікування 54 пацієнтів з ПГА. Пацієнти спостерігалися впродовж 6 місяців та 4 років після лікування. У початковий 1-річний період після лікування маса ЛШ суттєво знижувалася лише у пацієнтів, яким була виконана адреналектомія, у порівнянні з групою консервативного лікування спіронолактоном (188 ± 55 г проти 205 ± 51 г). Регрес гіпертрофії ЛШ відмічався у двох групах спостереження майже на одному рівня. Вищезазначені показники в обох групах корелювали з рівнем альдостерону в плазмі крові та рівнем

артеріального тиску. В довгостроковій перспективі як адреналектомія, так і спіронолактон ефективні в зниженні ММЛШ у пацієнтів з ПГА [71].

Нині найсучаснішою методикою оцінки стану кінетики та деформації міокарда у хворих на серцево-судинні захворювання є метод векторного аналізу деформації міокарда (Speckle-tracking ехокардіографія) [72, 73]. Цей метод діагностики найоб'єктивніший в оцінці деформації ЛШ, адже він репрезентує дані про недоплерівську, вуголнезалежну кількісну деформацію міокарда та систолічну і діастолічну дисфункції ЛШ. До впровадження цього методу діагностики подібний високоточний аналіз декількох компонентів деформації міокарда можна було отримати лише за допомогою магнітно-резонансної томографії з використанням мічених молекул. Однак надмірна дороговизна, нерозповсюдженість і малодоступність методики не забезпечила стійку позицію цього методу дослідження у рутинному обстеженні хворих [73, 74]. У літературних джерелах висвітлюються результати вивчення деформації ЛШ, отримані за допомогою методики векторного аналізу, у хворих на есенціальну АГ. Але публікації щодо вивчення структури міокарда у хворих на ПГА до та після лікування поодинокі [75]. Дана обставина викликає інтерес до цього питання та стимулює подальше його вивчення.

Немаловажливим є також дія надлишку альдостерону на ще один орган-«мішень», а саме на нирки. Клінічні дослідження вказують на той факт, що альдостерон спричиняє ниркову дисфункцію у хворих на ПГА з розвитком у разі відсутності лікування ниркової недостатності [44].

Італійське багатоцентрове перехресне клінічне дослідження PARY, результати якого були опубліковані у 2006 році, проілюстрували розвиток ниркових пошкоджень у хворих на ПГА. У дослідженні взяло участь 1180 пацієнтів з АГ, як есенціальною, так і симптоматичною, в тому числі зумовленою ПГА. Критеріями ниркового пошкодження слугували швидкість екскреції альбуміну за добу та швидкість клубочкової фільтрації. В ході дослідження швидкість екскреції альбуміну була виміряна 490 пацієнтам,

серед яких 64 (13,1 %) пацієнта – хворі на ПГА, інші (86,9 %) – пацієнти з есенціальною АГ. Швидкість клубочкової фільтрації у всіх пацієнтів була у межах референтних значень. Встановлено, що рівень добової мікроальбумінурії у пацієнтів з АПА та двобічною гіперплазією НЗ був вищим у порівнянні з групою пацієнтів, у яких встановлена первинна АГ ($p < 0,001$). Дослідники дійшли висновку, що ниркове пошкодження, спричинене гіпертонією, пов'язаною з надлишком секреції альдостерону, маніфестує швидше та має більш важкий перебіг, у порівнянні з випадками есенціальної гіпертензії [76].

За літературними джерелами, функціональні зміни, що виникають у результаті пошкодження нирок при ПГА, при своєчасному лікуванні, носять зворотній характер, що має велике значення у подальшому прогнозі для життя у цієї категорії пацієнтів [77 - 79].

Інформативним для вчених та лікарів-практиків є результати дослідження, проведеного групою авторів на чолі з Sechi L.A. У проспективному дослідженні взяли участь 150 хворих, серед яких третину склала група дослідження – хворі на ПГА. Інші пацієнти з есенціальною гіпертонією представили групу порівняння. На початку дослідження показники швидкості клубочкової фільтрації та мікроальбумінурії у групі ПГА були вищі, ніж у контрольній групі. Всі пацієнти одержали лікування та спостерігалися впродовж 6,4 років. Результати вивчення частоти нормалізації рівня мікроальбумінурії, як маркеру ниркової дисфункції, продемонстрували достовірно значиму різницю у пацієнтів на ПГА, у порівнянні з групою контролю. До того ж кореляцію між рівнем АТ і частотою нормалізації показника у обох групах не встановлено. Щодо швидкості клубочкової фільтрації, то цей показник у групі ПГА упродовж перших 6 місяців після лікування знизився у середньому на 13,6 мл/хв, а на 2,1 мл/хв - у групі есенціальної гіпертензії. Подальше вивчення динаміки змін показника виявило подібність у двох групах [80]. Аналогічні результати у питанні вивчення зворотності функціональних змін з боку нирок після виконання

пацієнтам на ПГА адреналектомії підтверджується й дослідженнями Ribstein et al., у роботах Reincke M. et al., Iwakura Y. et al. [81 - 84]. Всі ці дослідження підтверджують можливість зворотності функціональних змін нирок, спричинених надлишком альдостерону у організмі хворих.

Дослідники встановили, що у пацієнтів з ПГА може мати місце зниження внутрішньониркового судинного опору та зниження клубочкової фільтрації, які підчас інтерпретуються спеціалістами як пошкодження нирок [85]. Ще одним показником, яким зацікавилися дослідники, є індекс резистентності, який характеризує стан внутрішньониркової гемодинаміки та може слугувати маркером ниркового пошкодження. В цьому питанні думки вчених дещо розбіжні [82]. Так, Sechi et al. стверджують, що RI у пацієнтів з ПГА перед початком лікування був нижче, ніж після проведеного лікування. Даний факт пояснюють наявною вазодилатацією ниркових судин на рівні аферентної та еферентної гломерулярних артеріол, що, у свою чергу, сприяє надлишковій клубочковій гіперфільтрації. Зростання RI спостерігається через рік після одержаного лікування незалежно від виду лікування, будь то адреналектомія чи прийом спіронолактону [86]. Водночас у своїй роботі Wu V.C. et al. наголошують, що індекс резистентності у хворих на ПГА, які мають АПА, значно вищий до лікування, на відміну від пацієнтів, які страждають на есенціальну гіпертензію. Результати вивчення показника RI після лікування проілюстрували значне зниження показника у групі хворих на ПГА, які пройшли хірургічне лікування шляхом виконання адреналектомії, у порівнянні із пацієнтами, що приймали спіронолактон, та контрольною групою, навіть при аналогічному рівні АТ [87].

Нині зростаюча розповсюдженість методики доплерівської ультрасонографії дозволяє більш поглиблено вивчати особливості гемодинаміки у хворих на первинний гіперальдостеронізм [82, 86, 87].

Iwakura Y. et al. (2016) встановили, що RI також може слугувати предиктором рівня АТ у післяопераційному періоді у хворих на ПГА. Проаналізувавши показники RI до та після лікування 94 пацієнтів з АПА

автори вивели зв'язок між рівнем показника RI та рівнем систолічного артеріального тиску у пацієнтів через рік після оперативного втручання. Пацієнти з початково вищими позначками RI на рівні міжчасткових артерій у післяопераційному періоді реєстрували більш вищий рівень САТ. Вік пацієнтів позитивно корелював із початковим рівнем RI, що автори пояснюють атеросклеротичними змінами внутрішньониркового судинного русла. Також вченими було підтвержені дані, отримані раніше, а саме підвищення рівня RI до лікування та його зниження після виконання адреналектомії [82].

Не висвітленим залишається питання особливості ниркового кровотоку у хворих на ПГА, яким була виконана рентгенендоваскулярна деструкція надниркової залози, яка, за наявності умов, слугує альтернативою лапароскопічній адреналектомії.

Декілька років тому в літературних наукових джерелах почали з'являтися роботи, у яких був встановлений взаємозв'язок між наявністю серцево-судинних захворювань та ступенем ризику розвитку перелому шийки стегнової кістки у жінок. Так, встановлено, що особи, які в анамнезі мають серцево-судинні захворювання, у 2 рази більше схильні до розвитку остеопорозу з виникненням переломів стегнової кістки [88, 89].

Патогенетичною основою виникнення переломів кісток, яка сприяє змінам мінерального метаболізму у хворих на серцево-судинні захворювання, є хронічна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [88, 90, 91]. За даними, отриманими в ході експерименту, проведеного на піддослідних мишах, було встановлено, що саме ангіотензин II індукує активацію остеокластів та запуск каскаду патогенетичних процесів, характерних для остеопорозу [88]. Орієнтуючись на цю інформацію, поставили за мету вивчити вплив альдостерону на мінеральний гомеостаз та встановити можливий вплив надлишку альдостерону на формування переломів хребців. Як теоретичну основу були запозичені результати попередніх наукових відкриттів [92, 93]. Зокрема було

встановлено, що надлишок альдостерону індукує виділення із сечею кальцію та призводить до вторинного підвищення рівня паратгормону, що веде, у свою чергу, до зниження мінеральної щільності кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу (38,5 % та 10,5 %) у пацієнтів з ПГА частіше, ніж у хворих на есенціальну АГ (28 % та 4 %) [93]. В ході свого дослідження Notsu M. et al. (2017) отримали такі дані: поширеність переломів хребців у пацієнтів з ПГА була значно вища у порівнянні із контрольною групою (44,6 % проти 23,2 %, $p < 0,05$), а наявність надлишку альдостерону підвищує ризик розвитку хребцевих переломів у 3,13 раза [88].

Отримані відкриття, безсумнівно, обумовлюють актуальність своєчасної діагностики та лікування хворих на ПГА саме на ранніх стадіях захворювання, при короткотривалому анамнезі хвороби, коли є шанс зупинити, а часом і попередити, розвиток патогенетичної ланки вторинного пошкодження органів-«мішеней». Саме розвиток чисельних ускладнень ПГА не повинен бути проігнорований лікарями загальної практики і потребує поширення горизонтів діагностичного пошуку етіології АГ у хворих при первинному зверненні до лікаря за медичною допомогою.

Таким чином, поповнення даних, щодо ролі ПГА у розвитку симптоматичної АГ та її ускладнень, має обумовити зростаючий інтерес серед лікарів до вивчення питання скринінгу патології.

1.2 Лабораторна та інструментальна діагностика первинного гіперальдостеронізму

Довготривалий час дискусійним питанням залишалися діагностичні критерії ПГА. До кінця 1990-х років можливість діагнозу ПГА розглядалася лікарями у разі наявності явної чи спонтанної гіпокаліємії у хворого. Такий діагностичний критерій обумовлював низькі показники поширеності патології, які варіювали у межах від 1 % до 2 % [94 - 96]. Десятиріччя потому у світ вийшли клінічні рекомендації з діагностики та лікування ПГА, у

розробці яких брали участь вчені - флагмани міжнародного ендокринологічного товариства, європейського ендокринологічного товариства, міжнародного, європейського та японського товариств з гіпертензії [97]. У 2016 року були опубліковані оновлені клінічні рекомендації з питань лікування ПГА [19]. Не дивлячись на плин часу та нові наукові відкриття, вчені однотайно вважають альдостерон-ренінове співвідношення найбільш надійним та доступним методом скринінгу ПГА на сьогоднішній день, що збільшило показник поширеності захворювання у популяції в 5 - 15 разів [19, 97 - 100]. Більш того, було доведено, що більшість хворих на ПГА не мають спонтанної гіпокаліємії [101, 102]. Встановлено, що гіпокаліємія при проведенні скринінгу діагностується у 9 - 37 % усіх випадків ПГА, саме тому її відсутність не повинна бути критерієм, що свідчить про виключення діагнозу [19]. Це відкриття похитнуло догматичність критерію гіпокаліємії, як обов'язкового при ПГА. Але, після розповсюдженого впровадження критерію АРС, найбільше викликало протиріччя питання визначення діагностичного діапазону цього показника як достовірного скринінгового тесту. Так, згідно даних багатьох досліджень, показник коливався в межах від 20 до 100 (від 68 до 338). Наразі більшість дослідників використовують показник АРС від 20 до 40 (від 68 до 135) як той, що вказує на наявний надлишок альдостерону у організмі хворого [19, 97]. Довгий час з метою оцінки функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи визначали значення активності реніну плазми або непрямий ренін, який фактично відображає швидкість перетворення ангіотензиногену в ангіотензин І. Визначають даний показник радіоімунологічним методом, під час котрого визначають кількість ангіотензину І, який утворився впродовж 1 години [103]. Немаловажливим є той факт, що показник АРС залежить від величини АРП [19, 97]. Серед недоліків методики визначення показника АРП ряд науковців виділяють трудоємність підготовки зразків крові (залежать від температури навколишнього середовища, умов зберігання) та залежність показника від

концентрації реніну та ангіотензиногену [103 - 105]. У зв'язку з цим вчені дослідили можливість використання для розрахунку АРС у скринінгу ПГА показника з відсутністю недоліків, притаманних АРП, а саме прямого реніну, синтез якого індукується в основному гіпоксією, пов'язаною із зниженням ниркового кровообігу, та гіпонатріємією. Для визначення прямого реніну використовують більш сучасний метод хемілюмінісцентного імуноаналізу. Багаточисельні публікації демонструють альтернативність прямого реніну для АРП у розрахунку АРС [105 - 109]. Т.А. Іонова із співавт. (2013) у роботі, присвяченій порівнянню показників прямого реніну та АРП у пацієнтів із вродженою дисфункцією коркового шару НЗ, дійшли висновку, що прямий ренін є показником більш чутливим при наявному дефіциті альдостерону, в той час як АРП чутливіший у діагностиці ПГА [103].

Дискутабельним питанням залишається мінімальна концентрація альдостерону в плазмі крові, яка є критерієм діагнозу ПГА [19, 97]. Young W.F. рекомендує в якості такої мінімальної концентрації використовувати у рутинній практиці рівень від 15 нг/дл (410 пмоль/л) та вище [110]. Gordon R.D. et al., навпаки, вважають недоцільним використання сталого мінімального показника рівня альдостеронемії в процесі скринінгу ПГА, але в свою чергу автори наголошують увагу на можливість високої ймовірності хибнопозитивного значення АРС при низькому рівні реніну [97]. Прикладом цього твердження є робота Stowasser M. et Gordon R.D., в ході якої були обстежені показники АРС та рівня альдостерону у 74 пацієнтів із діагностованим ПГА. За результатами дослідження у 36 % обстежених при рівні АРС більше 30 (>100) показник альдостеронемії був нижче запропонованого порогового рівня у 15 нг/дл (410 пмоль/л). Однак діагноз ПГА у хворих був підтверджений шляхом використання додаткового пригнічуючого тесту з флюдрокортизоном (кортинєфом) [111]. Подібну закономірність ілюструють результати дослідження Mosso L. et al., у якому рівень альдостерону 9 – 16 нг/дл (250 – 440 пмоль/л) був відмічений у 16 із 37 пацієнтів з ПГА. Діагноз був підтверджений також шляхом пригнічуючого

тесту з флуорокортизоном [19, 22]. Важливий вплив на значення показника АРС мають медикаментозні препарати, які приймаються хворим з метою корекції АГ напередодні дослідження, адже це може призвести до хибної інтерпретації результатів. Тому, за можливістю, такі препарати слід відмінити за 4-6 тижні до моменту визначення АРС. Однак, у реальному житті далеко не завжди вдається дотриматися цієї умови, адже повна відмова від антигіпертензивних препаратів для частки хворих є неможливою у зв'язку із самопочуттям та високим ризиком ускладнень некоригованої гіпертензії. Згідно останніх рекомендацій з діагностики ПГА найменший вплив на результат АРС мають недигідроперидонові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл), вазодилататори прямої дії (гідралазін), альфа-адреноблокатори (празозина гідрохлорид, доксазозина мезилат та теразозина гідрохлорид) [19].

Отже, вищезазначені приклади свідчать, що досі не встановлено чітких уніфікованих стандартів щодо інтерпретації показника АРС у діагностиці ПГА, а варіабельність його значення залежить від багатьох чинників, зокрема віку хворого, впливу ліків, які вживалися пацієнтом напередодні, особливостей лабораторних досліджень та умов забору матеріалу для проведення дослідження, таких як положення хворого та час забору крові [19, 97].

У зв'язку з цим в діагностиці хворих використовуються тести, які дозволяють підтвердити або спростувати діагноз ПГА. Однак єдиного тесту, який міг би бути запропонованим у якості «золотого стандарту» немає і зараз. Серед запропонованих чотирьох тестів, а саме тест з пероральним натрієвим навантаженням, тест з фізіологічним розчином, супресивний тест з флуорокортизоном (кортинефом) та каптоприловий тест, жоден не може бути універсальним у діагностиці ПГА. Чутливість та специфічність вищезгаданих тестів також варіює. Наприклад, рівні цих показників для тесту з пероральним натрієвим навантаженням складають 96 % та 93 % відповідно [110, 112]. Для тесту з фізіологічним розчином ці показники варіюють від 83

до 88 % та від 75 до 100 % відповідно. Останній тест недоцільно використовувати у випадках важких форм АГ та рестриктивних формах серцевої недостатності. Міжнародні рекомендації з діагностики ПГА не регламентують превалювання одного з тестів у діагностиці хворих, тому вибір навантажувального тесту здійснюється лікарем з точки зору індивідуального підходу до кожного конкретного випадку [19, 97]. Проведення верифікаційних навантажувальних тестів дозволяє зменшити відсоток хибно позитивних результатів при інтерпретації АРС, який згідно літературних даних сягає до 30 – 40 % [113].

Не менше значущим для клініциста стає питання проведення диференціальної діагностики форм ПГА, адже підвищений рівень АРС в тандемі з позитивним результатом однієї з навантажувальних проб свідчать лише про наявну автономну гіперпродукцію альдостерону, але не обумовлюють вибір лікувальної тактики пацієнтів. З цією метою використовують візуалізаційні методи діагностики (КТ та МРТ) та селективний відбір крові з надниркових вен [19, 97, 113, 114]. Науковці провели порівняльний аналіз КТ та МРТ у діагностиці альдостером, однак явної переваги однієї з методик візуалізації патології надниркових залоз встановлено не було [114-116]. Показники чутливості та специфічності у виявленні альдостером при ПГА дорівнюють 86 % , 87 % для КТ та 87,5 % , 87,5 % для МРТ [117].

Рентгенологічна картина НЗ при ПГА має такі форми: варіант норми (зустрічається у випадках ІГА), макроаденома (більше 1 см у діаметрі) мікроаденома (менше 1 см у діаметрі), мінімальне потовщення ніжок НЗ. Всі ці зміни можуть мати як однобічний, так і двобічний характер та утворювати комбінації. Можливості КТ у діагностиці форм ПГА обмежені, адже АПА можуть бути хибно трактовані як ІГА при двобічному чи множинному ураженні НЗ вузликового типу. В свою чергу однобічна гіперплазія НЗ за даними КТ може мати вигляд збільшеної у розмірах залози чи навіть мати рентгенологічну картину варіанту норми. Виключенням з цього

діагностичного обмеження КТ є випадки діагностики адренокортикального раку з гіперпродукцією альдостерону, при якому розмір утворення завжди більше 4 см у діаметрі та наявні ознаки злоякісного характеру пухлини [19, 97]. При диференційній діагностиці злоякісного потенціалу пухлини КТ має значну перевагу над МРТ, бо саме цей метод дає можливість дослідити КТ-щільність на різних фазах виведення контрастної речовини. Так, зниження КТ-щільності через 10 хвилин після введення контрасту понад 50% від різниці значень в доконтрастну і контрастну фази свідчить про наявну доброякісну аденому коркової речовини НЗ. Вважається, що більшу роль при динамічному спостереженні хворих, які за даними КТ мають критерії доброякісного утворення, має МРТ, як метод, який не створює променеве навантаження на піддослідного [118].

Відмінною ознакою використання КТ та МРТ при ПГА є те, що ці методи не мають специфічної семіотики у диференціації альдостероми та гормонально-неактивної аденоми коркової речовини НЗ [118]. Про це потрібно пам'ятати під час обстеження хворих віком старше 40 років, для яких типові одnobічні гормонально-неактивні макроаденоми НЗ [19, 97]. Дані метааналізу Kempers M.J. et al. з порівняльної характеристики СВКНВ та візуалізаційних методів топічної діагностики (КТ, МРТ) в диференціації уні- та білатеральних уражень НЗ при ПГА свідчать про те, що у 37,8 % випадків дані топічної діагностики не збігалися з результатами СВКНВ (350 з 950 пацієнтів). У свою чергу, це призвело б до виконання недоцільних адреналектомій у 14,6 % випадків, у яких при СВКНВ діагностована двобічна гормональна гіперсекреція. Розбіжність між верифікованою при СВКНВ одnobічною гіперсекрецією та виявленими двобічними змінами НЗ під час проведення КТ/МРТ становила 19,1 %. Також 3,9 % склала одnobічна гіперпродукція альдостерону, встановлена на боці, контралатеральному ураженню, згідно з даними КТ/МРТ [119]. Всі зазначені вище вади сучасних візуалізаційних методів діагностики роблять СВКНВ методом «золотого стандарту» у діагностиці форм ПГА, що неодноразово підтверджено у

численних наукових авторитетних дослідженнях. СВКНВ незамінний для визначення латералізації джерела гіперпродукції альдостерону, що в свою чергу обумовлює вибір адекватної тактики лікування хворих на ПГА [97]. Чутливість та специфічність цього діагностичного методу, за літературними даними, складають 95 % та 100 % (у порівнянні із КТ, для якої ті ж показники становлять 78 % та 75 % відповідно) [19]. Але із впровадженням цієї методики діагностики з часом постав ряд дискутабельних питань серед клініцистів, остаточні відповіді на які ще не сформульовано. Насамперед це стосується формування критеріїв проведення діагностики. Чи всім пацієнтам із підтвердженим лабораторно діагнозом ПГА за допомогою високоспецифічних тестів потрібно виконання СВКНВ? На думку Gordon R.D., виконанню цієї маніпуляції підлягають всі пацієнти даної категорії [120]. Всупереч цьому твердженню виступають Young W.F. et al. та Tan Y.Y et al., які вважають доцільним обходитися без цього методу діагностики у хворих молодше 40 років з однобічною аденомою за даними КТ [121, 122]. Ситкин І.І. та співавт. стверджують, що однозначною умовою проведення СВКНВ є бажання пацієнта отримати оперативне лікування у разі унілатеральних форм ПГА при попередньо підтвердженому лабораторно діагнозі. Саме цю тактику діагностики вчені обґрунтовують тим, що у хворих з однобічною формою ПГА практично завжди є можливість досягти нормалізації АТ та каліємії за допомогою медикаментозного лікування, до того ж у частини хворих з альдостеромами при ураженні органів-мішеней операційний ризик зростає, але саме оперативне лікування не призведе до відмови від консервативного лікування [114]. В останньому консенсусі з проведення СВКНВ виділені групи пацієнтів, яким проведення дослідження не показане: 1) Пацієнти віком до 40 років, в яких діагноз ПГА не викликає сумніву, з наявною однобічною локалізацією утворення в НЗ та незмінній контрлатеральній НЗ за даними КТ; 2) Пацієнти, що мають високий ризик операційних ускладнень (важка супутня патологія); 3) Пацієнти з підозрою на онкологію; 4) Пацієнти з доведеною формою сімейного

гіперальдостеронізму (1 або 3 тип) [123, 124]. Формування таких критеріїв відбору для проведення дослідження зумовлені його дороговизною та технічною складністю проведення [123].

Також проблемним питанням СВКНВ постає вибір методики його проведення. До цього часу ще не встановлено єдиного уніфікованого протоколу проведення цього виду дослідження. У клінічних рекомендаціях з діагностики та лікування ПГА наведено три протоколи проведення СВКНВ: нестимульований забір, нестимульований забір крові в комбінації з косинтропін (кортикотропін)-стимульованим (болюсне введення) забором крові та кортикотропін-стимульований (безперервною крапельною інфузією) СВКНВ. Всі вищеперераховані методики СВКНВ мають свої особливості, переваги та недоліки, які треба враховувати під час проведення дослідження [97]. Так, наприклад, прибічники безперервної інфузії кортикотропіну під час СВКНВ у якості аргументів щодо її доцільності наводять факти того, що при застосуванні стимуляції екзогенним кортикотропіном надається можливість мінімізувати стрес-індуковані коливання рівня альдостерону та максимізувати рівень альдостерону з АПА із уникненням несекреторної фази під час дослідження, збільшити градієнт рівня кортизола між наднирковою та нижньою порожнистою веною, а також підтвердити селективність забору крові із надниркових вен. Стимуляційні методики кортикотропіном передбачають як безперервне введення препарату у дозуванні 50 мг на годину, розпочинаючи інфузію за 30 хвилин до початку дослідження та продовжуючи її протягом всього часу забору, так і болюсне введення препарату, при котрому СВКНВ виконується до та після призначення 250 мг кортикотропіну. Думки щодо більш доцільного введення кортикотропіну також неодностайні серед вчених. Противники методики болюсного введення кортикотропіну вважають, що препарат може збільшити гіперпродукцію альдостерону із інтактною НЗ більше, ніж із НЗ, в структурі якої наявна АПА, що таким чином знизить діагностичну цінність дослідження як такого. Певні переваги має методика СВКНВ, що не

передбачає екзогенну фармакологічну стимуляцію, завдяки чому можливо запобігти коливання концентрації альдостерону у хворих на ангіотензин-залежний варіант ПГА. Стимуляція гормонально-активного утворення НЗ у цьому випадку здійснюється шляхом впливу ендогенного кортикотропіну, максимальний рівень якого фіксується у ранковий час [19, 97]. Саме ця фізіологічна особливість ендокринної системи обумовлює недолік нестимульованого забору крові з надниркових вен, адже для реалізації протоколу забору процедуру треба проводити обов'язково у ранкові години доби. У разі стимульованого СВКНВ залежності від часу доби немає, що певною мірою спрощує завдання для дослідників.

Вибір методики здійснюється індивідуально в залежності від її напрацювань співробітниками центрів, у яких займаються проблемами ендокринної хірургії. Безперечно, що цей вид діагностики можливо організувати та провести у діагностично-лікувальних закладах, оснащених високотехнологічною апаратурою та, що також важливо, при наявності досвідчених спеціалістів з ангіографії. Найважчим технічним аспектом проведення СВКНВ є катетеризація правої надниркової вени, яка анатомічно є коротшою за ліву надниркову вену та впадає безпосередньо у нижню порожнисту вену. Аналіз огляду 47 досліджень, проведених 384 хворим, проілюстрував результативність катетеризації правої надниркової вени у 745 випадках [97]. Але у центрах, які займаються проблемами ендокринної хірургії, цей показник сягає від 90 до 96 % [19].

Враховуючи те, що СВКНВ є інвазивним методом дослідження, слід пам'ятати про його ускладнення, серед яких найпоширеніші кровотеча, тромбоемболія, інфаркт НЗ з подальшим розвитком некрозу залози та міграція уламків катетерів [125]. Згідно літературних джерел з аналізу СВКНВ, проведених у центрах з досвідченими спеціалістами радіологами, частка ускладнень цього виду інвазивної діагностики склала менше 2,5 % [121, 126].

Окрім дискусій щодо методики проведення, ще одним проблемним питанням СВКНВ стало визначення показника альдостерон-кортизолового співвідношення або індексу латералізації, при якому можливо визначити рівень латералізації гіперсекреції альдостерону з боку однієї з НЗ. В літературі наразі немає остаточно уніфікованих даних щодо інтерпретації результатів СВКНВ [127 - 132]. Порогове значення АКС, згідно останніх публікацій, варіює від 2:1 до 5:1 [19, 133]. У роботі, присвяченій порівнянню методик одночасного двобічного та послідовного СВКНВ при болюсній екзогенній фармакологічній стимуляції кортикотропіном, Almarzooqi M.K. та співавт. визначали рівень латералізації, орієнтуючись на показник АКС 2:1 [134]. Kashino з співавт. вважають, що про рівень латералізації з боку однієї НЗ слід говорити у випадках, коли показник цього коефіцієнту, за розрахунком АКС з обох боків, дорівнює або більше 4:1 при використанні методики болюсного стимулювання кортикотропіном [133]. Співвідношення менше 3:1 свідчить про двобічну гіперсекрецію альдостерону. Чутливість СВКНВ при вищенаведених рівнях показника АКС складає 95%, а специфічність 100 % [97]. Проте, клінічні рекомендації з діагностики та лікування ПГА нечітко регламентують вибір тактики лікування хворих, у яких згідно результатів СВКНВ градієнт латералізації варіює від рівня 3:1 до 4:1. На думку розробників, у даному випадку достеменно інтерпретувати результат неможливо, тому вибір тактики лікування повинен обумовлюватися в залежності від клінічних проявів захворювання та результатів лабораторних та візуалізаційних методів дослідження [19].

При інтерпретації результатів СВКНВ потрібно пам'ятати, що розрахунок індексу селективності (співвідношення рівня кортизолу у надниркових венах до периферійної вени) повинен складати не менше ніж 2:1. Тільки після цього можливо вести подальші розрахунки з визначення ІЛ [114,124, 126].

У наукових публікаціях останніх років ведеться дискусія щодо впливу АКГГ-стимульованого стресового викиду кортизолу, під час катетеризації надниркових вен, на розрахунок ІЛ. Seccia T.M. et al. вивчали це питання на прикладі порівняння одночасного двобічного та послідовного забору крові з надниркових вен. У ході дослідження було встановлено, що тимчасове збільшення секреції кортизолу під час СЗКНВ відбувається у більшості пацієнтів, яким виконувалося дослідження. Також рівні концентрації кортизолу у обох надниркових венах та індекс селективності статистично достовірно знижуються з обох сторін між зразками крові, взятими шляхом СЗКНВ з інтервалом у 15 хвилин. Це дозволило вченим дійти висновку, що у разі послідовної катетеризації зростає ризик хибного розрахунку градієнту латералізації, що менш ймовірно при одночасній двобічній катетеризації [127]. Протирічить цьому дослідженню робота M.K. Almarzoqi та співавт. (2017), згідно якої методика катетеризації надниркових вен не впливає на АКС та індекс селективності [134].

При аналізі літературних джерел, присвячених питанню проведення СВКНВ, стає очевидним, що ряд проблемних питань й досі залишаються дискусійними.

При нерезультативному СВКНВ в арсеналі клініциста є ще ряд досліджень, серед яких тест з постуральним навантаженням (маршева проба), сцинтиграфія з йодхолестиролом, дослідження 18-гідрокортикостерона, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) з С-метомидатом. Однак, їх використання у діагностичному пошуку у ряді випадків не дозволяє остаточно визначити тактику лікування хворих [19]. Так, наприклад, точність тесту з постуральним навантаженням складає 85 % у хворих з хірургічно підтвердженою АПА. Показанням до проведення цього тесту є нерезультативний СВКНВ та наявність однобічного утворення за даними КТ. Проба ґрунтується на тому, що у більшості при наявній АПА при переході із довготривалого горизонтального у вертикальне положення стимулююча дія ангіотензину II не має вплив на рівень альдостерону у крові хворого, а у разі

ПГА рівень альдостерону чутливий до коливань рівня ангіотензину II. Чутливість сцинтиграфії з йодхолестеролом (6β -I¹³¹-йодометил-19-норхолестерол або NP-59) варіює в залежності від розміру аденоми НЗ та є неінформативною при аденомах розміром менше ніж 15 мм у діаметрі, що є суттєвим недоліком методу. Допоміжним діагностичним методом в диференціації підтипу ПГА є визначення продукту гідроксилування кортикостерону – 18-гідроксикортикостерону. Встановлено, що у хворих з АПА ранковий рівень 19-ГКС плазми крові частіш всього перевищує 100 нг/дл, у пацієнтів з ПГА показник концентрації менше зазначеного рівня. Але точність цього діагностичного методу недостатня [19, 97]. Подальше вивчення даного тесту показало, що чутливість визначення у плазмі крові хворих 18-оксикортизолу становить 83 %, а специфічність 99 %, у порівнянні із визначенням 18-гідроксикортикостерону, для якого ці показники 62 % та 96 % відповідно [135]. Перспективним методом діагностики для клініцистів є позитронно-емісійна комп'ютерна томографія з використанням селективного до тканини НЗ візуалізаційного маркеру 11 С-метомідату, який є інгібітором ферментів 11 β -гідроксилази та альдостеронсинтази, що грають ключову роль у регулюванні синтезу НЗ кортизолу та альдостерону відповідно [136, 137, 138]. За даними T.J. Vurtun et al. специфічність ПЕТ-КТ у діагностиці АПА складає 87 %, а чутливість – 76 % [97].

На сучасному етапі все більше впровадження у діагностиці ПГА, а саме сімейної форми гіперальдостеронізму, займає генетичне тестування, показанням до проведення якого є дебют захворювання у хворих у віці до 20 років з обтяжливим сімейним анамнезом з приводу ПГА або гостре порушення мозкового кровообігу у віці до 40 років. На сьогоднішній день відомо про три типи сімейного ПГА [19].

ГКЗГА є іншою назвою сімейного гіперальдостеронізму I типу, який становить менше 1 % у структурі ПГА та має аутосомно-домінантний тип успадкування. В основі етіології розвитку цієї форми ПГА є утворення хімерного гену внаслідок нерівномірного зціплення між генами CYP11B1 и

CYP11B2 у процесі кросинговеру. Перший ген відповідає за кодування ферменту 11β -гідроксилаза, що експресується в пучковій зоні НЗ та активність якого регулюється АКТГ. Другий ген експресується в клубочковій зоні кори НЗ та кодує фермент альдостеронсинтазу. В результаті мутації альдостерон синтезується у пучковій зоні під контролем АКТГ [136, 139, 140]. Чутливими методами діагностики на сьогодні є полімеразна ланцюгова реакція та генетичне тестування методом Southern Blot [97]. Дебютувати захворювання може як при нормальному АТ з незначно підвищеним рівнем альдостерону та низьким рівнем реніну, так і при підвищеному АТ, резистентному до антигіпертензивної терапії [19].

Успадкований за аутосомно-домінантним типом сімейний гіперальдостеронізм II типу більш розповсюджений, ніж ГКЗГА, та складає близько 7 % у загальній структурі ПГА. Етіологія розвитку захворювання до кінця не встановлена, але згідно з результатами останніх досліджень, має місце зв'язок зі змінами хромосомної ділянки 7p22 [141, 142]. Відмінними рисами цього типу сімейного гіперальдостеронізму є резистентність до супресивної проби з дексаметазоном, неможливість проведення генетичного тестування мутації ГКЗГА та схожість клінічної картини з клінікою спорадичного ПГА. Рідко сімейний гіперальдостеронізм II типу у пацієнтів з АПА може діагностуватися при синдромі МЕН I типу [143]. Найчастіше сімейний гіперальдостеронізм II типу встановлюється, ґрунтуючись на виявленні у двох та більше членів родини ПГА або АПА [123].

Перше згадування про сімейний гіперальдостеронізм III типу було у 2008 році у роботі, присвяченій опису випадку родини, клінічна картина захворювання у якої характеризувалась розвитком у членів родини у дитячому віці важкої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з гіперальдостеронізмом, та супроводжувалась гіпокаліємією. Консервативне лікування антигіпертензивними препаратами було неефективним, тому хворі потребували виконання двобічної адреналектомії [144]. Пізніше з'явилися дані щодо результативного лікування СГ III типу за допомогою

трикомпонентної антигіпертензивної медикаментозної терапії, у тому числі в комбінації зі спіронолактоном. Однак при цьому фенотипі СГ III типу маніфестація захворювання відбувається у юнацькому віці, що обумовлює більш м'який перебіг хвороби [145]. Сьогодні відомо, що етіологічним чинником розвитку сімейного гіперальдостеронізму III типу є мутація гену *Ale* не тільки сімейним формам гіперальдостеронізму притаманні генетичні мутації, про що вказують результати Європейських досліджень, метою яких було встановлення частоти соматичних мутацій у пацієнтів з АП. Було виявлено, що більш ніж половина (54 %) випадків АПА пов'язана із соматичними мутаціями. Це підтверджують результати дослідження 474 пацієнтів, у яких були верифіковані АПА. Структура соматичних мутацій виглядала таким чином: 38 % - мутація гену *KCNJ5*, 9,3 % - гену *CACNA1D* (призводить до порушення роботи кальцієвих каналів); 5,3 % та 1,7 % - мутації *ATP1A1* та *ATP2B3* відповідно (гени, кодуєчі АТФазу, що регулює транспорт кальцію) [146 - 151]. В Японії на частку мутації гену *KCNJ5* у пацієнтів з АПА припадає 70 % всіх випадків [151, 152]. У жінок частіше зустрічаються мутації гену *KCNJ5*, які обумовлюють менший розмір аденом НЗ, ніж при мутації гену *CACNA1D*. Однак різниці між рівнями альдостерону і реніну у хворих з цими видами мутації не було. У чоловіків превалює мутація генів *ATP1A1* та *ATP2B3*, яка зумовлює більш високий рівень альдостерону и нижчий рівень калію, ніж у хворих з іншими мутаціями [149].

Такими чином, на сьогоднішній день залишаються дискусійними питання як лабораторної, так і інструментальної діагностики ПГА, що породжує потребу подальше вивчення цього питання.

1.3 Лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм

Впровадження лабораторних та інструментальних методів діагностики патології НЗ обумовило бурний розвиток питання лікування патології. Змінилася й лікувальна тактика у хворих на ПГА.

Згідно останніх рекомендацій з лікування ПГА, оптимальним варіантом лікування одnobічного ПГА (при наявній АПА або гіперплазії НЗ) є ендоскопічна адреналектомія [19, 97].

Хірургія НЗ налічує понад 120 років. Вважається, що першу успішну адреналектомію провів лондонський хірург Knowsley Thornton у 1889 році у хворої жінки 36 років з вираженим гірсутизмом та амінореєю [153]. З того часу методики хірургічного втручання зазнали низки змін. M. Gagner (1992) вперше виконав адреналектомію з лапароскопічного доступу, першу ретроперитонеоскопічну адреналектомію було виконано у 1994 році. L. Piazza et al. (1999) була описана перша робот-асистована лапароскопічна адреналектомія. Перша лапароскопічна резекція НЗ у пацієнта з АПА виконана Walz et al. (1996) [153 - 158]. Дані наукових досліджень, опубліковані останніми роками, демонструють безсумнівну перевагу ендоскопічних методик оперативного лікування над відкритими операціями, в першу чергу - за рахунок зменшення інтра- та післяопераційних ускладнень, часу перебування хворого у стаціонарі, явної косметичної переваги та більш ранньої реабілітації хворих [159 - 162]. Ендоскопічні методики операцій стійко зайняли позицію «золотого стандарту» у лікуванні доброякісних утворень НЗ. Нині в арсеналі хірургів є лапароскопічні, ретроперитонеальні доступи, у тому числі і через єдиний порт [159]. З бурхливим розвитком ендоскопічних оперативних втручань розпочалися дебати щодо переваги однієї з методик над іншими. Низка наукових досліджень свідчить про незначну перевагу ретроперитонеоскопічних методик проведення адреналектомії, зокрема у часі оперативного втручання,

обсягу інтраопераційної крововтрати, часу післяопераційної реабілітації [163 - 165].

Систематичний огляд та метааналіз продемонстрували аналогічний коефіцієнт конверсій при лапароскопічних та роботизованих адреналектоміях (ВШ = 0,82; 95% ДІ 0,39-1,75; $p = 0,61$) та відсутність достовірно значущою різниці часу оперативного втручання, однак використання робот-асистованої адреналектомії обумовлює меншу крововтрату під час операції, у порівнянні із стандартною ЛАЕ, та коротший строк перебування хворих у стаціонарі у післяопераційному періоді [166].

Розробка та впровадження малоінвазивних методів лікування, в першу чергу, обумовлена анатомічною особливістю розташування НЗ. Глибока локація залоз у заочеревинному просторі потребує використання хірургом широків доступів, які за травматичністю перевищують травматичність адреналектомії. Впровадження ендоскопічних технік операцій сприяло зниженню відсотку ускладнень як під час операції, так і в післяопераційному періоді, зменшенню тривалості госпіталізації та реабілітації. Частота ускладнень ЛАЕ складає близько 11 %, а летальність - не більше 1 % [167, 168]. Згідно з даними, отриманими в ході проведеного метааналізу, частота конверсій при робот-асистованій адреналектомії сягає до 4,4 % [166]. Виконання адреналектомії потребує перцизійної техніки, адже більшість інтраопераційних ускладнень ятрогенні, серед них найчастіші – кровотеча із пошкодженої нижньої порожнистої вени, ниркової та центральної вени НЗ, паренхіми НЗ [167, 169].

До сприятливих прогностичних чинників лікування відносять: вік хворого менше 44 років, анамнез хвороби менше 5 років, показники АТ нижче 160/95 мм рт.ст, високі показники АРС, наявний терапевтичний ефект від спіронолактону [167, 170 - 175].

Показаннями для виконання ЛАЕ при патології НЗ є гормонально активні пухлини розмірами до 6-8 см; пухлини, які не проявляють гормональну активність, розміром вище 4 см у діаметрі (96 % злоякісних

пухлин мають розмір більше 4 см і тільки менше 2 % з них розміром менше 3 см); пухлини менше 4 см у діаметрі, які у динамічному спостереженні (КТ, МРТ) мають тенденцію до збільшення розміру; підозра на злоякісний процес, незалежно від розміру пухлини, за даними КТ, МРТ, сцинтиграфії, ПЕТ, тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії [169, 176 - 180]. До відносних протипоказань належать такі: розмір пухлини більше 6 см (через ризик малігнізації) [176], великий розмір пухлин, а саме більше 11-12 см (викликають технічні труднощі виконання маніпуляцій під час оперативного втручання) [169], попередні операції на органах черевної порожнини [177, 179]. До абсолютних протипоказань відносяться: злоякісний характер пухлини (за даними передопераційної діагностики), інвазія пухлини у суміжні анатомічні структури, регіонарні метастази, суттєва деформація анатомічних взаємовідносин внаслідок запального процесу та рубцевих змін [169, 176].

Показник ефективності адреналектомії при ПГА становить 60 – 80 % [167]. Майже у 100 % випадків однобічне ендоскопічне видалення НЗ покращує перебіг АГ та нівелює гіпокаліємію у хворих на ПГА з однобічним ураженням НЗ, в той час як повне виліковування АГ (рівень АТ нижче 140/90 мм рт.ст. без прийому антигіпертензивних препаратів) спостерігається в середньому у 50 % (від 35 % до 60 %) [173, 181, 182]. Однак досі немає достатньої кількості даних про взаємозв'язок між виконанням однобічної адреналектомії з покращенням якості життя та зниженням показників захворюваності і смертності. Встановлено, що у пацієнтів з ПГА після адреналектомії з приводу однобічного ураження НЗ констатується значне та тривале зниження індексу маси міокарда, а також зменшення товщини комплексу інтима-медіа та артеріального опору [66, 183]. Відмічене значне покращення якості життя у хворих, починаючи з 3 місяця після лікування [184]. Альтернативою адреналектомії при поодинокій АПА з крайовим положенням у залозі є лапароскопічна резекція НЗ [185], тим більше, що суміжна з аденомою інтактна ділянка НЗ функціонально активна [185, 186].

Незважаючи на очевидну перевагу резекції над адреналектомією, доцільність проведення її оскаржується, адже у 10 – 27 % видалених НЗ з попередньо встановленими АПА на патогістологічному дослідженні були виявлені додатково множинні вузликові гіперплазії, що не дозволяє хірургу впевнитися у тому, що вогнище гормональної гіперпродукції було евакуйоване [185, 187 - 189]. Порівняння методів оперативного втручання не виявило суттєвої переваги однієї резекції над адреналектомією, в той час як доведено, що рівень крововтрати під час виконання першої більший [190].

Малочисельні дані з вивчення результатів ЛРНЗ у хворих на ПГА з однобічним ураженням свідчать про підвищення рівня альдостерону у плазмі крові в 10 % випадків [185, 189].

Довгий час залишалося дискусійним питання стандартизованої оцінки якості хірургічного лікування ПГА. У наукових публікаціях, присвячених оцінці результату оперативного лікування ПГА, наводилися оригінальні критерії оцінки, на які опиралися дослідники центрів ендокринної хірургії [191]. Ситуація змінилася у 2016 році, коли були розроблені та прийняті клініко-біохімічні критерії оцінки якості хірургічного лікування ПГА (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes – PASO), які дозволили б у майбутньому узагальнити результати та отримати більш об'єктивні дані з цього питання у великих наукових багатоцентрових дослідженнях [192, 193]. В одному з таких досліджень (12 центрів), був проведений аналіз хірургічного лікування 705 хворих на ПГА з 9 різних країн у 4 континентах. Оцінювання результатів лікування за критеріями PASO, які враховували незалежні один від одного біохімічні та клінічні варіанти повного, часткового або відсутнього одужання, продемонстрували у 37% хворих повне клінічне одужання, а часткове - у 47 %, в той час як повне біохімічне одужання було зареєстровано у 94%. Цікавим було те, що жінки мали більш сприятливу ймовірність повного (ВШ = 2,25; 95 % ДІ 1,40-3,62) або часткового (ВШ = 2,89; 95 % ДІ 1,49-5,59) одужання. Також прогностично сприятливими критеріями до повного (ВШ = 0,95 на рік; 95 % ДІ 0,93-0,98) та

часткового (ВШ = 0,95 на рік; 95 % ДІ 0,92-0,98) клінічного одужання був молодий вік пацієнтів та відсутність гіпертрофії ЛШ для повної ремісії АГ (ВШ = 1,61, 95 % ДІ 1,01-2,59). Великі дозування антигіпертензивних препаратів, які приймалися хворими до оперативного лікування, сприяли нижчому рівню повного клінічного одужання [194]. Розроблені робочою групою критерії PASO більш стандартизували методику оцінки оперативного лікування хворих на ПГА з одnobічним ураженням НЗ, однак вони не враховують інструментальні методи дослідження, такі як УЗД серця та доплерівське сканування ниркового кровотоку, що дозволило б об'єктивувати дані результатів оперативного лікування у більшій мірі.

Нормалізація АТ або максимальне покращення перебігу АГ настає після оперативного лікування в терміни від 1-6 місяців до 1 року [19, 195]. З метою визначення подальшого прогнозу оперативного лікування та оцінки функції контралатеральної НЗ було запропоноване проведення супресивного тесту з флудрокортизоном [97]. У якості альтернативи супресивного тесту з флудрокортизоном з цією ж метою запропоновано використання навантажувального тесту з фізіологічним розчином, але на даний момент ефективність цього тесту у якості прогностичного маркера вивчається [19].

Хірургічні методи лікування хворих на ПГА малоефективний. Згідно літературних джерел, після проведеного оперативного втручання (одnobічна або тотальна адреналектомія) у цієї групи хворих покращення перебігу АТ відмічається лише у 19 % [19,97].

До альтернативних методів лікування об'ємних уражень НЗ відносять черезшкірні ін'єкції етанолу, радіочастотну, ультразвукову, хімічну, кріогенну та лазерну абляцію, емболізацію артерій аденоми НЗ [153, 196]. Основними недоліками цих методів лікування є ризик незадовільного результату та неможливість проведення патогістологічного дослідження ураженої НЗ. Унеможливлення проведення цих видів лікування пов'язане із інтимним розташуванням аденоми з анатомічними структурами та її розмірами (більше 4 см у діаметрі) [185]. Повних даних, які б дозволяли

якісно проаналізувати результати лікування за допомогою вищезазначених методів на сьогоднішній день недостатньо [153, 196]. Основними ускладненнями є позаочеревенні гематоми, пневмо- та гідроторакс, лихоманка, біль у поперековій ділянці [197 - 199].

Розроблена наприкінці минулого століття методика проведення рентгенендоваскулярної деструкції НЗ у якості етапного лікування хвороби Іценко-Кушинга також знайшла своє застосування й у лікуванні хворих на ПГА з нодулярною гіперплазією НЗ розміром не більш 1 см у діаметрі [177, 200]. Методика залишається недооціненою у наш час, про що свідчить малочисельність оприлюднених результатів дослідження науковими центрами.

У лікуванні ПГА застосовується й консервативна терапія. Показання для її проведення нині такі: неоперабельність чи відмова хворого з аденомою НЗ, двобічна гіперплазія НЗ (ІГА, двобічні АПА та ГКЗГА). Починати терапію пропонується з антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів 1 генерації – спіронолактону. У якості альтернативи рекомендується еплеренон [19, 97]. Історія використання спіронолактону у медичній практиці лікування ПГА налічує понад 50 років. Препарат є калій-зберігаючим діуретиком і має схожу структуру з альдостероном. Вивчення результатів лікування хворих на ПГА спіронолактоном протягом терміну від 1 до 96 місяців у дозуванні 50-400 мг продемонструвала зниження САТ на 25 %, ДАТ – на 22 % [19]. Терапія спіронолактоном сприяє регресу ремоделювання міокарда, який спостерігається у хворих на ПГА [67 – 70, 200]. Стартова терапія розпочинається з дози 12,5-25 мг/добу з подальшим титруванням дози, при необхідності, до максимальної – 100 мг/доб [19]. Однак препарат має антиандрогенну дію і є агоністом прогестеронових рецепторів, що обумовлює його побічні дії, які є дозозалежними [123]. Так, поява гінекомастії та еректильної дисфункції у чоловіків після регулярного прийому впродовж 6 місяців у дозуванні менше 50 мг/добу спостерігається у 6,9% пацієнтів, а при дозі, що перевищує 150 мг/добу - у 52 % пацієнтів [19,

97, 201]. Є повідомлення і про розвиток менструальних розладів у жінок у пременопаузі під впливом спіронолактону, але ці дані поодинокі та потребують вивчення [19]. Для зменшення проявів побічних ефектів спіронолактону запропоновані схеми призначення додатково діуретичних засобів (триамтерен, амілорид) у мінімальних дозуваннях. Амілорид здатний покращити перебіг АГ з корекцією гіпокаліємії, однак, на відміну від АМКР, не має ендотеліопротекторної дії [202 - 205].

З часом був синтезований препарат нового покоління – еплеренон – селективний АМКР 2 генерації, який був позбавлений побічних властивостей, притаманних спіронолактону. Препарат здобув поширення у лікуванні есенціальної АГ, корекції постінфарктної серцевої недостатності у багатьох державах світу, має активність на рівні 50 % від активності спіронолактону [205, 206]. Стартова доза еплеренону розпочинається з 25 мг двічі на добу. «Недоліком» еплеренону можна вважати його значно вищу вартість, на відміну від спіронолактону, що у низці випадків призводить до відмови від його використання у терапії ПГА [19].

Вивчається доцільність використання у консервативній терапії ПГА антигіпертензивних препаратів інших груп, зокрема блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокаторів ангіотензинових рецепторів. Результати досліджень, які маються на тепер малочисельні, методологічно слабкі [97, 123].

Продовжується розробка інгібіторів альдостеронсинтетази. Наразі досліджуються властивості синтезованої речовини під назвою LCI699, вона здатна знижувати рівень альдостерону як у хворих на ПГА, так і в здорових людей, знижувати АТ у хворих на ПГА, гіпертонічну хворобу і резистентну гіпертензію. Однак в ефективній лікувальній дозі речовина додатково здатна пригнічувати кортизол, що доцільно у лікуванні синдрому Кушинга [123].

Деяко інший лікувальний підхід використовується для пацієнтів з ГКЗГА, в яких з метою часткової супресії кортикотропіну використовують глюкокортикоїди (дексаметазон, преднізолон). Початкова доза дексаметазону

для дорослих складає 0,125-0,25 мг/добу, а для преднізолону – 2,5-5 мг/добу. У дітей ятрогенний синдром Кушинга, викликаний передозуванням глюкокортикоїдами, сприяє затримці росту, тому дозування варіюються в залежності від віку та маси тіла. Монотерапія глюкокортикоїдами не завжди ефективна, в цьому випадку додається АМКР [19, 97, 123].

Таким чином, не зважаючи на успіхи, досягнуті в розробці тактики лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм, залишаються питання, що потребують поглибленого вивчення та вдосконалення. Зокрема, чітко не встановлені показання та протипоказання до проведення рентгеноендоваскулярних оперативних втручань на надниркових залоз, що суттєво визначає прогноз ефективності лікування цієї категорії хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Роботу виконано на клінічній базі кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету - відділенні трансплантації та ендокринної хірургії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя).

Дослідження включало проведення двох етапів.

На першому етапі дослідження за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень вивчалися особливості клінічних проявів у пацієнтів з ПГА, а також методи їх лікування. Для реалізації цього етапу проведений ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні трансплантації та хронічного гемодіалізу з ліжками ендокринної хірургії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) у період з січня 2014 року по серпень 2016 року. Ретроспективну групу дослідження склало 25 (44,6 %) хворих.

На другому етапі дослідження вивчали вплив гормонального статусу на процес ремоделювання міокарду та стан ниркової гемодинаміки у хворих на ПГА, вдосконалювали діагностично-лікувальний підхід. У проспективну групу дослідження увійшов 31 (55,4 %) хворий.

Загалом проведений ретропроспективний аналіз діагностики та лікування 56 хворих на ПГА за період з 2014 по 2019 рр.

Всі пацієнти були розподілені на три групи: 1 група – 26 (46,4 %) пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування за допомогою ендоскопічних методик (лапароскопічні) (ЛАЕ/ЛРНЗ); 2 група – 16 (28,6 %) пацієнтів, яким проведено ендоваскулярне лікування в обсязі РЕВД НЗ; 3 група – 14 (25 %) пацієнтів, що одержували симптоматичне лікування.

В роботі проведений аналіз діагностики та лікування ПГА у пацієнтів, які відповідали критеріям включення у дослідження:

- 1) вік пацієнта старше 18 років;
- 2) АТ вище 140/90 мм рт.ст., який констатувався під час трьох вимірювань у різні дні;
- 3) АГ, резистентна до медикаментозної терапії (включаючи діуретики);
- 4) поєднання АГ та гіпокаліємії (спонтанної чи діуретик-індукованої);
- 5) поєднання АГ та інциденталомі однієї або обох НЗ;
- 6) поєднання АГ з обтяженим сімейним анамнезом (ранній розвиток артеріальної гіпертензії або гострі церебро-васкулярні порушення у віці до 40 років);
- 7) документально завірена добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження:

- 1) вік пацієнта молодше 18 років;
- 2) стеноз ниркових артерій;
- 3) вагітність та період лактації;
- 4) наявність у хворого хронічних захворювань у стадії декомпенсації;
- 5) тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С) та соматичні стани (цироз печінки, ниркова недостатність та захворювання, що обумовлюють термінальний стан хворого – гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарду, онкопатологія, травми, тощо);
- 6) онкологічні захворювання у анамнезі;
- 7) небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

У роботі дотримані принципи біоетики: основні положенні Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Дизайн

роботи погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол №10 від 10.11.2016 р.) із висновком про відповідність роботи вимогам морально-етичних норм біоетики.

Дизайн дослідження представлений на рис.2.1.

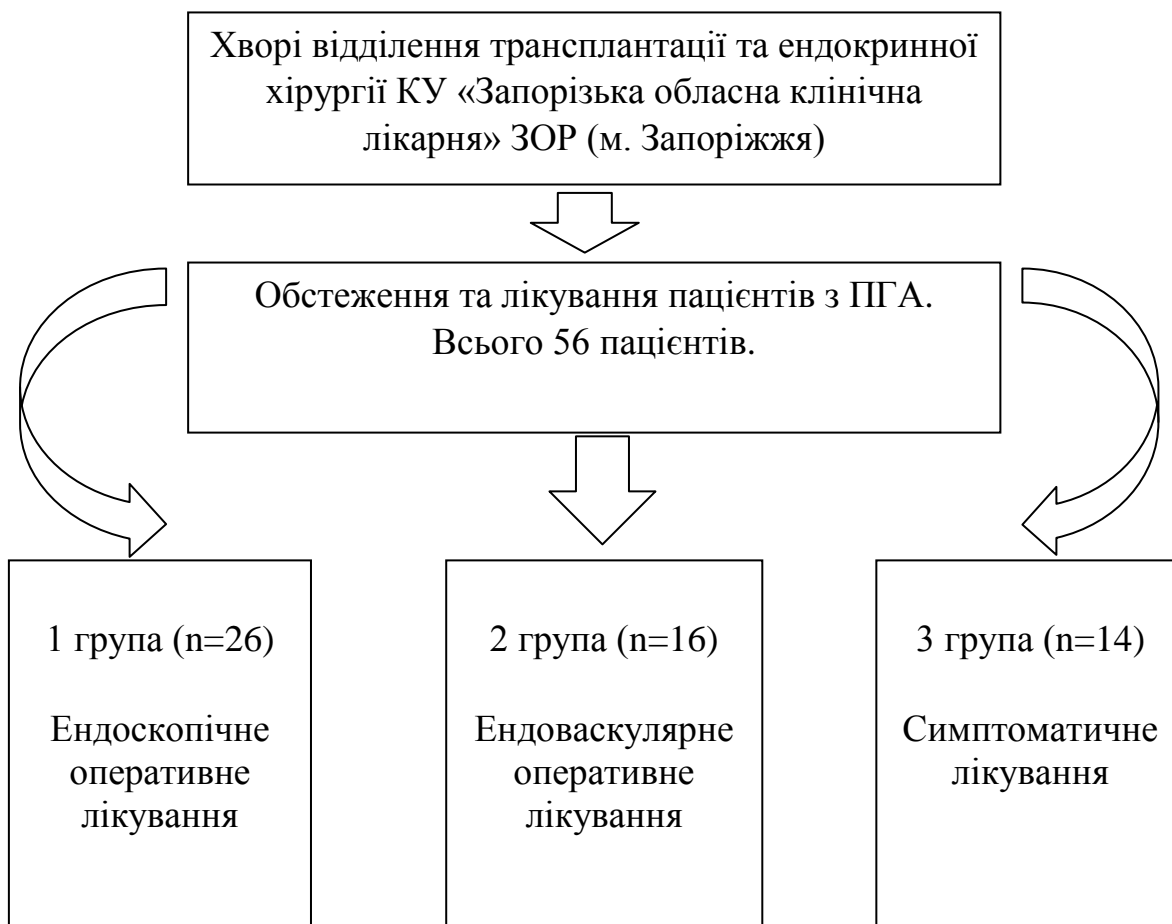


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Дослідження було заплановане як моноцентрове, когортне, відкрите, ретропроспективне.

У роботі дослідженні взяло 34 (60,7%) жінки та 22 (39,3%) чоловіки. Співвідношення пацієнтів за статтю становило 1:1,5. Вік варіював від 21 до 75 років, середній показник віку $52,2 \pm 13,2$ років. За віком хворі розподілилися таким чином: 1 група – $51,2 \pm 11,3$ років, 2 група – $49,5 \pm 19,4$ років, 3 група – $57,14 \pm 11,77$ років.

Загальний розподіл хворих за статтю та віком представлений в табл. 2.1. Розподіл хворих за віком проводився згідно з класифікацією ВООЗ (2016).

Таблиця 2.1 – Загальний розподіл хворих за статтю та віком (n=56)

Стать \ Вік, років	Жінки	Чоловіки	Всього
молодий, 18-44	8 (14,3%)	8 (14,3%)	17 (30,4%)
середній, 45-59	11 (19,6%)	8 (14,3%)	18 (32,1%)
похилий, 60 – 74	15 (26,7%)	5 (8,9%)	20 (35,7%)
старечий, 75 – 89	–	1 (1,8%)	1 (1,8%)
довгожителі, ≥ 90	–	–	–
Всього	34 (60,7%)	22 (39,3%)	56 (100%)

Сформовані групи були зіставні за статтю та віком (табл.2.2; рис.2.1).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих за віком (n=56)

Вік, років	1 група ЛАЕ/ЛРНЗ (n=26)	2 група РЕВД НЗ (n=16)	3 група Консервативне лікування (n=14)
молодий, 18-44	8 (30,8%)	6 (37,5%)	2 (14,3%)
середній, 45-59	10 (38,4%)	4 (25%)	5 (35,7%)
похилий, 60 – 74	8 (30,8%)	5 (31,3%)	7 (50%)
старечий, 75 – 89	–	1 (6,2%)	–
довгожителі, ≥ 90	–	–	–
Всього	26 (100%)	16 (100%)	14 (100%)

На рис. 2.2 представлений гендерний розподіл хворих за групами.

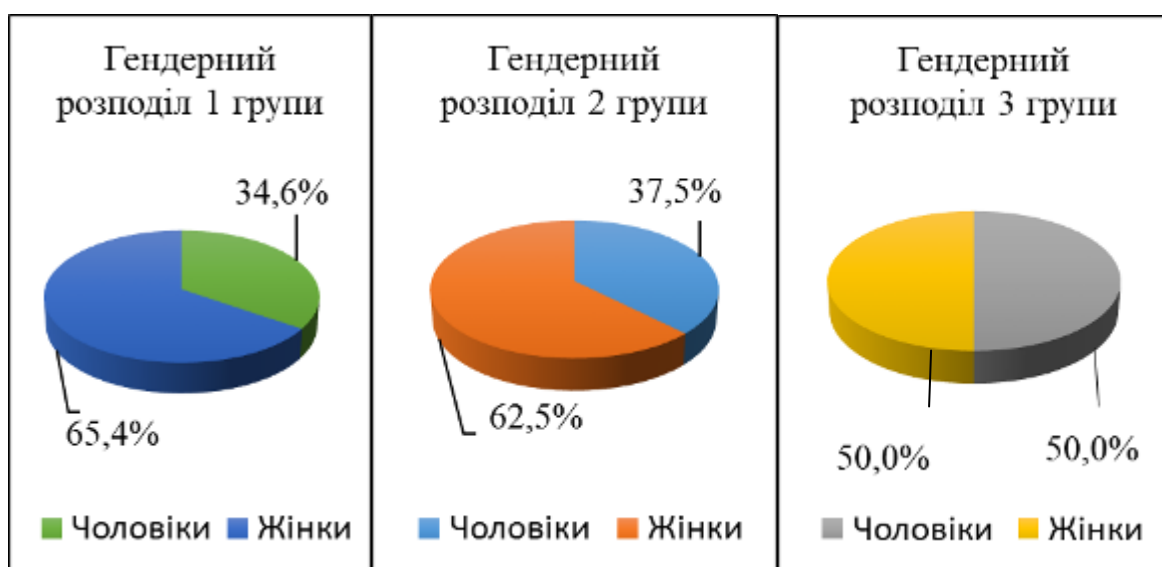


Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл хворих на ПГА за групами дослідження

Згідно з рис. 2.2, жінки переважали у 1 та 2 групах спостереження (65,4 % та 62,5 % відповідно), в той час, як у 3 групі пацієнти за статтю розподілилися порівну.

Тривалість анамнезу хвороби варіювала від 1 місяця до 35 років, у середньому 8 (5; 15) років (табл.2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих за тривалістю анамнезу хвороби (n=56)

Тривалість анамнезу, роки	1 група ЛАЕ/ЛРНЗ (n=26)	2 група РЕВД НЗ (n=16)	3 група Симптоматичне лікування (n=14)
До 1 року	3 (11,5%)	3 (18,8%)	1 (7,1%)
1-5 років	4 (15,4%)	1 (6,2%)	6 (42,9%)
6-10 років	9 (34,6%)	8 (50,0%)	1 (7,1%)
11-15 років	5 (19,2%)	3(18,8%)	4 (28,7%)
16-20 років	4 (15,4%)	–	1 (7,1%)
Більше 20 років	1 (3,9%)	1 (6,2%)	1 (7,1%)
Всього	26 (100%)	16 (100%)	14 (100%)

У 26 (46,4 %) хворих мало місце ураження лівої надниркової залози, у 13 (23,2 %) – правої надниркової залози, в той час, як двобічне ураження

надниркових залоз спостерігалось у 17 (30,4 %) пацієнтів. Розмір об'ємних утворень уражених надниркових залоз коливався від 3 до 36,3 мм у діаметрі, медіана 11 (7,00; 18,20) мм (табл.2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих за розміром об'ємних утворень НЗ (n=56)

Діаметр, мм	1 група ЛАЕ/ЛРНЗ (n=26)	2 група РЕВД НЗ (n=16)	3 група Симптоматичне лікування (n=14)
До 10 мм	2 (7,8 %)	15 (93,8 %)	10 (71,3 %)
Більше 10 мм	24 (92,2 %)	1 (6,2%)	4 (28,7 %)
Всього	26 (100 %)	16 (100 %)	14 (100 %)

Судячи з табл. 2.5, у 2 та 3 групі переважали утворення до 10 мм у діаметрі (мікроаденоми), на відміну від 1 групи, в якій основу склали аденоми діаметром більше 10 мм.

Функціонально-автономна продукція кортизола спостерігалась у 13 (23,2 %) хворих. Структура супутньої патології представлена у табл. 2.5.

Найпоширенішими супутніми патологіями були ожиріння, що мало місце у 18 (32,3 %) пацієнтів та функціонально-автономна продукція кортизола, яка діагностована майже у чверті спостережень - 13 (23,2 %) пацієнтів, у переважній більшості старших 60 років (12,5 %).

Поєднання 3-х і більше захворювань відмічено у 11 (19,6 %), 2-х - у 10 (17,8 %) хворих.

Таблиця 2.5 – Розподіл супутньої патології у вікових групах

Вік, років	18-44	45-59	60-74	75-89	Всього
Супутні захворювання					
Ожиріння	5 (9,0%)	8 (14,3%)	5 (9,0%)	–	18 (32,3%)
Функціонально-автономна продукція кортизола	2 (3,6%)	4 (7,2%)	7 (12,5%)	–	13 (23,3%)
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	–	4 (7,2%)	1 (1,8%)	–	5 (9,0%)
Кили (пахові, вентральні, стравохідного отвору діафрагми)	–	–	5 (9,0%)	–	5 (9,0%)
Ішемічна хвороба серця	–	2 (3,6%)	2 (3,6%)	–	4 (7,2%)
Дисциркуляторна енцефалопатія	–	2 (3,6%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	4 (7,2%)
Жовчнокам'яна хвороба	–	1 (1,8%)	2 (3,6%)	–	3 (5,4%)
Хронічний гастродуоденіт	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	–	3 (5,4%)
Дегенеративно-деструктивне ураження хребта	1 (1,8%)	2 (3,6%)	–	–	3 (5,4%)
Фібриляція передсердь	–	1 (1,8%)	1 (1,8%)	–	2 (3,6%)
Стенозуючі захворювання БЦА	–	–	2 (3,6%)	–	2 (3,6%)
Вузловий еутиреоїдний зоб	1 (1,8%)	–	2 (3,6%)	–	3 (5,4%)
Сечокам'яна хвороба	–	2 (3,6%)	–	–	2 (3,6%)
Ранній відновний період геморагічного інсульту	–	1 (1,8%)	–	–	1 (1,8%)
Порушення толерантності до глюкози	1 (1,8%)	1 (1,8%)	–	–	2 (3,6%)

Хірургічне лікування ПГА проведено 42 (75 %) хворим. Обсяг оперативних втручань вказаний у табл. 2.6.

Таблиця 2.6 - Розподіл хворих залежно від виконаних операцій (n=42)

Назва операції	Кількість хворих, n (%)
Лапароскопічна адреналектомія	21 (50 %)
Лапароскопічна резекція НЗ	5 (11,9 %)
Рентгенендоваскулярна деструкція НЗ	16 (38,1 %)
Всього	42 (100 %)

В половині випадків (50%) у хірургічному лікуванні пацієнтів з ПГА надавали перевагу виконанню ЛАЕ.

2.2 Методи дослідження

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів зі збором скарг, анамнезу, оцінкою об'єктивного огляду, клініко-лабораторних та інструментальних даних проводили згідно загальноприйнятих стандартів

Антропометричне дослідження. Всім обстежуваним виконували антропометричне дослідження, в ході яких визначали зріст (см) та масу тіла (кг). Наявність та ступінь ожиріння визначали шляхом обчислення індексу маси тіла (індекс Кетле). Розрахунок ІМТ проводили обчисленням відношення ваги тіла у кілограмах до квадрату зросту у метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). При показнику від $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ та більше результат розцінювали як наявність ожиріння.

Лабораторні методи дослідження. Загальноклінічні лабораторні методи дослідження включали загальний аналіз крові і сечі, біохімічні показники крові: загальний білок, альбумін, сечовину, креатинін, глюкозу, тимолову пробу, активність аланінової і аспарагінової трансфераз, загальний білірубін і його фракції, активність α -амілази, калій та натрій, фібриноген в

плазмі, протромбіновий час з підрахунком протромбінового індексу. Вищеперераховані аналізи виконувалися лабораторіями КУ «ЗОКЛ» ЗОР.

Дослідження гормонального статусу пацієнтів включало визначення рівнів концентрації у плазмі крові альдостерону, реніну (з підрахунком альдостерон-ренінового співвідношення), АКТГ, кортизолу з обов'язковим повторним визначенням кортизолу після проведення нічного дексаметазонового тесту. Зазначені дослідження виконувалися на базі лабораторії ТОВ «ДЦ «МЕДЛАЙФ-БІО» за допомогою імунофлюоресцентного методу на автоматичному аналізаторі "AIA-2000ST" (Tosoh Bioscience, США) та імуноферментного методу з використанням тест-систем «DRG» (Германія), на мікропланшетному рідері «Sunrise» (Tecan, Австрія).

Згідно клінічним рекомендаціям з діагностики та лікування ПГА, всім пацієнтам за 28 діб до обстеження рівня гормонів гіпотензивну терапію замінювали на α -адреноблокатори, антагоністи кальцію, спазмолітики або гіпотензивні препарати центральної дії. Обов'язковою умовою у цей підготовчий період було виключення таких груп гіпотензивних препаратів як інгібітори АПФ, β -блокаторів, інгібіторів рецепторів альдостерону та діуретиків.

З метою підтвердження діагнозу у пацієнтів з $APC \geq 20$ проводили спеціальні навантажувальні проби, серед яких надавали перевагу тесту з фізіологічним розчином та каптоприловому тесту. Вибір проведення методики навантажувального тесту обумовлювався ступенем артеріальної гіпертензії під час об'єктивного дослідження пацієнта при госпіталізації та безпосередньо у день проведення дослідження, наявністю у пацієнта аритмії, серцевої недостатності.

Тест з фізіологічним розчином проводили за наступною методикою: пацієнту вранці після пробудження у горизонтальному положенні виконували забір крові для визначення рівня альдостерону у базальній точці, після чого проводили інфузію 2,0 л фізіологічного розчину впродовж 4

годин. Під час проведення навантаження проводили моніторинг пульсу та артеріального тиску. По закінченню інфузії пацієнту, який продовжував перебувати у горизонтальному положенні, відбирали ще один зразок крові для визначення рівня альдостерону після навантаження інфузійним розчином. Інтерпретація: при посттрансфузійному рівні альдостерону більше за 10 нг/дл (100 пг/мл) або меншому на 50 % та більше від базального рівня пробу розцінювали як позитивну. У випадках, коли результат тесту входив у «сіру зону», пацієнту призначали пробну терапію верошпироном з подальшою динамікою артеріального тиску.

Методика проведення каптоприлового тесту: у ранковий час через годину після підйому пацієнту виконували забір крові для дослідження вмісту альдостерону. Одразу після чого пацієнт перорально вживав 50 мг каптоприлу. Через 2 години після прийому препарату здійснювали повторний відбір крові. Під час проведення тесту пацієнт перебував у сидячому положенні. Інтерпретація: при відсутності зниження рівня альдостерону на 30 % і більше у порівнянні з базальним рівнем пробу розцінювали як позитивну.

З метою виключення наявної функціонально-автономної продукції кортизола виконували нічний дексаметазоновий тест, проведення якого передбачало пацієнтом ввечері напередодні о 23.00 годині пероральний прийом пацієнтом 1 мг дексаметазону з подальшою здачею крові з метою визначення рівня кортизолу у плазмі крові натщесерце вранці о 8.00 годині наступного дня. Інтерпретація: при рівні кортизолу від 1,8 до 5 мкг/дл розцінювали результат як наявність функціонально-автономної продукції кортизола. При позитивному тесті додатково досліджували добову екскрецію катехоламінів у сечі, кортизол крові та слини.

Інструментальні методи дослідження. З інструментальних методів дослідження використовувалися: електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дуплексне дослідження ниркового кровообігу, комп'ютерна томографія (КТ), селективний відбір крові з надниркових вен.

Ехокардіографія. Проведення ехокардіографії здійснювали на ультразвуковому діагностичному апараті «ULTIMA PRO 30» (Україна) та ультразвуковому діагностичному доплерівському апараті «ACUSON X 700» (виробник Siemens, Германія). Положення пацієнтів під час дослідження було на спині та лівому боці. Під час дослідження вивчали розміри камер серця, стан систолічної та діастолічної функції міокарду, наявність рідини у перикарді. Оцінювали стан клапанного апарату серця, а саме положення, форму та функціонування клапанів. Проводили вимірювання ТЗСЛШ, ТМШП, УО, ФВ, , КСР та КДР ЛШ, КСО та КДО ЛШ, ММЛШ. У 14 (25 %) пацієнтів додатково визначали показники ПД ЛШ, ЦДАВ ЛШ, ЦДБВ ЛШ, СГД ЛШ.

Ультразвукове доплерівське сканування ниркових артерій. Ультразвукове доплерівське сканування ниркових артерій проводили на ультразвуковому діагностичному доплерівському апараті «Philips En Visor HD» з використанням конвексного датчику з частотою 3,5 МГц (Philips, Нідерланди). Виконувалося дослідження зранку натщесерце після проведеної стандартної підготовки у положенні пацієнтів на спині, правому та лівому боці. У В-режимі сканування вивчали розміри, контур, ехогенність структури нирок. У режимі доплерівського кольорового картування оцінювали симетричність кровотоку у сегментах нирок, стан венозного відтоку, кровообіг у аорті, стан ниркових артерій та вен на наявність деформацій та порушення прохідності. За допомогою імпульсної доплерографії здійснювали вимірювання реноаортального індексу, значення V_{ps} та V_{ed} , S/D , PI та RI , AcT та $TAMX$ на рівні ствола ниркових артерій, сегментарних і міжчасткових гілок. Проведене дослідження 21 (37,5 %) пацієнту.

Комп'ютерна томографія. З метою візуалізації органічної патології надниркових залоз у дослідженні використовували КТ, яку проводили на діагностичних комп'ютерних томографах “Asteion” S4 Toshiba (Японія) та 64-зрізовому TSX-101A «Toshiba Aquilion CXL» (Японія). Дослідження виконували з внутрішньовенним контрастним підсилюванням, окрім пацієнтів, котрі мали в

анамнезі алергічну реакцію на йодовмісні препарати (3,6 %), використовуючи рентгенконтрастні речовини («Ультравіст 300» виробника Байер Фарма АГ, Німеччина). Під час обстеження оцінювали розміри, контури, структуру, щільність НЗ, стан заочеревинної клітковини. Визначали кількість, розмір утворень надниркових залоз, їх топографоанатомічне розташування, структуру, оптичну щільність та міру накопичення тканиною контрастної речовини, можливість наявної компресії поруч розташованих анатомічних структур. Також приділяли увагу оцінці особливостей анатомії впадіння центральних вен НЗ.

Селективний відбір крові з надниркових вен. З метою визначення підтипу ПГА під час обстеження пацієнтам виконували СВКНВ. Дослідження проводилось на ангиографічних апаратах «Philips» SBOC (Philips, Нідерланди) та INF-X-8000V INFINIX VF-i/SP (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія). Здійснювали обстеження у ранковий час з використанням протоколу дослідження за нестимульованою методикою. Забір крові виконувався лікарем-хірургом відділення рентгенангіографії та ендovasкулярної хірургії в стерильних умовах під місцевою інфільтраційною у ангиографічному кабінеті під наглядом анестезіолога з контролем вітальних функцій пацієнта. Під час обстеження виконувався поетапно відбір крові з стегнової вени, правої надниркової вени та останнім етапом – лівої надниркової вени. Всі зразки крові відбиралися в об'ємі по 5 мл. Кров, отриману зі стегнової вени, досліджували на концентрацію кортизолу, в решті зразків визначали рівні кортизолу та альдостерону.

Гістологічне обстеження. Гістологічне дослідження проводилося на базі центрального відділення комунальної установи «Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро». Забарвлення препаратів виконували гематоксилин-еозином за методикою Ван - Гісона з попередньою фіксацією 10% - вим розчином нейтрального формаліну. Гістологічний висновок формулювали у відповідності до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ендокринної системи.

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакету ліцензійної комп'ютерної програми Statistica 13.0 (StatSoft, USA, JPZ8041382130ARCN10-J) з використанням непараметричних і параметричних критеріїв. Вибір класу статистичних методів (параметричних і непараметричних) залежав від виду розподілу і типу досліджуваної ознаки.

Аналіз відповідності виду розподілу ознаки закону нормального розподілу проводився із застосуванням критеріїв Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса, Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або $Me (Q_{25}; Q_{75})$ (медіана, 25 та 75 перцентіль) залежно від виду розподілу. Параметричні методи (t-критерій Ст'юдента для пов'язаних і незв'язаних груп) застосовували до кількісних ознак, що мають нормальний розподіл. Непараметричні методи (U-критерій Манна-Уїтні для незалежних груп та критерій Вілкоксона для залежних груп) використовували при описі розподілу ознаки, що відрізняється від нормального або у разі опису малих вибірок. Оцінку міжгрупових відмінностей якісних ознак здійснювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Кореляційний аналіз застосовували з метою оцінки взаємозв'язків між показниками з розрахунком коефіцієнту кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) та Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

Статистично значущими в нашій роботі вважалися результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

У роботі на підставі аналізу обстеження 56 хворих на ПГА поліпшена діагностика та запропонований лікувально-діагностичний протокол.

Наш досвід обстеження і лікування пацієнтів на ПГА показав, що основними скаргами, які пред'являлися при зверненні за медичною допомогою, були: підвищення АТ, головні болі та відчуття серцебиття, м'язова слабкість, відчуття оніміння кінцівок, нічні позиви до сечовипускання.

Основна характеристика скарг пацієнтів з ПГА представлена на рис 3.1.

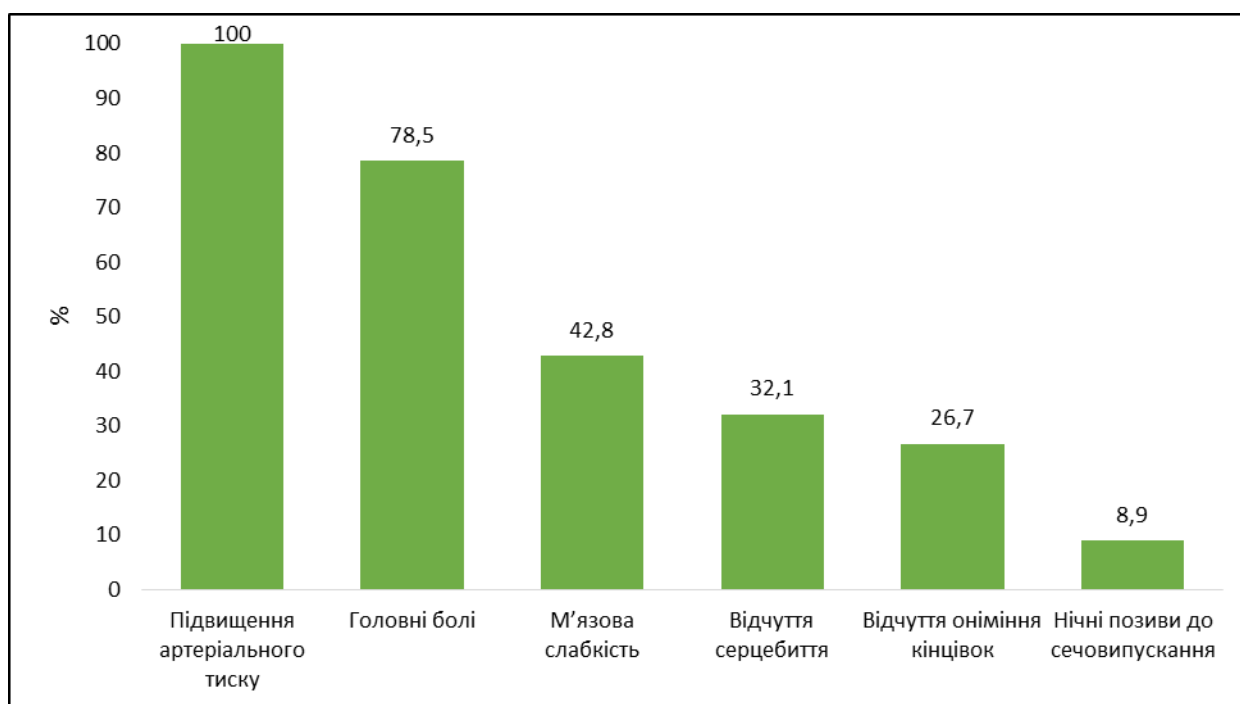


Рисунок 3.1 – Загальна частота реєстрації скарг хворих на ПГА (n=56)

Найчастішими скаргами були підвищення артеріального тиску (100 %) та цефалгія (78,5 %). Менше половини хворих скаржилися на м'язову слабкість (42,8 %) та парестезії кінцівок (26,7 %). Ніктуру описували лише 8,9 % пацієнтів.

Розподіл скарг у групах пацієнтів представлений на рис. 3.2.

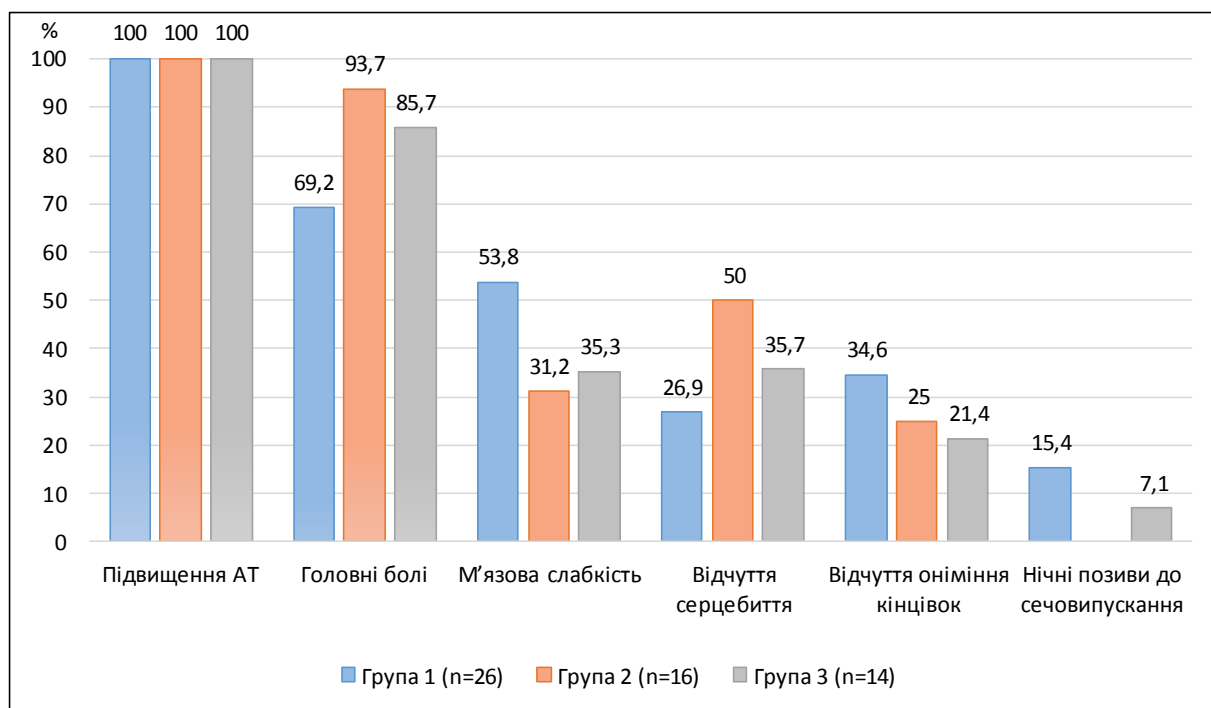


Рисунок 3.2 – Розподіл скарг у групах пацієнтів на ПГА (n=56)

Як демонструє рис. 3.2., у всіх трьох групах превалюючою скаргою було підвищення АТ. Головні болі відмічали частіше пацієнти 2 та 3 груп (93,7 % та 85,7 % відповідно). Парестезія кінцівок була більш характерна для 1 групи пацієнтів (34,6 %). Найменш поширена скарга на ніктурію спостерігалась лише у 1 та 3 групах (15,4 % та 7,1 % відповідно).

Загальний та по груповий розподіл АТ за ступенем артеріальної гіпертензії у групах пацієнтів за класифікацією ESC/ESH 2018 року [1] проілюстрований на рис. 3.3.

Згідно з класифікацією ESC/ESH, 3 ступінь АГ спостерігався у 50 % пацієнтів в загальній структурі та переважав у 1 та 2 групі дослідження (53,8 % та 52,9 % відповідно). У 3 групі спостереження переважали пацієнти, що мали 2 ступінь АГ (53,8 %). Розподіл характеру перебігу АГ у хворих мав таку структуру: постійний перебіг – 21 (37,5 %), кризовий - 35 (62,5 %). Переважання кризового характеру АГ мало тенденцію у всіх групах дослідження (76,9 % , 58,8 % та 53,8 % відповідно).

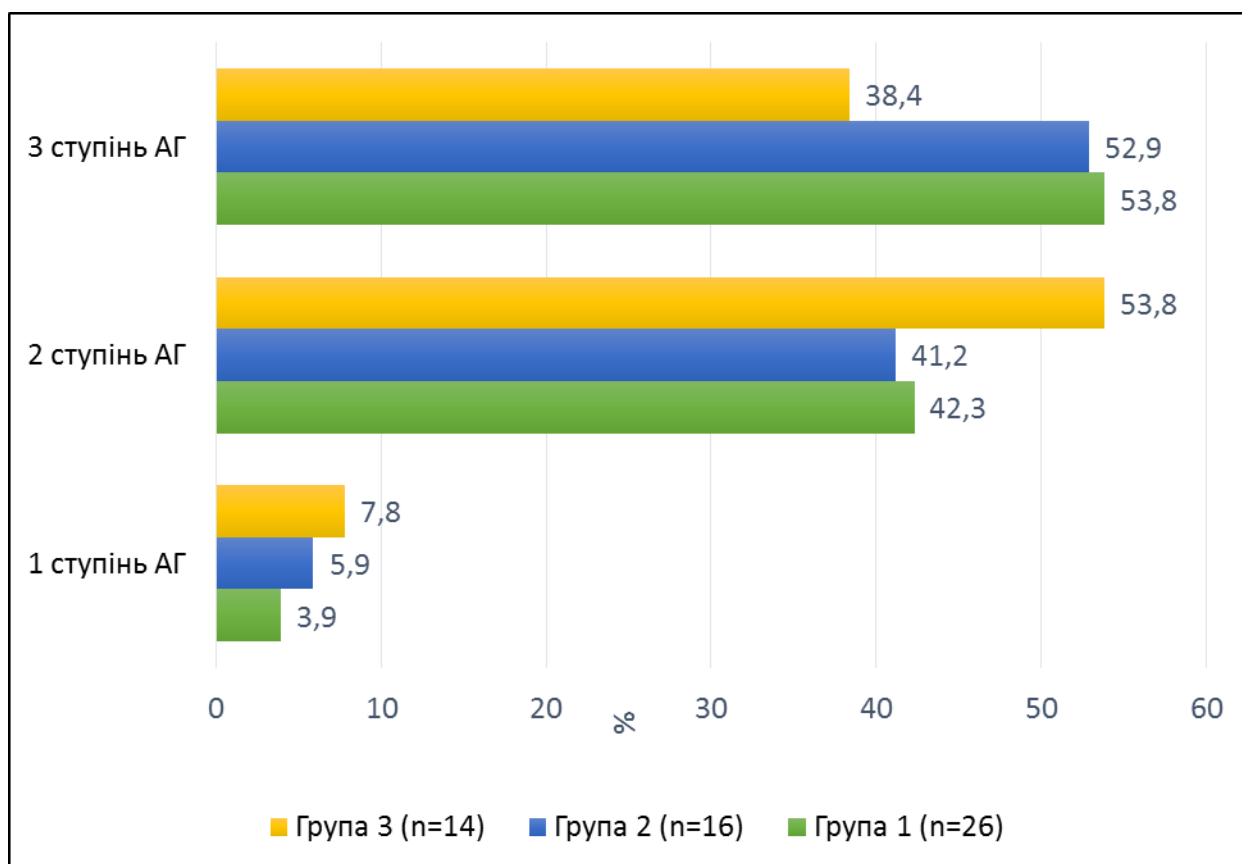


Рисунок 3.3 – Розподіл хворих за ступенем АГ (згідно класифікації ESC/ESH 2018 року) (n=56)

Резистентна форма АГ була у 11 (19,6 %) пацієнтів, які з метою корекції АТ вживали 3 та більше препаратів різних груп, включаючи діуретики.

Був досліджений вплив наявної супутньої патології у пацієнтів на ПГА та окремо вплив ожиріння в залежності від гендерної приналежності з метою можливого прогнозування перебігу захворювання. Частота виявлення супутньої патології у хворих на ПГА в залежності від гендерного розподілення представлена на рис. 3.4, частота виявлення ожиріння – на рис.3.5.

Як видно з наведених рисунків, характер розподілу супутньої патології та ожиріння зокрема у групах чоловіків та жінок суттєво не відрізнявся ($\chi^2 = 0,38$; $p > 0,05$ та $\chi^2 = 0,24$; $p > 0,05$).

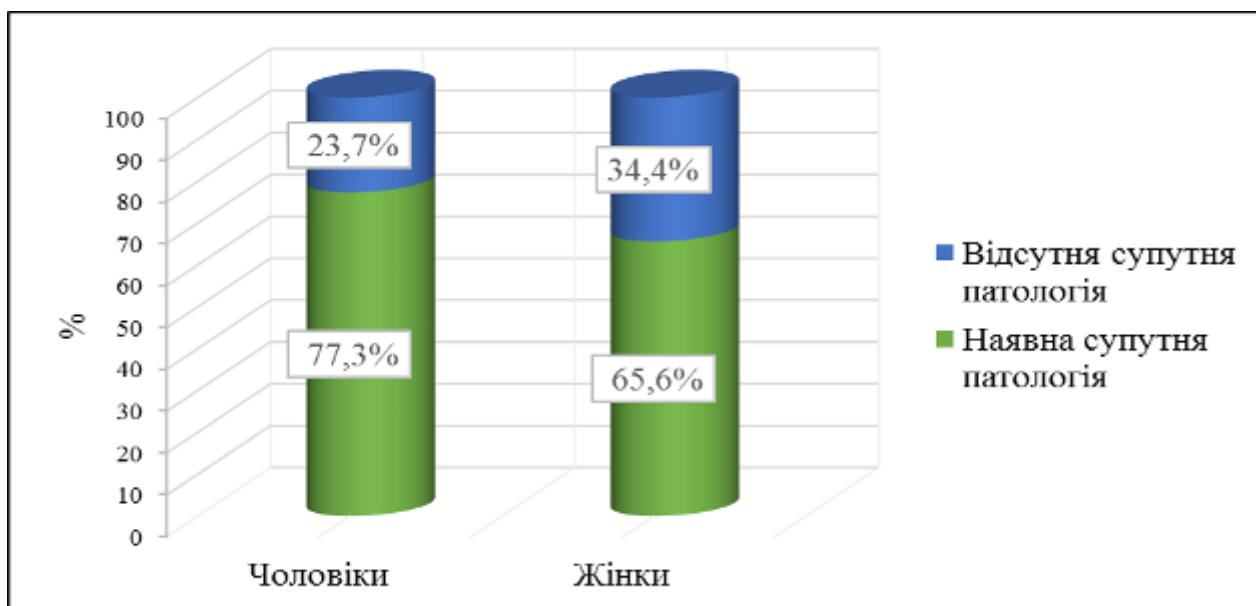


Рисунок 3.4 – Частота виявлення супутньої патології у хворих на ПГА в залежності від гендерного розподілення (n=56)

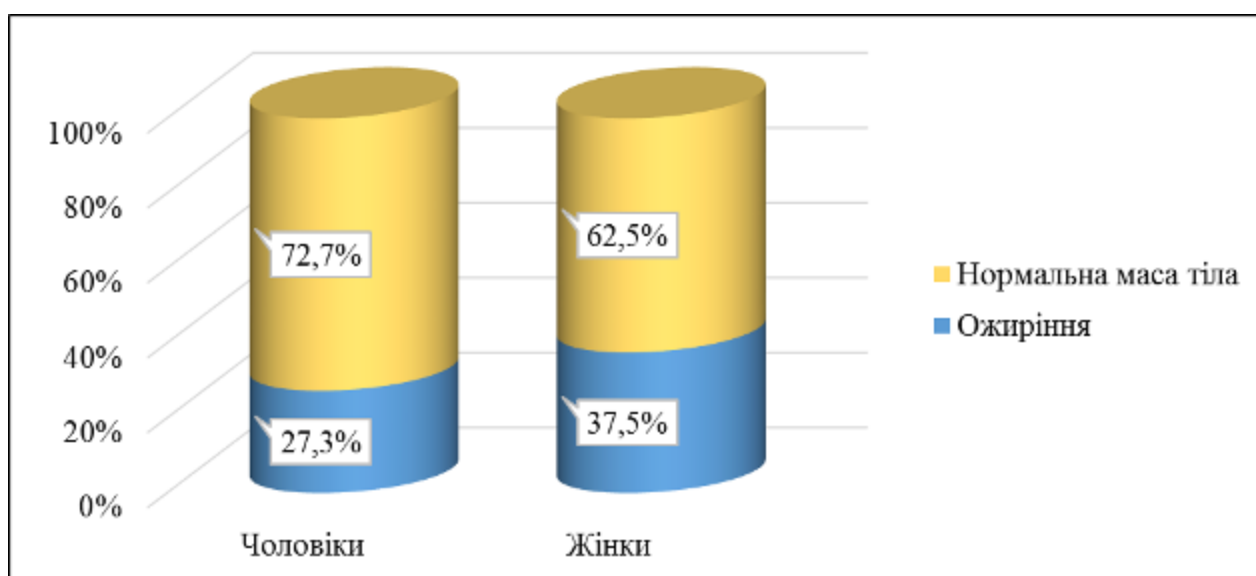


Рисунок 3.5 – Частота виявлення ожиріння у хворих на ПГА в залежності від гендерного розподілення (n=56)

ІМТ в середньому становив 28,30 (25,59 – 32,90) кг/м² з мінімальним рівнем 21,09 кг/м² та максимальним 47,02 кг/м². САТ у середньому склав 171,53 ± 18,56 мм рт.ст. (мін – 130 мм рт.ст., max – 210 мм рт.ст.), ДАТ – 100 (90; 110) мм рт.ст. (мін – 90 мм рт.ст., max – 140 мм рт.ст.). Показник

концентрації альдостерону у плазмі крові варіював від 86,39 до 1128,78 пг/мл, в середньому 386,3 (266,4 – 550,7) пг/мл. Середній показник рівня альдостерону в групах становив $379,7 \pm 189,3$ пг/мл, $525,5 \pm 297,1$ пг/мл та 411,5 (228,5 – 643,6) пг/мл відповідно. Гіпокаліємія, котра входить у класичну тріаду симптомів захворювання, зареєстрована в 12 (21,4 %) спостереженнях. У 2 (3,6 %) хворих на фоні гіпокаліємії розвивалися приступи плегії. Нирковий синдром, який входить у класичну тріаду симптоматики при ПГА, спостерігався в 13 (23,2 %) хворих та проявлявся у ніктурії, зниженням щільності та лужною реакцією сечі. У табл. 3.1. наведене погрупове розподілення АТ та лабораторних показників.

Таблиця 3.1 – Особливості змін АТ та лабораторних показників в досліджуваних групах (n=56)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЛАЕ/ЛРНЗ (n=26)	2 група РЕВД НЗ (n=16)	3 група Симптоматичне лікування (n=14)
САТ, мм рт.ст.	172,20±19,10	172,00±16,56	171,25±19,78
ДАД, мм рт.ст.	100,00 (95,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (90,00; 110,00)
Альдостерон, пг/мл	370,24 (267,50; 496,17)	457,65 (385,17; 694,48) [#]	309,01 (228,51; 643,64) [§]
Ренін, пг/мл	4,89* (2,00; 20,20)	14,67 (3,74; 27,20) [#]	1,13 (0,40; 10,90) [§]
АРС	81,37* (18,40; 126,31)	44,41 (18,24; 79,81) [#]	68,81 (29,28; 352,25) [§]
Калій, ммоль/л	3,90* (3,50; 3,93)	4,10 (3,82; 4,34)	4,07 (4,00; 4,60) [§]
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або M±m залежно від характеру розподілу даних. Примітка 2. * – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів (p<0,05). Примітка 3. # – вірогідність різниці показників між 2 та 3 групою пацієнтів (p<0,05). Примітка 4. § – вірогідність різниці показників між 1 та 3 групою пацієнтів (p<0,05).			

Згідно з даними табл. 3.1, показники рівня артеріального тиску між групами, альдостерону між 1 та 2 групами і калію між 2 та 3 групами статистично достовірно не відрізнялись. Групові рівні реніну, АРС, альдостерону у пацієнтів 2-3 та 1-3, калію в 1-2 та 1-3 групах мали статистично достовірну різницю ($p < 0,05$).

Статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками у показниках ІМТ, тривалості анамнезу хвороби, розмірів утворень НЗ, рівня АТ, альдостерону, реніну, АРС та калію не виявлено ($p > 0,05$) (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Особливості ІМТ, тривалості анамнезу хвороби, розміру утворень НЗ, рівню АТ та лабораторних показників у хворих на ПГА в залежності від статі (n=56)

Показник, одиниці вимірювання	Жінки (n=34)	Чоловіки (n=22)
ІМТ, кг/м ²	29,19±5,18	31,30±7,03
Анамнез хвороби, міс.	108,00 (60,00; 180,00)	72,00 (36,00; 144,00)
Розмір аденоми, мм	11,00 (7,50; 19,30)	10,15 (7,00; 15,30)
САТ, мм рт.ст.	170,00 (160,00; 190,00)	180,00 (160,00; 180,00)
ДАД, мм рт.ст.	100 (90; 110)	100 (100; 110)
Альдостерон, пг/мл	377,93 (269,23; 496,17)	409,02 (267,50; 581,20)
Ренін, пг/мл	8,09 (2,14; 18,10)	9,70 (0,90; 27,20)
АРС	55,13 (18,69; 109,88)	64,80 (18,24; 171,42)
Калій, ммоль/л	3,93 (3,49; 4,30)	4,00 (3,90; 4,05)
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або M±m залежно від характеру розподілу даних.		
Примітка 2. * – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів ($p < 0,05$).		

Проаналізований вплив окремих чинників, зокрема віку, тривалості анамнезу захворювання, ІМТ, рівня АТ та розмірів утворень НЗ за даними КТ, на лабораторні показники у хворих на ПГА. Отримані результати наведені у табл. 3.3.

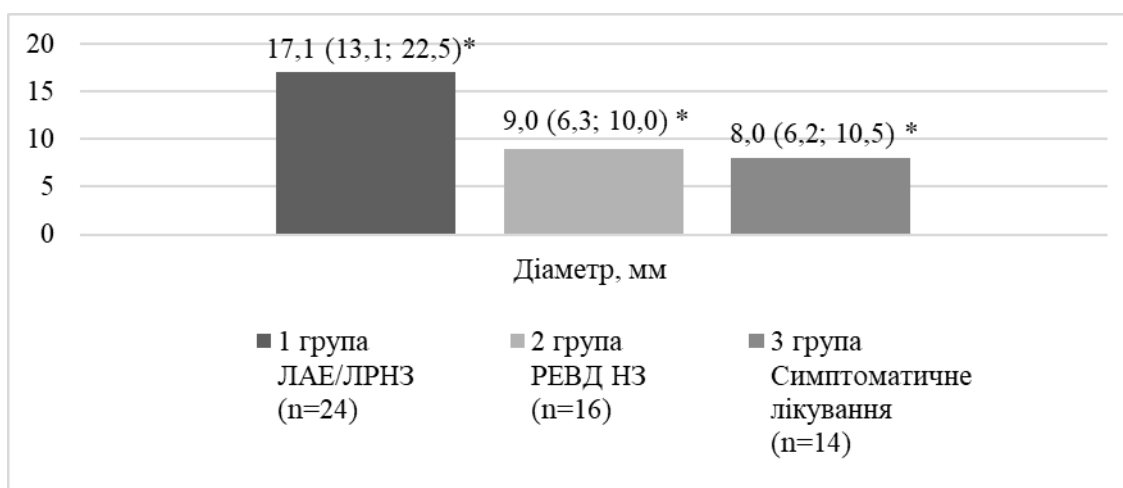
Таблиця 3.3 – Кореляційний зв'язок між віком, тривалістю анамнезу захворювання, ІМТ, рівнем АТ, розміром утворень НЗ та лабораторними показниками у хворих на ПГА (n=56)

Показник, одиниці вимірювання	Альдостерон, пг/мл	АРС	Калій, ммоль/л	Ренін, пг/мл
Вік, роки	-0,04	+0,03	+0,29	+0,06
ІМТ, кг/м ²	+0,35*	+0,12	-0,14	-0,30
Анамнез, міс.	+0,08	+0,05	-0,04	-0,01
САТ, мм рт. ст.	+0,16	+0,09	-0,13	-0,08
ДАТ, мм рт.ст.	+0,28*	+0,12	-0,09	+0,01
Діаметр об'ємного утворення НЗ, мм	-0,23	+0,13	+0,47*	-0,02
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).				

Як видно з табл. 3.3, між рівнем ІМТ та показниками САТ та ДАТ достовірно статистичного кореляційного зв'язку не встановлено ($p > 0,05$), в той час як між ІМТ та рівнем альдостерону він виявлений ($p < 0,05$). Ранговий кореляційний аналіз не виявив статистично достовірного зв'язку між тривалістю анамнезу хвороби пацієнтів та показниками АТ ($p > 0,05$). Також тривалість анамнезу хвороби не впливала на рівень концентрації альдостерону та калію у пацієнтів на ПГА ($p > 0,05$). У пацієнтів виявлений кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону у плазмі крові та величиною ДАТ ($r = +0,28$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив гормону на гемодинаміку.

Щодо впливу концентрації альдостерону на САТ, достовірного кореляційного зв'язку виявлено не було $p > 0,05$.

При візуалізації органічної патології НЗ за допомогою КТ діаметр аденом не перевищував 36,3 мм. Залежність між розміром аденом НЗ та рівнем альдостеронемії не простежена ($p > 0,05$). Достовірна різниця діаметру утворень НЗ між групами наявна (рис. 3.6).



Примітка.* – вірогідність різниці показників між 1, 2 та 3 групою пацієнтів ($p < 0,05$).

Рисунок 3.6 – Розподіл розміру утворень НЗ у групах пацієнтів (n=56)

Нативна щільність, за даними КТ, варіювала від -17 до +18 одиниць Хаунсфілда (НУ). Середній показник щільності склав $2,92 \pm 10,14$ НУ.

Для аденом НЗ притаманні рівний контур, чіткість меж та правильність форми (рис.3.7).



Рисунок 3.7 – КТ-картина аденоми правої НЗ (вказана стрілкою)

Гіперплазія НЗ характеризувалась наявністю в структурі залози поодиноких або множинних вузликових утворень з рівними, чіткими контурами, розміром до 1 см (мікроаденоми) або як рівномірне потовщення однієї з ніжок залози (рис.3.8).



Рисунок 3.8 – КТ-картина гіперплазії лівої НЗ (вказана стрілкою)

Двобічне ураження НЗ мали 17 (30,4 %) пацієнтів (рис.3.9).

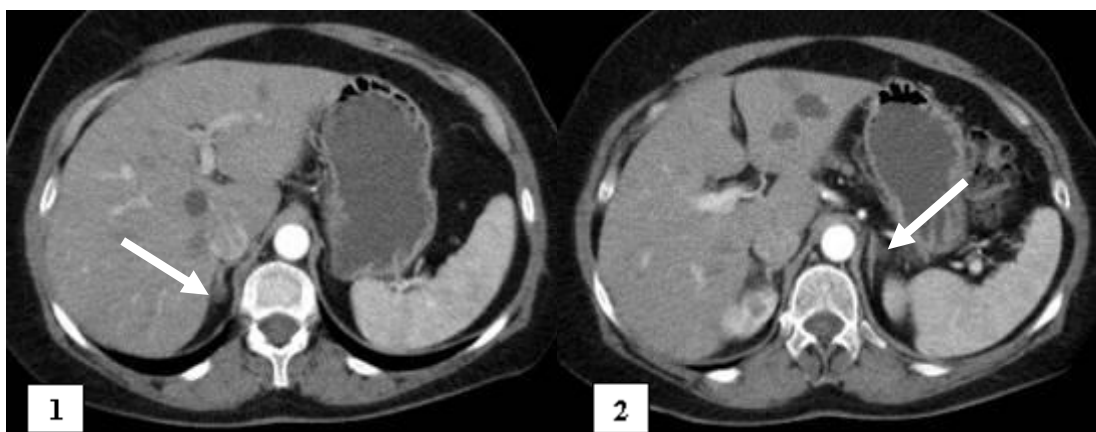


Рисунок 3.9 – КТ-картина двобічних аденом НЗ (1 – праворуч, 2 – ліворуч)

СВКНВ виконували з метою верифікації підтипу ПГА.

Нами були проаналізовані дані КТ на предмет відповідності даних, отриманих під час СВКНВ. Окремий інтерес представляло питання чи завжди більший розмір аденоми при двобічному ураженні НЗ відповідає боку

латералізації гіперсекреції за результатами СВКНВ. З 36 хворих, котрим виконували СВКНВ, в 10 (27,7 %) дані КТ не збігалися з результатами СВКНВ, серед них в 6 (16,7 %) випадках процес був двобічним. Розмір аденом у цих пацієнтів за даними КТ варіював від 6 до 30,91 мм, медіана 9,93 (7,00; 26,43) мм.

Таким чином, показанням до виконання СВКНВ вважали:

- 1) двобічне ураження НЗ, при якому необхідно визначити бік латералізації гормональної гіперсекреції;
- 2) гіперплазію або аденому однієї НЗ менше 3 см в діаметрі за даними КТ;
- 3) результати навантажувальних проб, які входять у сумнівний результат та позитивна динаміка пробного лікування пацієнта верошпироном (*клінічний приклад №1*).

Клінічний приклад №1.

Пацієнт Ш., 1996 р.н., ІХ № 3030, 3478; 2018 р., при госпіталізації пред'являв скарги на нападоподібне підвищення АТ до 190/100 мм рт.ст., що супроводжується відчуттям серцебиття, запамороченням, а також на м'язову слабкість. Постійне підвищення АТ на рівні 150-160/100 мм рт.ст. впродовж 9 років. Погіршення стану впродовж місяця, коли виникли вищеперераховані скарги.

За даними КТ контури лівої НЗ нерівні за рахунок наявності у її структурі ізо-/гіподенсних округлих вузликів діаметром 4 мм та 7 мм.

Лабораторні дослідження: альдостерон – 207,0 пг/мл, активність реніну плазми - 0,26 нг/мл*ч, АРС – 79,81, калій – 4,1 ммоль/л, навантажувальна проба з фізіологічним розчином: 8:00 альдостерон – 112,73 пг/мл, 12:00 альдостерон – 87,5 пг/мл. Нічний дексаметазоновий тест: кортизол 1,56 мкг/дл.

У зв'язку із сумнівним результатом проведеного навантажувального тесту з фізіологічним розчином, який входить у межу сумнівного результату, пацієнт був виписаний із стаціонару із діагнозом «Вузликоса гіперплазія (мікроаденома) лівої надниркової залози. *Suspitio* первинний гіперальдостеронізм. Симптоматична артеріальна гіпертензія. Аліментарне

ожиріння 1 ступеня (ІМТ = 32,9 кг/м²)» для проходження пробної терапії в амбулаторних умовах верошпироном у дозуванні 50 мг двічі на добу впродовж 2 тижнів. На фоні призначеного лікування показники АТ стабілізувалися на рівні 150/100 мм рт.ст.

При повторній госпіталізації проведений СВКНВ (рис.3.10):

- 1) стегнова вена: кортизол – 1081,20 нмоль/л;
- 2) устя правої надниркової вени: альдостерон – 254,46 пг/мл, кортизол – 1085,8 нмоль/л.
- 3) устя лівої надниркової вени: альдостерон – 1628,81 пг/мл, кортизол – 2117,65 нмоль/л.

За даними селективного відбору крові з надниркових вен у пацієнта наявна латералізація гормональної гіперсекреція зі сторони лівої надниркової залози з коефіцієнтом латералізації 3,3:1. В ході додаткового обстеження пацієнту був встановлений клінічний діагноз : «Первинний гіперальдостеронізм. Вузликоса гіперплазія (мікроаденома) лівої надниркової залози. Симптоматична артеріальна гіпертензія. Аліментарне ожиріння 1 ступеня (ІМТ = 32,9 кг/м²)». Таким чином, СВКНВ дозволив верифікувати гіперсекрецію альдостерону.

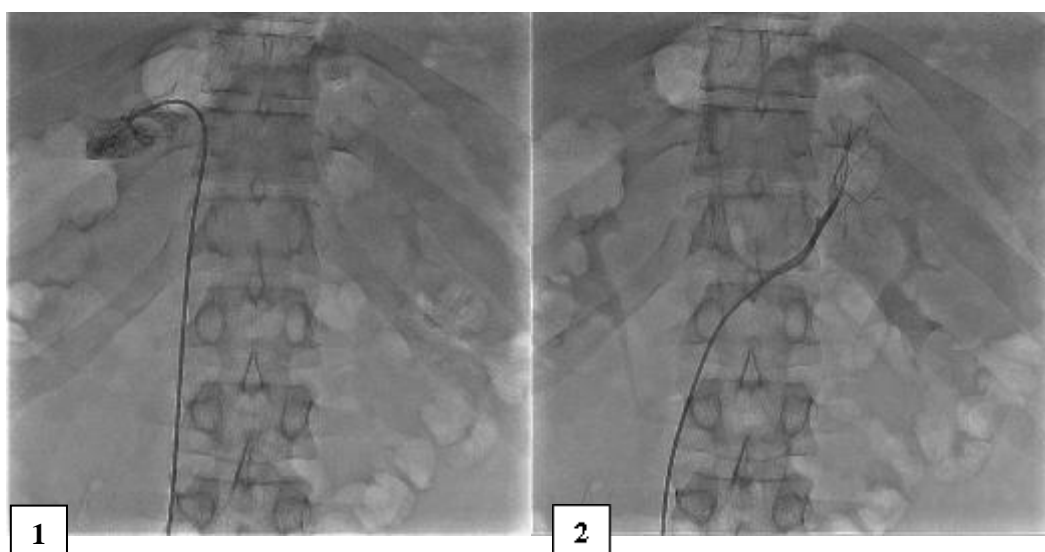


Рисунок 3.10 – Флебограма НЗ під час виконання СВКНВ

(1 – права НЗ, 2 – ліва НЗ)

СВКНВ не проводився у наступних випадках:

- 1) маса тіла пацієнта перевищувала 150 кг, що зумовлювало технічну неможливість проведення процедури;
- 2) однобічна аденома НЗ розміром більше 3 см при інтактній контрлатеральній НЗ за даними КТ та клінічному перебігу захворювання, що супроводжується класичною тріадою ПГА: АГ, нейро-м'язовий та нирковий синдроми (*клінічний приклад 2*).;
- 3) індивідуальна несприйнятливність йодовмісних препаратів;
- 4) відмова пацієнта від проходження дослідження та утримання від оперативного лікування;

Клінічний приклад №2.

Пацієнтка Б., 1983 р.н., ІХ №9834, 2018 р., при госпіталізації пред'являла скарги на нападоподібне підвищення АТ до 220/100 мм.рт.ст, що супроводжується відчуттям серцебиття, цефалгією, запамороченням; оніміння верхніх кінцівок, м'язову слабкість, судоми кінцівок, ніктурію до 4 разів за ніч.

Постійне підвищення АТ на рівні 160-180/90 мм рт.ст. впродовж 15 років. Погіршення стану впродовж 1,5 місяця, коли виникли вищеперераховані скарги.

За даними КТ в структурі лівої НЗ визначається овоїдної форми утворення розміром до 16,5x19,6x24,5 мм, з однорідною низькою оптичною щільністю - 6,5 НУ в нативну фазу сканування та до +43 НУ в портальну фазу.

Лабораторні дослідження: альдостерон – 378,57 пг/мл, ренін –7,75 пг/мл, АРС – 48,84, калій (в динаміці) – 1,71 ммоль/л, 2,3 ммоль/л, 2,6 ммоль/л ммоль/л; загальний аналіз сечі: питома вага сечі – 1005, реакція – лужна.

В ході обстеження виставлений клінічний діагноз: «Аденома лівої надниркової залози. Первинний гіперальдостеронізм. Симптоматична артеріальна гіпертензія».

Враховуючи клінічну картину захворювання, що характеризується класичною тріадою симптомів (АГ, нейро-м'язовий та нирковий синдроми), СВКНВ не проводився.

Всім пацієнтам перед виконанням СВКНВ обов'язково виконували нічний дексаметазоновий тест. У разі негативного результату тесту проведеного напередодні, визначення боку латералізації гіперсекреції здійснювали шляхом розрахунку альдостерон-ренінового співвідношення (індекс латералізації). При позитивному результаті нічного дексаметазонового тесту, який свідчив про функціонально-автономну продукцію кортизола, рівень латералізації виявляли шляхом розрахунку абсолютних значень концентрації кортизолу та альдостерону.

Розрахунок ІЛ здійснювали за формулою [123]:

$$ІЛ = \frac{\text{рівень альдостерону: рівень кортизолу домінантної НЗ}}{\text{рівень альдостерону: рівень кортизолу недомінантної НЗ}}$$

ІЛ вважали наявним при показнику $\geq 2:1$.

СВКНВ здійснений 36 (64,3 %) пацієнтам, одній (2,7 %) пацієнтці з двобічною вузликвою гіперплазією НЗ виконати процедуру не вдалося через технічну неможливість провести катетеризацію центральної вени правої НЗ. В одному випадку (2,7 %) під час проведення процедури виникли труднощі із катетеризацією центральної вени лівої НЗ, тому для дослідження була відібрана проба крові із лівої ниркової вени. ІГА діагностований у 12 (21,4 %) пацієнтів, в котрих ІЛ гормональної гіперсекреції за результатами розрахунку АКС був менше 2:1.

При проведенні процедури вивчалась судинна архітектоника НЗ шляхом проведення флебографії НЗ. Флебографію здійснювали з метою верифікації венозних колатералей між венами НЗ та дистальними гілками діафрагмальних вен. Отримані дані у сукупності із результатами СВКНВ

аналізували при прийнятті рішення щодо тактики лікування пацієнта (Патент України на корисну модель №116969 від 12.06.2017).

Окремий інтерес викликало вивчення особливостей процесу ремоделювання міокарду та стану внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА.

З метою вивчення впливу альдостерону на серцевий м'яз, зокрема його морфологічні та функціональні зміни, всім пацієнтам проводили ехокардіографію. 14 (25 %) пацієнтам виконана speckle-tracking Echo-КТГ (рис.3.11).



Рисунок 3.11 – Сонограма ехокардіографічного дослідження (визначення ПД сегментів ЛШ)

Особливості структурно-функціональних змін серця за даними Echo-КТГ у хворих на ПГА 3 груп дослідження відображені у табл. 3.4.

Як видно із таблиці 3.4, статистичні достовірні різниці були лише між показниками ФВ першої та третьої груп ($p < 0,05$) та КДР першої й другої

груп дослідження ($p < 0,05$). Решта проаналізованих параметрів між групами не відрізнялися.

Таблиця 3.4 – Структурно-функціональні характеристики серця у хворих на ПГА за даними ехокардіографії (n=56)

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЛАЕ/ЛРНЗ (n=26)	2 група РЕВД НЗ (n=16)	3 група Симптоматичне лікування (n=14)
ТМШПд, мм	13,00 (12,00; 14,00)	12,65 (11,00; 14,00)	12,00 (11,00; 13,00)
ТЗСЛШд, мм	12,38±2,29	11,59±89	11,66±2,05
ММЛШ, г	255,50 (203,50; 340,00)	238,50 (189,00; 288,00)	270,00 (183,50; 348,00)
ФВ, %	62,48 (58,43; 68,00)	68,00 (61,00; 76,00)	69,30 (65,00; 72,00) [§]
КСР ЛШ, мм	33,00 (28,00 25,00)	30,00 (25,00; 35,00)	27,60 (23,50; 33,50)
КДР ЛШ, мм	52,20 (48,70; 57,20)*	47,5 (45,00; 51,00)	51,00 (44,40; 59,00)
КСО ЛШ, мл	48,14±17,00	40,01±13,40	42,40±21,64
КДО ЛШ, мл	137,31±29,24	117,87±23,36	148,60±50,28
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або M±m залежно від характеру розподілу даних.			
Примітка 2. * – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів ($p < 0,05$).			
Примітка 3. § – вірогідність різниці показників між 1 та 3 групою пацієнтів ($p < 0,05$).			

Вивчений вплив показників АТ, концентрації альдостерону та АРС, а також терміну тривалості анамнезу захворювання пацієнтів на структурно-функціональні характеристики серцевого м'язу (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Кореляційний зв'язок між структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ПГА та рівнем АТ, альдостерону, АРС, тривалістю захворювання (n=56)

Показник, одиниця виміру	САТ, мм.рт.ст.	ДАТ, мм.рт.ст.	Тривалість, міс.	Альдостерон, пг/мл	АРС
ТМШПД, мм	+0,17	+0,17	+0,17	-0,05	+0,06
ТЗСЛШД, мм	+0,25	+0,13	+0,18	-0,07	-0,03
ММЛШ, г	+0,30	+0,22	+0,02	-0,12	+0,07
ФВ, %	+0,19	+0,05	-0,04	+0,04	-0,07
КСР ЛШ, мм	-0,28	-0,20	+0,14	-0,11	-0,17
КДР ЛШ, мм	-0,03	-0,05	+0,09	-0,03	-0,10
КСО ЛШ, мм	+0,24	+0,11	+0,32	-0,01	+0,04
КДО ЛШ, мм	+0,15	-0,17	+0,39*	-0,03	-0,18
ПД ЛШ, %	-0,80*	-0,38	-0,03	-0,28	-0,68*
ЦДБВ ЛШ, %	-0,27	-0,56*	+0,43	-0,20	-0,47
ЦДАВ ЛШ, %	-0,55	-0,32	+0,25	-0,01	-0,45
СГД ЛШ, %	+0,50	+0,04	-0,08	+0,52	+0,07
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).					

При дослідженні структурно-функціональних характеристик серцевого м'язу у пацієнтів на ПГА був виявлений статистично достовірний сильний від'ємний кореляційний зв'язок між показником рівня САТ і показником ПД ЛШ ($r = -0,80$; $p < 0,05$); достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили ЦДБВ ЛШ з рівнем ДАТ ($r = -0,56$; $p < 0,05$); достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили рівня ПД ЛШ з показником АРС ($r = -0,68$; $p < 0,05$) та достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили рівня КДО ЛШ з тривалістю анамнезу захворювання ($r = +0,39$; $p < 0,05$).

В роботі були порівняні дані ехокардіографічного дослідження у групах жінок та чоловіків. Результати аналізу представлені у табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Особливості структурно-функціональних показників серця за даними ехокардіографії у хворих на ПГА в залежності від статті (n=56)

Показник, одиниці вимірювання	Жінки (n=34)	Чоловіки (n=22)
ТМШПд, мм	12,48±2,34	13,07±3,42
ТЗСЛШд, мм	11,78±1,52	12,81±3,31
ММЛШ, г	238,91±65,19	333,88±171,26*
ФВ, %	66,05±7,95	66,80±8,41
КСР ЛШ, мм	30,75 (27,00; 34,00)	33,50 (26,00; 37,00)*
КДР ЛШ, мм	49,00 (45,80; 54,00)	54,00 (48,70; 59,00)*
КСО ЛШ, мм	44,09±13,34	50,95±24,17
КДО ЛШ, мм	128,29±28,52	150,49±43,17
ПД ЛШ, %	13,50 (10,24; 13,90)	9,14 (8,60; 11,22)*
ЦДБВ ЛШ, %	17,10 (15,97; 18,80)	13,05 (8,50; 15,87)*
ЦДАВ ЛШ, %	28,10 (22,81; 34,60)	15,95 (10,07; 23,25)*
СГД ЛШ, %	19,10 (16,95; 21,60)	13,00 (11,00; 15,13)*
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або M±m залежно від характеру розподілу даних.		
Примітка 2. * – вірогідність різниці показників між 1 та 2 групою пацієнтів (p<0,05).		

Як свідчать дані, отримані в ході дослідження, статистично достовірні розходження між двома групами порівняння мали місце серед показників ММЛШ (p < 0,05), ПД ЛШ (p < 0,05), ЦДБВ ЛШ (p < 0,05), ЦДАВ ЛШ (p < 0,05) та СГД ЛШ (p < 0,05). В обох групах перевищували нормативні значення показники ТМШП, ТЗСЛШ та ММЛШ. Крім вищезазначеного, звертає на себе увагу й той факт, що у чоловіків, на відміну від жінок, спостерігалися також відхилення від референсних значень показників ПД ЛШ, ЦДБВ ЛШ, ЦДАВ ЛШ та СГД ЛШ.

Таким чином, для структурно-функціональних ехокардіографічних характеристик у пацієнтів з ПГА характерний вплив показників АТ, АРС та тривалості анамнезу на процес ремоделювання міокарда, що відображається безпосередньо на значеннях ТМШП, ЗСЛШ, ММЛШ, ПД ЛШ, ЦДБВ ЛШ, ЦДАВ ЛШ та СГД ЛШ. У нашій роботі ми спостерігали відхилення поздовжньої, циркулярної та глобальної деформації міокарду ЛШ при нормативних значеннях ФВ у чоловіків, хворих на ПГА. Зміни цих показників можуть бути предикторами систолічної дисфункції у хворих на ПГА.

На нашу думку, найбільш об'єктивно деформаційну властивість міокарду відображує саме показник глобальної деформації ЛШ, який враховує середню ПД ЛШ, ЦДБВ ЛШ та ЦДБВ ЛШ, і характеризує зміни деформаційних властивостей всього ЛШ.

Виявлені нами кореляційні зв'язки між показниками САТ та ПД ЛШ ($r = -0,80$; $p < 0,05$), ДАТ та ЦДБВ ЛШ ($r = -0,56$; $p < 0,05$) дозволяють припустити той факт, що у хворих на ПГА гіпертрофії міокарду ЛШ передують зменшення показника не тільки поздовжньої деформації, але й циркулярної. Кореляційного зв'язку між рівнем альдостеронемії та Ехо-КГ показниками в наших пацієнтів виявлено не було, однак спостерігалась кореляція з рівнем АРС, що дає можливість припустити вплив цього чинника на процеси ремоделювання міокарда. У пацієнтів на ПГА розмір гормонально-активної аденоми може слугувати прогностичним маркером зниження показника ФВ, про що свідчить отриманий нами кореляційний зв'язок ($r = -0,346$; $p < 0,05$).

Для вивчення впливу перебігу захворювання на стан внутрішньониркової гемодинаміки у пацієнтів на ПГА ми застосували аналіз показників, отриманих за допомогою ультразвукового доплерівського сканування. Першим етапом аналізу особливостей внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА на діагностичному етапі було визначення наявної різниці кількісних показників артеріального кровообігу між обома нирками. Результати порівняльного аналізу доплерометричних показників ниркового кровообігу представлені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 - Доплерографічні показники ниркової гемодинаміки у пацієнтів з ПГА залежно від рівня розгалуження ниркової артерії (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниця виміру	Права нирка (n=21)			Ліва нирка (n=21)		
Стовбур	Vps, см/с	85,27±29,06			82,03±27,35		
	Ved, см/с	27,70±8,93			26,81±9,56		
	S/D	3,11±0,64			3,09±0,67		
	PI	1,15±0,24			1,15±0,30		
	RI	0,66±0,07			0,66±0,08		
	AcT, сек	0,09±0,03			0,09±0,04		
	TAMX, см/сек	47,17 ±14,65			45,22±13,76		
1	2	3	4	5	6	7	8
Сегментарна		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
	Vps, см/с	46,62±18,20	55,44±15,93	45,24±13,99	44,83±14,24	51,43±17,23	42,50±11,49
	Ved, см/с	14,87±5,64	18,43±6,79	15,03±6,19	15,52±5,35	17,95±7,61	15,43±5,76
	S/D	3,20±0,77	3,15±0,60	3,13±0,76	3,19±0,69	3,17±0,58	2,93±0,95
	PI	1,13±0,30	1,13±0,23	1,10±0,31	1,07±0,27	1,07±0,29	1,11±0,28
	RI	0,66±0,08	0,68±0,06	0,67±0,08	0,65±0,08	0,64±0,09	0,66±0,08
	AcT, сек	0,10±0,04	0,10±0,03	0,09±0,03	0,09±0,04	0,09±0,03	0,08±0,03
	TAMX, см/сек	25,05±5,62	31,65±10,32	26,37±8,90	24,65±6,03	28,05±7,89	23,70±5,94
Міжчасткова	Vps, см/с	31,22±12,60	35,78±11,58	29,48±8,67	31,09±6,21	33,22±9,01	27,47±9,72

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
	Ved, см/с	10,50± 4,15	13,07± 4,61	10,19± 4,03	10,02± 3,57	11,92± 4,45	9,50± 4,09
	S/D	2,88 (2,47; 3,29)	2,78 (2,62; 3,13)	2,89 (2,55; 3,87)	2,92 (2,52; 3,32)	2,75 (2,44; 3,09)	2,82 (2,29; 3,52)
	PI	1,03± 0,59	0,99± 0,34	1,05± 0,22	1,07± 0,23	1,03± 0,25	1,02± 0,24
	RI	0,65±0,0 7	0,64± 0,10	0,66± 0,10	0,65± 0,09	0,64± 0,08	0,64± 0,09
	AcT, сек	0,10± 0,04	0,08± 0,03	0,11± 0,04	0,09± 0,02	0,10± 0,04	0,11± 0,04
	TAMX, см/сек	18,63± 7,57	21,04± 7,27	17,28± 5,26	16,28± 3,43	19,43± 5,49	15,00± 3,45
Примітка . * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).							

Як демонструє табл. 3.7, статистично достовірних відмінностей доплерометричних показників між правою та лівою нирками виявлено не було ($p > 0,05$).

На другому етапі ми дослідили структуру відхилень від нормативних значень доплерографічних параметрів, яка представлена у табл. 3.8.

Аналіз даних, описаних у табл. 3.8, вказує, що у структурі відхилень від нормативних показників на рівні стовбуру ниркових артерій переважали зниження Ved (38,1 %), підвищення AcT (52,4 %) та RI (38,1 %). На рівні сегментарних та міжчасткових артерій найпоширенішими відхиленнями від референсних значень були показники AcT (у верхньому, середньому та нижньому сегментах нирки – 76,2 %, 76,2 %, 80,9 % для сегментарних артерій та відповідно 71,4 %, 66,7 %, 76,2 % для міжчасткових артерій), S/D (74,0 %, 85,0 %, 65,0 % для сегментарних артерій та 65,0 %, 80,0 %, 70,0 % для міждольових артерій), RI (61,9 %, 57,1 %, 61,9 % - сегментарні артерії та 61,9 %, 76,2 %, 66,7 % - міжчасткові артерії) та PI (65,0 %, 60,0 %, 65,0 % - сегментарні артерії; 52,4 %, 47,6 %, 52,4 % - міжчасткові артерії).

Таблиця 3.8 – Структура відхилень доплерографічних параметрів від нормативних значень за даними ультразвукового доплерівського сканування ниркових артерій у пацієнтів на ПГА залежно від рівня розгалуження ниркової артерії (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	Права нирка (n/%)			Ліва нирка (n/%)			Права та ліва нирка (n/%)			Всього (n/%)		
		B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C
Стовбур	Vps, см/с	2/9,5			1/4,7			4/19,0			7/33,3		
	Ved, см/с	3/14,3			4/19,0			1/4,7			8/38,1		
	S/D	1/4,7			1/4,7			2/9,5			4/19,0		
	PI	1/4,7			1/4,7			2/9,5			4/19,0		
	RI	2/9,5			3/14,3			3/14,3			8/38,1		
	AcT, сек	3/14,3			3/14,3			5/23,8			11/52,4		
	TAMX, см/сек	3/14,3			-			3/14,3			6/28,6		
Сегментарна		B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C	B/C	C/C	H/C
	Vps, см/с	–	–	1/4,7	3/14,3	1/4,7	3/14,3	9/42,9	6/28,6	8/38,1	12/57,1	7/33,3	12/57,1
	Ved, см/с	1/4,7	1/4,7	1/4,7	2/9,5	2/9,5	2/9,5	12/57,1	9/42,9	12/57,1	15/71,4	12/57,1	15/71,4
	S/D	4/19,0	6/28,6	3/14,3	1/4,7	1/4,7	2/9,5	10/47,6	10/47,6	9/42,9	15/71,4	17/80,9	13/61,9
	PI	5/23,8	4/19,0	2/9,5	1/4,7	1/4,7	2/9,5	7/33,3	7/33,3	9/42,9	13/61,9	12/57,1	13/61,9
	RI	1/4,7	8/38,1	2/9,5	1/4,7	1/4,7	2/9,5	12/57,1	8/38,1	10/47,6	14/66,7	17/80,9	14/66,7
	AcT, сек	4/19,0	3/14,3	3/14,3	2/9,5	2/9,5	4/19,0	10/47,6	11/52,4	10/47,6	16/76,2	16/76,2	17/80,9
	TAMX, см/сек	3/14,3	–	3/14,3	1/4,7	2/9,5	3/14,3	3/14,3	1/4,7	6/28,6	7/33,3	3/14,3	9/42,9
Міжчасткова	Vps, см/с	1/4,7	1/4,7	1/4,7	3/14,3	1/4,7	3/14,3	7/33,3	4/19,0	8/38,1	11/52,4	6/28,6	12/57,1
	Ved, см/с	1/4,7	–	2/9,5	1/4,7	3/14,3	2/9,5	7/33,3	3/14,3	6/28,6	9/42,9	6/28,6	10/47,6
	S/D	2/9,5	5/23,8	3/14,3	2/9,5	1/4,7	2/9,5	9/42,9	10/47,6	9/42,9	13/61,9	16/76,2	14/66,7
	PI	3/14,3	2/9,5	4/19,0	1/4,7	2/9,5	3/14,3	7/33,3	6/28,6	4/19,0	11/52,4	10/47,6	11/52,4
	RI	2/9,5	5/23,8	3/14,3	1/4,7	3/14,3	2/9,5	10/47,6	8/38,1	9/42,9	13/61,9	16/76,2	14/66,7
	AcT, сек	1/4,7	1/4,7	2/9,5	3/14,3	4/19,0	3/14,3	11/52,4	9/42,9	11/52,4	15/71,4	14/66,7	16/76,2
	TAMX, см/сек	6/28,6	2/9,5	2/9,5	1/4,7	3/14,3	2/9,5	2/9,5	1/4,7	5/23,8	9/42,9	6/28,6	9/42,9
Примітка. B/C – верхній сегмент, C/C – середній сегмент, H/C – нижній сегмент.													

Розподіл підвищення RI в ниркових артеріях не відрізнявся в залежності від статі хворих ($\chi^2 = 0,19$; $p > 0,05$), такої залежності не було й при вивченні частоти зниження швидкісних характеристик кровообігу у ниркових артеріях ($\chi^2 = 0,44$; $p > 0,05$).

Визначення впливу АТ на особливості внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА було наступним етапом дослідження. Окремо проаналізований ефект рівнів САТ та ДАТ.

Залежності між рівнем САТ у пацієнтів на ПГА та кількісними параметрами стану артеріального кровообігу нирок виявлено не було ($p > 0,05$). Однак така залежність мала місце для показників рівня ДАТ. Зокрема у хворих на ПГА встановлені статистично достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили між ДАТ та V_{ps} на рівні міжчасткових артерій у верхньому сегменті лівої нирки ($r = -0,55$; $p < 0,05$); достовірний від'ємні кореляційні зв'язки середньої сили між ДАТ та V_{ps} на рівні міжчасткових артерій нижнього сегменту ($r = -0,55$; $p < 0,05$) лівої нирки (табл.3.9).

При вивченні доплерографічних характеристик ниркового артеріального кровообігу у хворих на ПГА був виявлений їх взаємозв'язок з рівнем альдостеронемії. Зокрема встановлений від'ємна статистично достовірна кореляція середньої сили концентрації альдостерону з показником RI на рівні стовбура лівої ниркової артерії ($r = -0,47$; $p < 0,05$); достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили з S/D ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили рівня з ТАМХ на рівні міжчасткової артерії нижнього сегменту лівої нирки ($r = 0,69$; $p < 0,05$) (табл. 3.11). На відміну від альдостерону, рівень АРС не корелював з доплерометричними показниками внутрішньониркової гемодинаміки ($p > 0,05$).

Таблиця 3.9 – Кореляційний зв'язок між доплерометричними показниками ниркової гемодинаміки та рівнем ДАТ у хворих на ПГА залежно від рівня розгалуження ниркової артерії (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	Права нирка			Ліва нирка		
		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
Стовбур	Vps, см/с						
	Ved, см/с						
	S/D						
	PI						
	RI						
	AcT, сек						
	TAMX, см/сек						
Сегментарна		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
	Vps, см/с	-0,22	-0,23	-0,47	-0,28	-0,10	-0,18
	Ved, см/с	-0,42	-0,22	-0,35	-0,27	-0,01	+0,06
	S/D	+0,04	+0,20	+0,14	-0,05	-0,20	-0,23
	PI	+0,01	+0,17	+0,15	+0,02	-0,25	+0,27
	RI	+0,07	+0,20	+0,20	-0,05	-0,20	-0,20
	AcT, сек	+0,17	+0,39	+0,37	-0,12	+0,19	-0,01
TAMX, см/сек	-0,28	-0,29	-0,43	-0,15	+0,15	-0,29	
Міждольова	Vps, см/с	-0,38	-0,23	-0,33	-0,55*	-0,42	-0,55*
	Ved, см/с	-0,32	-0,27	-0,39	-0,14	-0,27	+0,41
	S/D	-0,01	-0,14	+0,01	-0,16	-0,04	-0,10
	PI	+0,06	+0,17	+0,20	-0,01	+0,07	+0,01
	RI	-0,05	-0,16	+0,02	-0,16	-0,03	-0,10
	AcT, сек	+0,24	+0,25	+0,15	+0,05	+0,16	+0,20
	TAMX, см/сек	-0,36	-0,29	-0,39	-0,23	-0,346	+0,19
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).							

Аналіз кореляційного зв'язку між доплерометричними показниками ниркової гемодинаміки та рівнем альдостеронемії у хворих на ПГА наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10 – Кореляційний зв'язок між доплерометричними показниками ниркової гемодинаміки та рівнем альдостеронемії у хворих на ПГА (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	Права нирка			Ліва нирка		
		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
Стовбур	Vps, см/с						
	Ved, см/с						
	S/D						
	PI						
	RI						
	AcT, сек						
	TAMX, см/сек						
Сегментарна		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
	Vps, см/с	+0,14	+0,01	-0,03	+0,16	+0,17	+0,06
	Ved, см/с	+0,01	+0,19	+0,10	+0,33	+0,40	+0,12
	S/D	-0,15	-0,41	-0,32	-0,13	-0,43	-0,34
	PI	+0,05	-0,12	-0,05	-0,15	-0,30	-0,05
	RI	-0,14	-0,37	-0,22	-0,29	-0,35	-0,21
	AcT, сек	-0,24	+0,20	+0,15	+0,06	-0,01	-0,19
	TAMX, см/сек	+0,08	+0,06	+0,02	-0,13	+0,01	-0,15
Міждольова	Vps, см/с	+0,05	+0,06	+0,01	+0,19	-0,18	+0,06
	Ved, см/с	-0,04	+0,02	+0,10	+0,14	-0,11	+0,13
	S/D	-0,28	+0,02	-0,25	+0,02	+0,02	-0,49*
	PI	+0,01	+0,07	+0,02	+0,10	+0,10	-0,36
	RI	-0,20	+0,04	-0,17	-0,03	-0,04	-0,47
	AcT, сек	+0,37	-0,03	+0,20	+0,21	+0,23	+0,07
	TAMX, см/сек	+0,10	-0,08	+0,01	-0,34	+0,08	+0,69*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).							

Також особливою відмінністю був той факт, що на долікувальному етапі у пацієнтів з альдостерон продукуючими аденомами зафіксований статистично достовірний знижений показник АТ у порівнянні за пацієнтами з гіперплазією та мікроаденомами НЗ на рівні сегментарних ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$) та міждольових ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$). Це свідчить про більший вплив альдостерон продукуючих аденом у порівнянні з гіперплазією або мікроаденомами на внутрішньониркову гемодинаміку у пацієнтів з ПГА.

Таким чином, згідно даних доплерографічного сканування ниркових артерій, розвиток ПГА у більшості спостережень обумовлював насамперед зміни показників PI, RI та S/D на всіх рівнях розгалуження ниркових артерій. Відхилення показників від референтних значень корелювало з рівнем ДАТ. Також у пацієнтів з ПГА рівень альдостеронемії корелює з рядом доплерометричних показників ниркової гемодинаміки, зокрема RI на рівні стовбура ниркової артерії, S/D та TAMX на рівні міждольових артерій.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [213, 220].

РОЗДІЛ 4

АЛГОРИТМ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

У розділі представлений та проаналізований досвід диференційованого підходу до лікування хворих на ПГА.

Всі пацієнти, що входили у дослідження, були нами розподілені на три групи, в залежності від виду лікування, яке отримували.

Першу групу - 26 (46,4 %) пацієнтів, склали хворі, яким було проведене ендоскопічне оперативне втручання (лапароскопічні) (ЛАЕ/ЛРНЗ). Другій групі пацієнтів - 16 (28,6 %) хворих, виконували ендovasкулярне оперативне лікування в обсязі РЕВД НЗ. Третя група пацієнтів, 14 (25 %) хворих, отримувала симптоматичне лікування.

Вибір методу лікування пацієнтів здійснювався з урахуванням показань та протипоказань до певного виду лікування.

Немаловажним у виборі тактики лікування хворих є інтерпретація даних СВКНВ. ІЛ гіперсекреції від 2:1 та більше вважали показанням до проведення оперативного лікування. У разі показника ІЛ менше 2:1 діагностували ПГА та вибір тактики лікування виконували на користь консервативної терапії.

Обсяг операції визначали з урахуванням анатомічного розташування аденоми у структури тканини НЗ. Так, резекції НЗ надавали перевагу при полюсному розташуванню аденоми у тканині НЗ. При мультицентричному ураженні тканини НЗ виконували ЛАЕ. Оцінку варіанту локалізації аденоми здійснювали за даними дослідження комп'ютерної томографії. Остаточне визначення обсягу операційного втручання виконували інтраопераційно.

Алгоритм вибору тактики лікування хворих на ПГА з урахуванням результатів СВКНВ наведено на рис. 4.1.

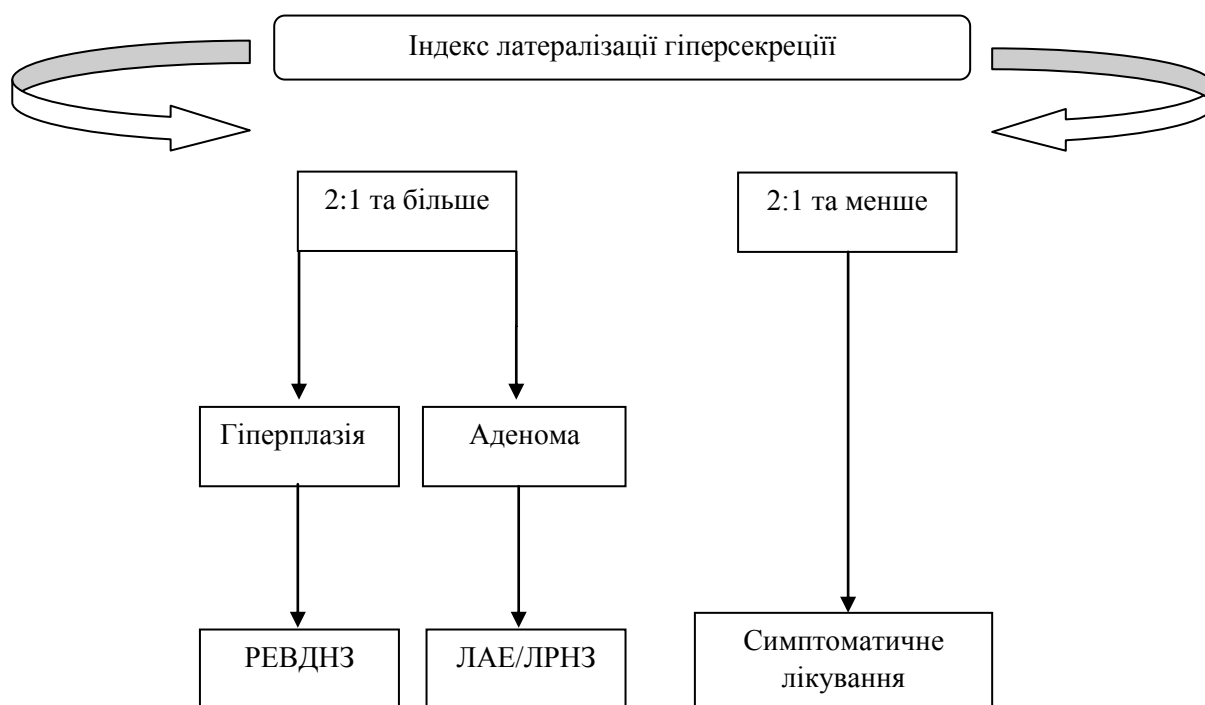


Рисунок 4.1 – Алгоритм вибору тактики лікування хворих на ПГА з урахуванням результатів селективного відбору крові з надниркових залоз

Таким чином, в основі вибору лікувальної тактики пацієнтів з ПГА є застосування диференційованого підходу до застосування найбільш доцільного методу лікування.

4.1 Використання ендоскопічних методів хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму

Загалом хірургічне лікування за допомогою ендоскопічних методів отримало 26 (46,4 %) пацієнтів з ПГА. Серед них 11 (42,3 %) чоловіків та 15 (57,7 %) жінок. Середній вік хворих склав $51,26 \pm 11,38$ років. Середній розмір об'ємних утворень надниркових залоз становив 17,10 (13,10; 22,50) мм. Всі оперативні втручання виконувалися на базі відділення трансплантації та ендокринної хірургії КУ «ЗОКЛ» ЗОР (м. Запоріжжя).

Показанням до виконання ендоскопічного оперативного лікування хворих на ПГА вважали наявну артеріальну гіпертензію у поєднанні з такими варіантами:

1) однобічна аденома НЗ з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону (підвищений рівень альдостерону та/або $APC \geq 20$ та позитивний результат одного з навантажувального тесту та ІЛ від 2:1 у разі виконання СВКНВ);

2) двобічні аденоми НЗ з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону при наявному ІЛ, за даним СВКНВ, на рівні 2:1 і більше (однобічна гіперсекреція).

3) однобічна мікроаденома НЗ розміром до 1 см з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону та наявними вираженими судинними венозними колатераліями (від 1 та більше) НЗ, за даними флебографії.

4) рецидив захворювання після проведеної РЕВД НЗ при інтактній контралатеральній НЗ, за даними контрольної КТ.

У оперативному лікуванні надавали перевагу мініінвазивним ендоскопічним методам, зокрема лапароскопічній адреналектомії або резекції НЗ. На етапі передопераційної підготовки хворі приймали препарати групи антагоністів альдостерону. Підбір дозировки втілювався індивідуально та коливався у межах 50-200 мг на добу під контролем артеріального тиску та рівня каліємії.

Методика проведення лапароскопічної адреналектомії. Операція виконується під ендотрахеальним наркозом з використанням штучної вентиляції легень. Позиція пацієнта латеральна «декубітальна» на контралатеральному боці ураження НЗ з нахилом поперекової ділянки хребта донизу під кутом 60° відносно до операційного столу. Поперекова ділянка фіксується висувним валиком операційного столу. Верхня кінцівка відведена у краніальному напрямку та підвішена до дуги-ширми.

Карбоксиперітонеум (15 мм рт.ст.) створюємо за допомогою голки Вереша або за методикою Н.М. Hassan. При виконанні правобічної адреналектомії використовуємо 4 троакарних доступи: перший троакар (10 мм), у який вводиться лапароскоп, встановлюється на 3 см нижче реберної дуги на рівні правої передньої аксиллярної лінії на відстані 10 см правіше відносно стандартного пупкового розрізу. Після введення лапароскопу у

черевну порожнину проводиться ревізія. Наступні троакари вводяться під прямим кутом під візуальним контролем. Другий (10 мм) троакар встановлюється на 4-5 см правіше першого та на 1-2 см нижче краю реберної дуги у каудальному напрямку, третій (5 мм) троакар – на 4-5 см лівіше першого та на 5 см нижче краю реберної дуги. Ці троакари використовуються для введення манпуляторів. Четвертий (10 мм) троакар, через який вводиться печінковий ретрактор, лоціюється під мечоподібним відростком грудни. Ультразвуковим скальпелем «Ultracision Harmonic Scalpel Generator 300 Ethicon Endo-Surgery» («Ethicon», USA) пересікаються полюсні артерії НЗ, що зменшує інтраопераційну крововтрату за рахунок зменшення кровонаповнення тканини залози, після чого проводиться мобілізація по нижньому, задньому та латеральному контурам. Останнім етапом тричі кліпується центральна вена НЗ. Залоза видаляється з оточуючою жировою тканиною у поліетиленовому контейнері через троакарний доступ. Запропонована мобілізація попереджує пошкодження нижньої порожнистої вени та верхнього полюсу нирки. Після санації черевної порожнини, контролю гемостазу та чужорідних тіл ложе видаленої залози дронується поліхлорвініловим дренажем.

При виконанні лівобічної адреналектомії, як правило, використовується три троакарних доступи. Перший (10 мм) троакар встановлюється ліворуч аналогічно техніці правобічної адреналектомії. Другий та третій (5 та 10 мм) троакари – на відстані близько 6-7 см з кожного боку від першого троакару вздовж краю реберної дуги. При необхідності додатковий троакар лоціюється на відстані 4-5 см від першого троакару. Після введення маніпуляторів виконується мобілізація селезінкового вугла поперечно ободової кишки, низхідної ободової кишки, селезінки з відведенням цих органів у медіальному напрямку. Вздовж нижнього краю підшлункової залози розтинається парієтальна фасція та фасція Gerot. Візуалізується верхній полюс нирки та НЗ в параренальній клітковині. За допомогою ультразвукового скальпелю послідовно здійснюється мобілізація латерального, нижнього контурів НЗ з наступним виділенням, кліпуванням та перетином центральної вени НЗ. Завершуючим етапом мобілізується

медіальний та верхні контури НЗ. Після видалення залози подальші етапи операції аналогічні вищеописаній методиці. Аденому надниркової залози (знімок комп'ютерної томографії та макропрепарат) наведено на рис 4.2.

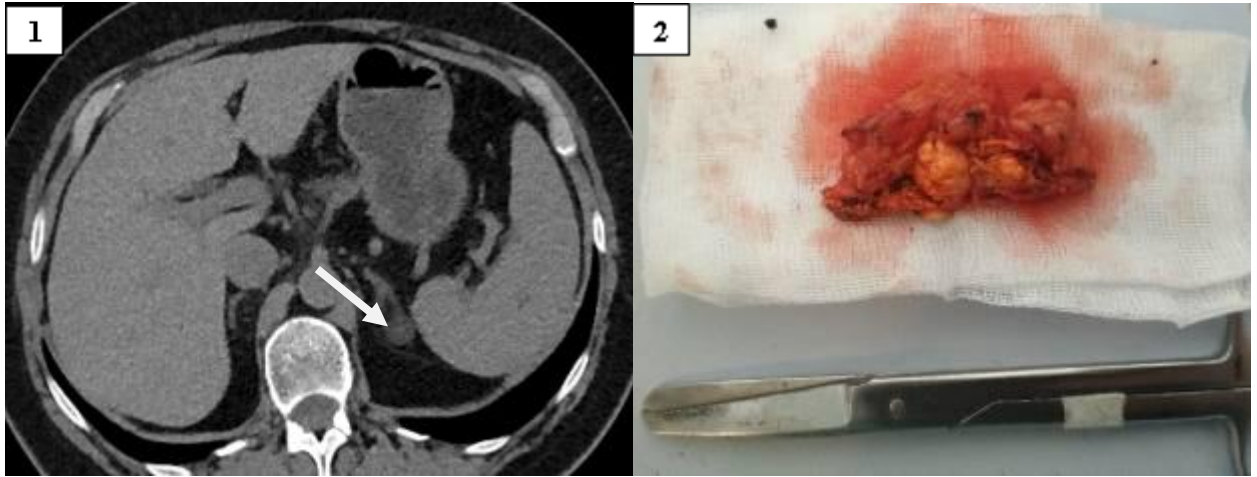


Рисунок 4.2 – Аденома надниркової залози (1 – знімок комп'ютерної томографії, 2 – макропрепарат)

При крайовій локалізації аденоми НЗ за даними КТ, підтвердженій інтраопераційно, у оперативному лікуванні надавали перевагу виконанню резекції НЗ із зберіганням центральної надниркової вени (рис.4.3). Загалом було виконано 5 (11,9 %) резекції НЗ.

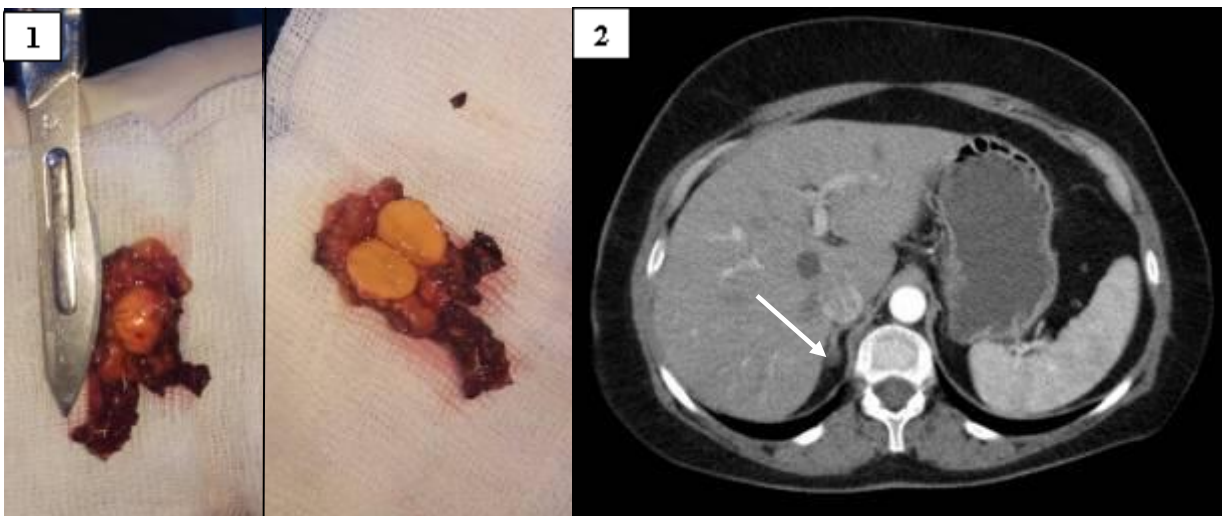


Рисунок 4.3 – Аденома надниркової залози (1 – макропрепарат, одержаний після виконання резекції аденоми; 2 – знімок комп'ютерної томографії)

У ранньому післяопераційному періоді пацієнти отримували консервативну терапію, котра містила у собі призначення антибіотиків широкого спектру дії, інфузійної терапії, блокаторів протонної помпи, анальгетиків, низькомолекулярного гепарину, антигіпертензивних препаратів. Здійснювали контроль клініко-біохімічних аналізів.

Дренажі видалялися на 1-2 післяопераційну добу. Напередодні виписки із стаціонару виконували контрольне ультразвукове дослідження з метою виключення рідинних скупчень у проекції ложа надниркової залози.

Серед ранніх післяопераційних ускладнень у 3 (11,5 %) хворих спостерігалась серома післяопераційної рани.

4.2 Хірургічне ендovasкулярне лікування первинного гіперальдостеронізму

Ендovasкулярне лікування ПГА було здійснено 16 (28,6 %) пацієнтам, серед них 10 (62,5 %) жінок та 6 (37,5 %) чоловіків. За даними КТ анатомія новоутворень НЗ мала таку локалізацію: лівобічна - 11 (68,8 %) пацієнтів, правобічна - 1 (6,3 %), двобічна - 4 (24,9 %). Середній розмір об'ємних утворень НЗ становив 9,0 (6,3 – 10,0) мм. РЕВД НЗ виконувалася лікарем-хірургом відділення рентгенангіографії та ендovasкулярної хірургії КУ «ЗОКЛ» ЗОР в стерильних умовах під місцевою інфільтраційною анестезією у ангіографічному кабінеті під наглядом анестезіолога з контролем вітальних функцій пацієнта.

Під час рентгенендovasкулярного хірургічного лікування хворих на ПГА деструкція правої НЗ виконана 4 (25 %) пацієнтам, лівої – 12 (75 %).

Показанням до виконання РЕВД НЗ вважали однобічну гіперпродукцію НЗ при наявній гіперплазії (мікроаденоми) до 1 см в діаметрі, за даними КТ, та при відсутності виражених додаткових судинних венозних колатералей (від 1 та більше) НЗ. При ПГА рутинно цей метод лікування використовувати вважаємо недоцільним у зв'язку з тим, що ефект від лікування тимчасовий, що ілюструється рецидивом ПГА, підвищенням позначок артеріального

тиску. В нашій практиці ми застосовуємо РЕВД НЗ при ІГА з метою зниження дозування препаратів антагоністів альдостерону, які будуть приймати хворі у подальшому лікуванні.

Методика рентгенендоваскулярної деструкції надниркової залози.

Виконується операція як під місцевою інфільтраційною так і під внутрішньовенною анестезією під контролем ангиографічного апарату "Philips" SBOC (Нідерланди); INFX-8000V Infinix VF-i/SP, Toshiba Medical Systems Corporation (Нідерланди). Після пункції v.femoralis dextra за методикою Seldinger встановлюється інтродюсер 6 F. Наступним етапом через інтродюсер катетеризують устя центральної вени НЗ. Згодом через катетер у вену тричі (з інтервалом 3 хвилини) нагнітають 5 мл контрастної речовини для досягнення розриву стінок внутрішньонадиркових вен. Останнім етапом в центральну вену НЗ вводять склерозант полідоканол («Склеровейн» виробника Стреули Фарма АГ для "Резинаг АГ", Швейцарія; «Етоксисклерол» виробника Крейслер Фарма, Германія). В ході оперативного втручання очікується домогтися екстравазації контрастної речовини з утворенням контрастної плями, яка займає ділянку НЗ (рис.4.4).



Рисунок 4.4 – Кінцевий результат РЕВД НЗ

Клінічний приклад № 3.

Пацієнтка З., 1981 р.н., ІХ №21714, 2015 р.; ІХ №1006, 2016 р., ІХ №16747, 2016 р. при пред'являла скарги на приступоподібне підвищення артеріального тиску до 200/120 мм рт.ст., головні болі, запаморочення.

Вищеперераховані скарги турбують впродовж 3 місяців.

За даними КТ контури лівої НЗ нерівні за рахунок наявності у її структури одиничного вузликового утворення овоїдної форми, розмірами 7,0x9,0x11,0 мм з чіткими контурами з однорідною структурою.

Лабораторні дослідження: альдостерон – 650,41пг/мл, ренін –8,43пг/мл, АРС – 77,15, калій – 3,72 ммоль/л; загальний аналіз сечі: питома вага сечі – 1005, реакція – слабо лужна. Нічний дексаметазоновий тест негативний.

Результати СВКНВ:

1) стегнова вена: кортизол – 368,71нмоль/л; 2) устя правої надниркової вени: альдостерон – 435,90 пг/мл, кортизол – 438,10 нмоль/л; 3) устя лівої надниркової вени: альдостерон – 2365,08 пг/мл, кортизол –5312,50 нмоль/л.

В ході обстеження виставлений клінічний діагноз: «Вузликоса гіперплазія (мікроаденома) лівої надниркової залози. ПГА. Симптоматична артеріальна гіпертензія».

Пацієнтці була виконана РЕВД лівої НЗ. Через 2 місяці після оперативного лікування виникли скарги на постійне підвищення артеріального тиску до 140/90 мм рт.ст., головні болі, м'язову слабкість. У гормональному статусі – підвищення рівня альдостерону до 478,95 пг/мл. Враховуючи повну відсутність після проведеної РЕВД НЗ, було прийняте рішення про виконання лівобічної ЛАЕ. У післяопераційному періоді відмічалась нормалізація артеріального тиску, досягнута повна відмова від прийому антигіпертензивної терапії.

В наведеному клінічному випадку причиною розвитку неефективності РЕВД НЗ вважаємо розмір утворення НЗ, що перевищував 1 см у діаметрі.

Однак не тільки розмір гормонально-активного вогнища НЗ є протипоказанням до виконання РЕВД.

З 2017 р. в клініці використовується новий алгоритм способу вибору тактики лікування ПГА (Патент України на корисну модель № 116969 від

12.06.2017 р.). Суть алгоритму полягає в тому, що під час виконання пацієнтам СВКНВ додатково виконують флебографію НЗ, що забезпечує візуалізацію можливо наявних колатералей. У випадку, якщо ІЛ, за даними СВКНВ, складає $\geq 3:1$ та при відсутності судинних колатералей НЗ у лікуванні здійснюють вибір на користь ендovasкулярного хірургічного лікування (РЕВД НЗ). При ІЛ $\geq 3:1$ та наявності виражених судинних колатералей з центральною веною НЗ виконують ендоскопічне оперативне лікування (ЛАЕ). Запропонована методика вибору способу лікування ПГА забезпечує попередження виникнення рецидиву захворювання, забезпечує підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих та зниження кількості ускладнень.

Клінічний приклад №4.

Пацієнт В., 1970 р.н., ІХ №16334, 2016 р.; ІХ № 17937, 2016 р. при госпіталізації пред'являв скарги на постійне підвищення артеріального тиску до 170-180/120 мм рт.ст. з періодичними кризами до 270/120 мм рт.ст., головні болі, запаморочення. Хворіє впродовж 6 років. Багатокомпонентна антигіпертензивна терапія не ефективна.

Дані КТ: контури обох НЗ нерівні за рахунок наявності в їх структурі одиничних вузликотворень діаметром 5 мм та 7 мм праворуч, 6 мм та 8 мм ліворуч, котрі мають відносно рівні та чіткі контури, однорідну структуру, рівномірно накопичують контраст.

Лабораторні дослідження: альдостерон – 489,47 пг/мл, ренін –11,24 пг/мл, АРС – 22,66, калій – 3,22 ммоль/л, кортизол – 660,71 нг/мл; загальний аналіз сечі: питома вага сечі – 1006, реакція – слабо лужна. Нічний дексаметазоновий тест : кортизол – 2,08 мкг/дл.

Результати СВКНВ:

1) стегнова вена: кортизол – 432,59 нмоль/л; 2) устя правої надниркової вени: альдостерон – 359,47 пг/мл, кортизол – 5723,35 нмоль/л; 3) устя лівої надниркової вени: альдостерон – 145,82 пг/мл, кортизол –699,36 нмоль/л.

В ході обстеження виставлений клінічний діагноз: «Нодулярна гиперплазия (мікроаденоми) обох надниркових залоз з ознаками гормональної

активності правої надниркової залози. ПГА з функціонально-автономною продукцією кортизола. Симптоматична артеріальна гіпертензія».

Пацієнту була виконана спроба РЕВД правої НЗ. Однак, враховуючи наявність розвинених колатералей та широкого устя центральної вени правої НЗ досягти екстравазації контрасту не вдалось за рахунок ефекту вимивання. Зважаючи на вказану анатомічну особливість здійснена рентгеноендоваскулярна фармакологічна облітерація центральної вени правої НЗ. Оскільки у післяопераційному періоді впродовж 5 місяців регресу симптоматики не спостерігалось, що було підтверджено й дослідженням гормонального статусу, пацієнту була виконана правобічна ЛАЕ.

У ранньому післяопераційному періоді пацієнтам призначали антигіпертензивні препарати та анальгетики. Також контролювали клініко-біохімічні показники крові та здійснювали моніторинг показників артеріального тиску двічі на добу.

4.3 Симптоматична терапія первинного гіперальдостеронізму. Особливості вибору тактики лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз

Симптоматичне лікування з приводу ПГА загалом отримало 14 (25 %) хворих. Серед пацієнтів чоловіків було 7 (50 %), жінок – 7 (50 %). Середній вік хворих цієї групи хворих склав $57,1 \pm 11,7$ років. Середній розмір об'ємних утворень НЗ склав 8,00 (6,25; 10,50) мм. У симптоматичному лікуванні хворих надавали перевагу антагоністам альдостерону.

Показанням до призначення симптоматичної терапії вважали:

1) двобічна гормональна гіперсекреція НЗ з ІЛ $\leq 2:1$ при ПГА (гіпераплазії НЗ) або аденомах НЗ;

2) однобічна гормональна гіперсекреція з ІЛ $\geq 2:1$ при відмові пацієнта від оперативного лікування.

Призначення препарату, як правило, розпочинали із дозування 25 мг на добу з подальшою корекцією під контролем артеріального тиску та рівня каліємії.

Особливу увагу, на нашу думку, вимагає вирішення питання вибору лікувальної тактики у пацієнтів із двобічним ураженням НЗ. Загалом проліковано 17 (30,4 %) пацієнтів з двобічним ураженням НЗ. Чоловіків було 9 (53 %), жінок – 8 (47 %). Середній вік пацієнтів склав $57,14 \pm 11,77$ років. За даними КТ аденоми НЗ діагностовано в 5 (29,4 %) випадках, гіперплазію – в 7 (41,2 %), поєднання аденоми та гіперплазії НЗ – 5 (29,4 %) пацієнтів.

Показанням до виконання оперативного або рентгенендоваскулярного лікування хворих вважали наявність ІЛ, за даним СВКНВ, на рівні 2:1 і більше та відсутність судинних венозних колатералей НЗ. Якщо ІЛ був нижче вказаного показника, то результат розцінювали як ІГА та надавали перевагу консервативній терапії з використанням антагоністів альдостерона (верошпирон, еплеренон) з обов'язковим контролем рівня концентрації калію. Наш досвід лікування хворих показує, що при двобічних аденомах НЗ у випадках, якщо неможливо виконати ЛРНЗ, треба виконувати ЛАЕ більш функціонально активної НЗ, за даними СВКНВ. За нашими спостереженнями, ця тактика лікування дозволяє стабілізувати артеріальний тиск з відмовою від прийому антигіпертензивних препаратів або зі зменшенням їх дози та досягти нормалізації показників гормонального статусу.

Пацієнтам з однобічною гормональною гіперсекрецією при двобічних гіперплазіях або мікроаденомах НЗ в лікуванні надавали перевагу РЕВД НЗ. Симптоматичну терапію препаратами антагоністів альдостерону призначали у випадках діагностованого ІГА.

Серед 17 пацієнтів із двобічним ураженням НЗ ендоскопічне оперативне лікування здійснили 6 (35,3 %) пацієнтам, ендоваскулярне оперативне лікування (РЕВД НЗ) – 5 (29,4 %) пацієнтам. Решті хворих, 6 пацієнтів (35,3 %), призначили консервативну терапію.

В 1 (5,9 %) випадку у пацієнта 67 років з двобічними аденомами НЗ діаметром 19 мм праворуч та 14 мм ліворуч довелося відмовитися від

оперативного лікування ПГА на користь симптоматичної терапії, беручи до уваги супутню патологію – аневризму черевного відділу аорти. Також 1 (5,9 %) пацієнт з двобічними гіперплазіями НЗ увійшов у групу симптоматичного лікування, незважаючи на абсолютні показання до виконання РЕВД НЗ. Причиною цього слугувала відмова пацієнта від оперативного лікування.

Сформульований алгоритм вибору тактики лікування хворих на ПГА з двобічним ураженням НЗ (рис.4.5).

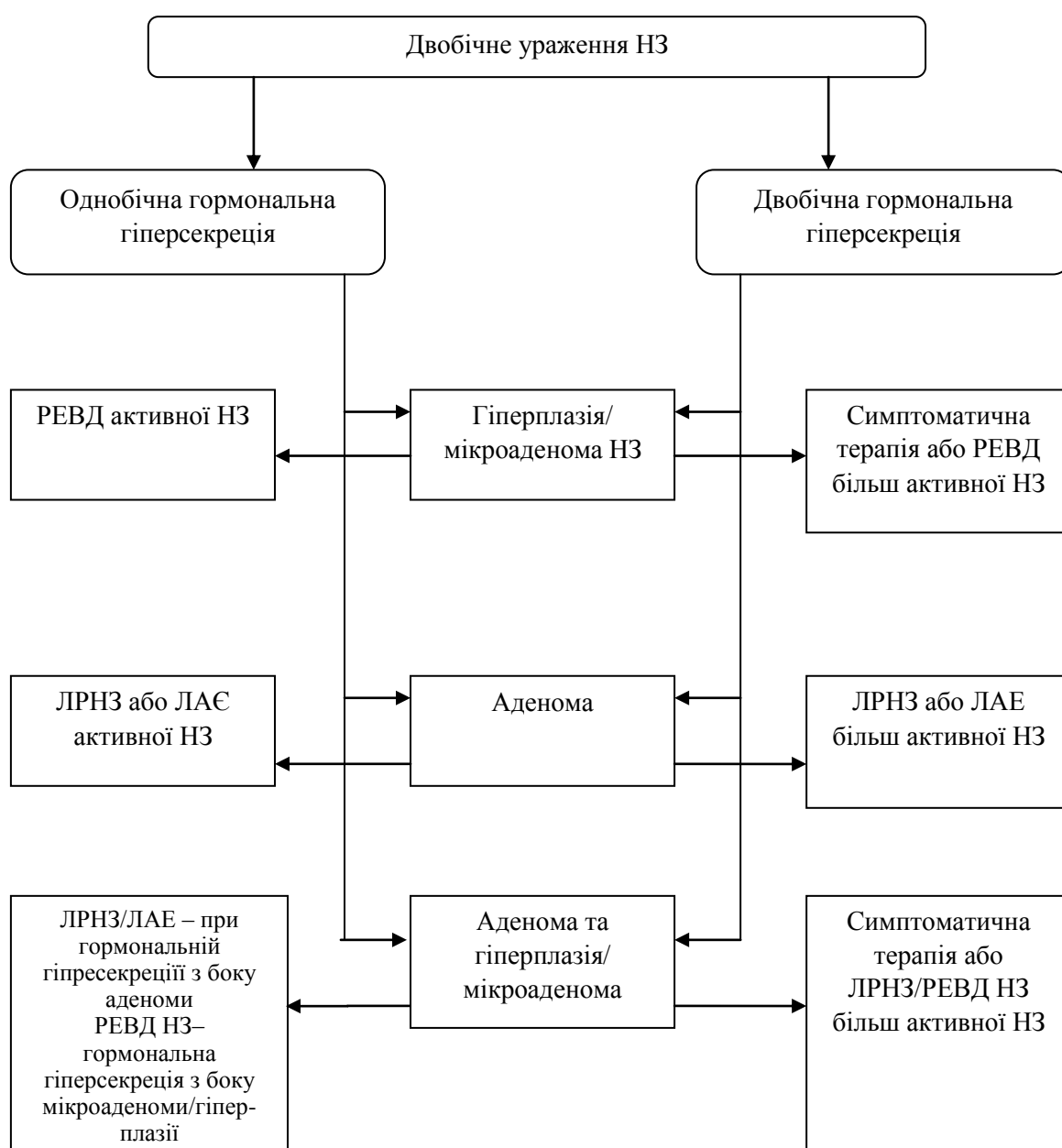


Рисунок 4.5 – Алгоритм вибору тактики лікування хворих на ПГА з двобічним ураженням НЗ

Таким чином, розроблений диференційований підхід до вибору методу хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму на основі локалізації ураження, розмірів утворення, індексу латералізації та наявності венозних колатералей надниркових залоз.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [211, 212, 214, 216, 217].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

У розділі освічуються отримані результати диференційованого лікування ПГА.

Повторне обстеження пацієнтів після проведеного лікування здійснювали на 6 та 12 місяць. Середній строк спостереження за пацієнтами склав 1,5 (1,0; 3,0) роки. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування ПГА проводився через 12 місяців після лікування. Окрім рівня АТ, серед лабораторно-інструментальних показників, що враховували при оцінці були: 1) альдостерон, 2) ренін (активність реніну), 3) калій; 4) у пацієнтів із функціонально-автономною продукцією кортизолу додатково досліджували рівень АКТГ, кортизолу та нічного дексаметазонового тесту; у пацієнтів консервативної групи лікування керувалися рівнем каліємії; 5) КТ (в першу чергу у пацієнтів, котрим була виконана резекція НЗ або РЕВД НЗ). Оцінку результатів хірургічного лікування пацієнтів з ПГА проводили згідно стандартних критеріїв і клініко-біохімічних критеріїв PASO (Primary Aldosteronism Surgical Outcomes, 2016). Окремо здійснювали аналіз результатів лікування хворих за результатами дуплексного сканування ниркового кровообігу та ехокардіографії за тими ж параметрами, які оцінювали під час первинного обстеження.

5.1 Аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом

Проведення оцінки ефективності хірургічного лікування ПГА здійснювали окремо у групах пацієнтів, яких оперували за допомогою ендоскопічних та ендоваскулярних технік.

Середній час оперативного втручання у групі пацієнтів, яким лікування проводилось за допомогою ендоскопічних методів, склав $155 \pm 55,26$ хвилин. Тривалість симультанних оперативних втручань - $146,6 \pm 36,6$ хвилин. У групі дослідження конверсій, інтраопераційних ускладнень, летальних випадків не було. У 3 (11,5 %) хворих спостерігалась серома післяопераційної рани. З 42 проперованих пацієнтів 16 (38,1 %) у ранньому післяопераційному періоді потребувалась медикаментозна корекція артеріального тиску антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів впродовж 2 тижнів з подільшою їх відміною під контролем АТ.

Середній термін перебування пацієнта у стаціонарі становив $9 \pm 2,1$ діб, що включало доопераційне обстеження.

Патогістологічне дослідження препаратів виявило, що у 96,2 % спостережень аденоми надниркових залоз були представлені світлоклітиним типом і тільки у 3,8 % - змішаним.

З метою верифікації можливого рецидиву росту аденоми у пацієнтів, котрим виконували ЛРНЗ, у віддаленому періоді виконували КТ (рис.5.1, рис. 5.2).



Рисунок 5.1 – КТ картина аденоми правої надниркової залози (до лапароскопічної резекції НЗ)



Рисунок 5.2 – КТ картина правої НЗ після лапароскопічної резекції у тієї ж пацієнтки через 1 рік

В одному випадку (1,7 %) у пацієнтки після проведеної ЛРНЗ зафіксований рецидив росту аденоми НЗ, згідно даних контрольної КТ (рис.5.3). Контралатеральна НЗ при цьому залишалась інтактною. Виникнення рецидиву відбулось у дворічний термін після операції. Подальший аналіз показників біохімічних маркерів вказав на відсутність гормональної активності рецидивної аденоми.

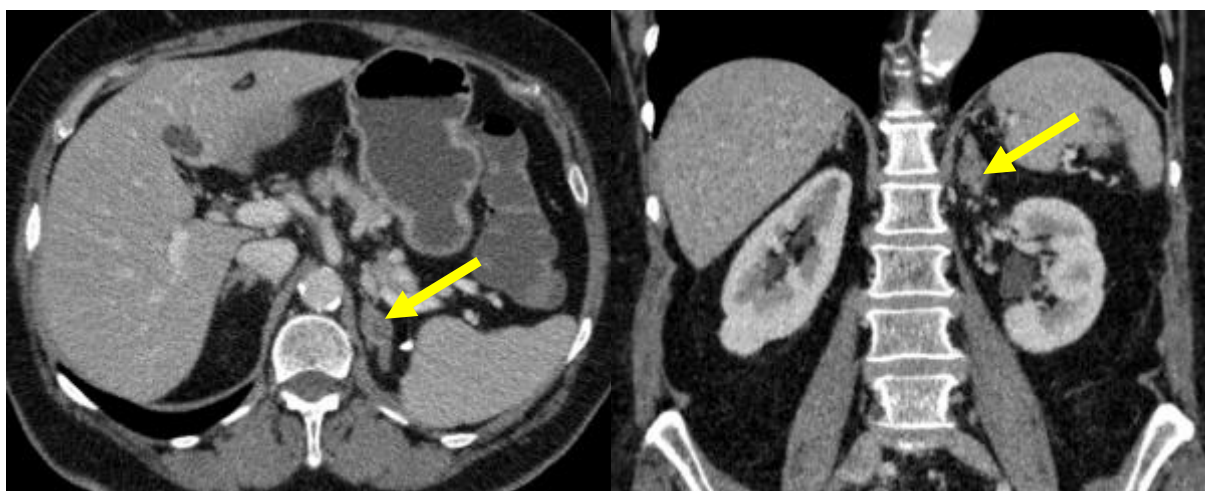


Рисунок 5.3 – КТ картина рецидиву аденоми лівої НЗ правої після лапароскопічної резекції у тієї ж пацієнтки через 2 роки

Результати хірургічного лікування пацієнтів з ПГА за даними показників АТ та біохімічних маркерів представлений у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Результати хірургічного лікування пацієнтів з ПГА за даними показників АТ та біохімічних маркерів (n=42)

Показник, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування
САТ (мм.рт.ст.)	166,92±13,62	133,07±11,64*
ДАТ (мм.рт.ст.)	100,00 (90,00; 110,00)	80,00 (80,00; 90,00)*
Альдостерон (пг/мл)	393,23 (269, 23; 535,01)	61,43 (52,20; 79,00)*
Ренін (пг/мл)	9,70 (2,45; 20,20)	1,46 (0,53; 5,29)*
АРС	23,74 (18,24; 94,97)	3,42 (1,68; 13,88)*
Калій (ммоль/л)	3,9 (3,49; 3,93)	4,50 (4,20; 4,90)*
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або M±m залежно від характеру розподілу даних.		
Примітка 2. * – статистично достовірна різниця між показниками (p<0,05).		

Згідно даних, наведених у табл. 5.1, у віддаленому післяопераційному періоді спостерігається статистично достовірне зниження показників САТ (p < 0,05), ДАТ (p < 0,05), альдостерону (p < 0,05), реніну (p < 0,05), АРС (p < 0,05) і підвищення рівня каліємії (p < 0,05).

При порівнянні результатів хірургічного лікування між пацієнтами жіночої та чоловічої статі не встановлено статистично достовірної різниці між показниками АТ й біохімічних маркерів (p > 0,05) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Результати хірургічного лікування пацієнтів з ПГА в залежності від статі за даними показників АТ та біохімічних маркерів (n=42)

Показник, одиниці вимірювання	Жінки (n=27)	Чоловіки (n=15)
САТ (мм.рт.ст.)	133,07±11,09	133,00±11,35
ДАТ (мм.рт.ст.)	80,00 (80,00; 90,00)	85,00 (80,00; 90,00)
Альдостерон (пг/мл)	72,38 (55,71; 105,00)	57,86 (52,30; 101,78)
Ренін (пг/мл)	1,06 (0,41; 1,92)	2,50 (1,14; 5,40)
АРС	7,34 (2,35; 17,40)	7,22 (2,78; 15,56)
Калій (ммоль/л)	4,72±0,72	4,65±0,66
Примітка 1. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або M±m залежно від характеру розподілу даних.		
Примітка 2. * – статистично достовірна різниця між показниками (p<0,05).		

Час проведення РЕВД НЗ дорівнював $36,6 \pm 6,0$ хвилин. Конверсій, летальних випадків не було. У ранньому післяопераційному періоді впродовж 2-3 діб хворих турбував біль у поперековій ділянці, який знімався призначенням нестероїдними протизапальними препаратами. Тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі – 9 (7 – 12) діб, включаючи доопераційне обстеження.

Всім пацієнтам після проведення РЕВД НЗ щонайменше через рік проводили контрольну КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

При ефективності проведеної деструкції, за даними КТ, залоза, яка підлягала деструкції, характеризувалась як вузол округлої форми з рівними, нечіткими контурами, однорідної структури, середньої оптичної щільності від 28 до 34 НУ, з накопиченням контрастної речовини та практично без вимивання контрасту у відстроченій фазі сканування (рис. 5.4; рис. 5.5).



Рисунок 5.4 – КТ картина гіпертрофії лівої НЗ (до РЕВД НЗ)



Рисунок 5.5 – КТ картина лівої НЗ після РЕВД НЗ
у тієї ж пацієнтки через 3,5 роки

Окрім візуалізаційної оцінки ефективності проведеної РЕВД НЗ, під час вивчення результатів контрольної КТ, звертали увагу на контрлатеральну НЗ на предмет наявності гіперплазії або аденоми. Дані спостережень свідчать, що у 2 (12,5 %) пацієнтів на контрольних КТ-сканах мало місце гіперплазія тканини контрлатеральної НЗ, яка під час лікування була інтактною. В обох випадках нодулярна гіперплазія розвинулась впродовж 2 років після лікування. Однак подальша клініко-лабораторна діагностика не виявила їх гормональну активність.

При проведенні аналізу результатів за стандартними критеріями ефект лікування ПГА оцінювали як повний, частковий або відсутній (табл. 5.3) [190].

Повним ефектом лікування вважали: 1) нормалізацію каліємії, що не потребували медикаментозної підтримки; 2) нормалізацію рівня концентрації альдостерону у плазмі; 3) показник активності реніну у плазмі (АРП) >1 нг/мл/год; 4) нормальний артеріальний тиск, котрий не потребує медикаментозної корекції.

Критерії часткового ефекту лікування: 1) показник АРП >1 нг/мл/год; 2) зниження рівня концентрації альдостерону у плазмі більш ніж на 50 % у порівнянні з доопераційним рівнем.

При відсутності жодного з вищезазначених критеріїв ефект лікування вважали відсутнім.

Таблиця 5.3 – Стандартні критерії оцінювання результатів хірургічного лікування ПГА

Результат лікування	Критерії оцінювання
Повний ефект	1) нормокаліємія, що не потребує медикаментозної підтримки; 2) нормалізація рівня концентрації альдостерону у плазмі; 3) Показник активності реніну у плазмі (АРП) >1 нг/мл/год; 4) АТ не потребує медикаментозної корекції
Частковий ефект	1) показник АРП >1 нг/мл/год; 2) зниження рівня концентрації альдостерону у плазмі більш ніж на 50 % у порівнянні з доопераційним рівнем
Відсутній ефект	Жодного з критеріїв повного або часткового ефекту

На нашу думку критерії PASO стандартизували методику оцінки оперативного лікування хворих, адже є більш комплексними та враховують незалежні один від одного біохімічні та клінічні варіанти повного, часткового або відсутнього одужання (табл. 5.4) [190].

Таблиця 5.4 – Критерії оцінювання хірургічного лікування ПГА за PASO (Primary aldosteronism surgical outcome)

Результат лікування	Критерії оцінювання
Біохімічний ефект	
Повний	Нормокаліємія та нормалізація альдостерон-ренінового співвідношення (АРС) або нормалізація альдостерону з підвищеним показником АРС
Частковий	Нормокаліємія та підвищений показник АРС та 1 або 2 критерія з нижченаведених: <ul style="list-style-type: none"> - зниження рівня альдостерону у плазмі більш ніж на 50 % у порівнянні з початковим рівнем до лікування; - результати навантажувальних тестів після операції кращі, ніж до лікування, але не в межах референсних значень
Відсутній	Персистуюча гіпокаліємія (якщо вона була до операції) та/або підвищений показник АРС та/або відсутність нормалізації рівня альдостерону
Клінічний ефект	
Повний	Нормалізація АТ, немає потреби у прийомі антигіпертензивних препаратів
Частковий	АТ знижений* (у порівнянні з доопераційним рівнем) або незмінний** та вживання меншої кількості антигіпертензивних препаратів або знижений АТ при вживанні тієї ж кількості препаратів, що й до лікування
Відсутній	АТ знижений (у порівнянні з доопераційним рівнем) або незмінний на тлі прийому тієї ж або більшої кількості антигіпертензивних препаратів
Примітка 1. * – різниця (до та після операції) САТ \geq 20 мм рт.ст. та/або ДАТ \geq 10 мм рт.ст.	
Примітка 2. ** – різниця (до та після операції) САТ $<$ 20 мм рт.ст. та/або ДАТ $<$ 10 мм рт.ст.	

Загалом розподіл результатів хірургічного лікування у хворих на ПГА за стандартними критеріями оцінювання 1 та 2 групи дослідження мав наступну структуру: повний результат досягнуто у 22 хворих (52,4 %), частковий – у 19 (45,2 %), відсутній результат спостерігався в 1 (2,4 %) випадку (табл. 5.5).

Дещо інакший був розподіл результатів лікування за критеріями PASO. Так повний клінічний ефект в результаті хірургічного лікування зареєстрований у 24 (57,1 %), частковий клінічний ефект – у 17 (40,5 %) хворих, відсутність ефекту була в 1 (2,4 %) хворого. Щодо біохімічного ефекту, то повний результат досягнений у 30 (71,4 %) хворих, а частковий – у 11 (26,2 %). Відсутній біохімічний ефект мав місце у одного (2,4 %) хворого (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Порівняльна оцінка результатів хірургічного лікування пацієнтів з ПГА (n=42)

Критерії оцінки хірургічного лікування PASO					
Біохімічний ефект			Клінічний ефект		
<i>Результат</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Результат</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Повний	30	71,4	Повний	24	57,1
Частковий	11	26,2	Частковий	17	40,5
Відсутній	1	2,4	Відсутній	1	2,4
Стандартні критерії оцінки хірургічного лікування ПГА					
<i>Результат</i>	<i>n</i>		<i>%</i>		
Повний	22		52,4		
Частковий	19		45,2		
Відсутній	1		2,4		

У табл. 5.6 наведені результати хірургічного лікування хворих на ПГА 1 групи дослідження (пацієнти, котрим виконували ендоскопічні оперативні втручання). Як видно із представленої таблиці, у всіх хворих цієї групи дослідження вдалось досягти результативності лікування. Так більше ніж у

половини спостережень (53,8 %) результат оперативного лікування характеризувався як повний, у 46,2 % мав місце частковий результат. Повний клінічний результат встановлений у 14 (53,8 %) спостереженнях, частковий клінічний результат – у 12 (46,2 %). У більшості пацієнтів, а саме у 19 (73,1 %) біохімічний ефект оперативного лікування був повним, у 7 (26,9 %) - частковим.

Таблиця 5.6 – Порівняльна оцінка результатів хірургічного лікування 1 групи пацієнтів з ПГА (n=26)

Критерії оцінки хірургічного лікування PASO					
Біохімічний ефект			Клінічний ефект		
<i>Результат</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Результат</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Повний	19	73,1	Повний	14	53,8
Частковий	7	26,9	Частковий	12	46,2
Стандартні критерії оцінки хірургічного лікування ПГА					
<i>Результат</i>	<i>n</i>		<i>%</i>		
Повний	14		53,8		
Частковий	12		46,2		

В 2 групі дослідження (пацієнти, яким виконували ендovasкулярне оперативне втручання – РЕВД НЗ) структура ефективності лікування була наступною: повний результат – 8 (50,0 %) пацієнтів, частковий – 7 (43,7 %) пацієнтів, відсутній результат – 1 (5,3 %) пацієнт.

За критеріями оцінювання PASO у 2 групі пацієнтів результати клінічного та біохімічного ефекту хірургічного лікування розподілились однаково – в 62,5 % спостережень (10 пацієнтів) встановлений повний результат, в 32,2 % (5 пацієнтів) – частковий, відсутній результат у 5,3 % спостережень (1 пацієнт) (табл. 5.7). Детальний опис випадку незадовільного результату РЕВД НЗ представлений у попередній главі дисертаційної роботи (клінічний випадок №3).

Таблиця 5.7 – Порівняльна оцінка результатів хірургічного лікування 2 групи пацієнтів з ПГА (n=16)

Критерії оцінки хірургічного лікування PASO					
Біохімічний ефект			Клінічний ефект		
<i>Результат</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>Результат</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Повний	10	62,5	Повний	10	62,5
Частковий	5	32,2	Частковий	5	32,2
Відсутній	1	5,3	Відсутній	1	5,3
Стандартні критерії оцінки хірургічного лікування ПГА					
<i>Результат</i>	<i>N</i>	<i>%</i>			
Повний	8	50,0			
Частковий	7	43,7			
Відсутній	1	5,3			

Порівняльна характеристика результатів хірургічного лікування серед пацієнтів двох груп дослідження за стандартними критеріями проілюстрована у діаграмі (рис. 5.7). Як видно з даних діаграми, отримані результати у обох групах пацієнтів мають схожу тенденцію. Так у більшості спостережень досягнутий повний результат – 53,8 % в 1 групі та 50 % у 2 групі, а частковий – у 46,2 % та 47,3 % відповідно. Однак у 2 групі пацієнтів після проведеної РЕВД НЗ мала місце і відсутність ефекту, показник якої склав 5,3 %. Отримані дані свідчать про доцільність застосування ендоваскулярних методів лікування ПГА при встановленні чітких показань до їх використання.

Порівняльна характеристика результатів хірургічного лікування 1 та 2 групи пацієнтів з ПГА за стандартними критеріями оцінювання наведено на рис. 5.6.

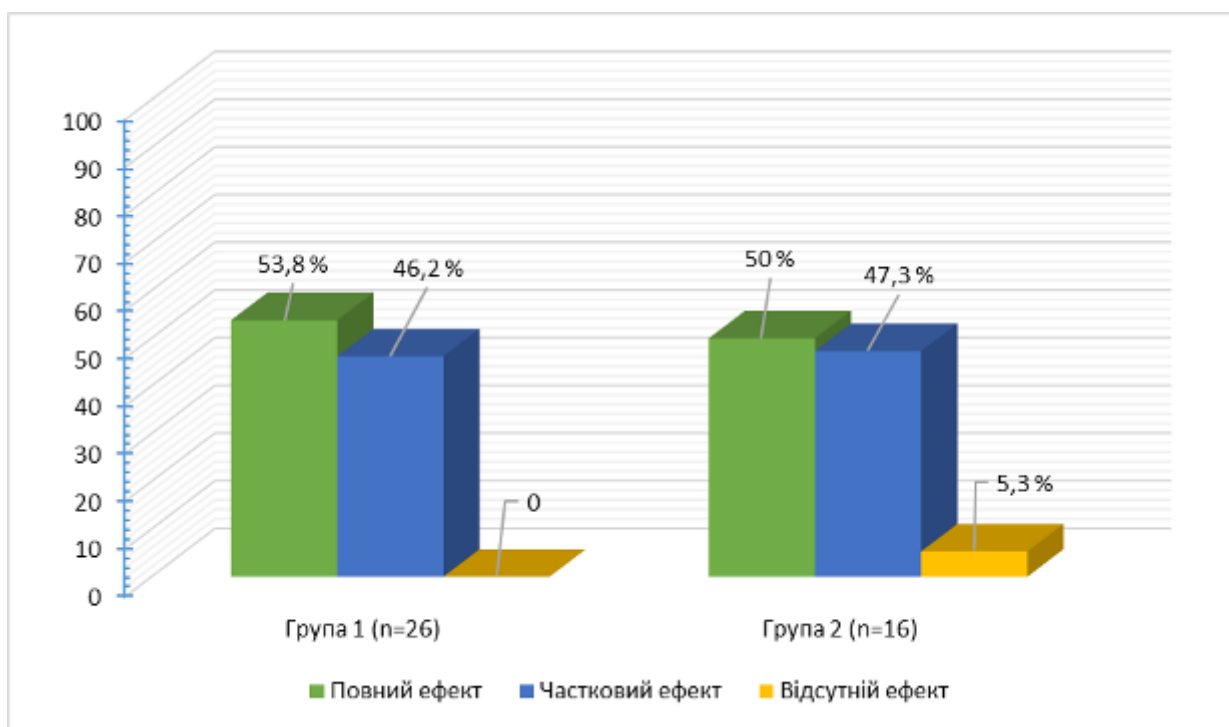


Рисунок 5.6 – Результати хірургічного лікування 1 та 2 групи пацієнтів з ПГА за стандартними критеріями оцінювання

На рис. 5.7 представлена порівняльна характеристика результатів хірургічного лікування за критеріями PASO у пацієнтів з ПГА 1 та 2 групи дослідження. Виходячи з отриманих даних, для 1 групи пацієнтів був характерний вищий показник повного біохімічного результату у порівнянні із 2 групою пацієнтів (73,1 % проти 62,5 % відповідно). Деяка інша тенденція мала місце для показника повного клінічного ефекту хірургічного лікування – у другій групі пацієнтів цей результат був вищим (62,5 %) ніж в першій групі (46,2 %). Частковий біохімічний ефект коливався у обох групах дослідження майже на одному рівні (26,9 % та 32,2 % відповідно). Однак рівень часткового клінічного ефекту був вищим в 1 групі пацієнтів (53,8 % проти 32,2 %). Також у 1 групі спостереження не зафіксована відсутність результату хірургічного лікування, на відміну від 2 групи, в котрій цей показник сягнув 5,3 %.

Статистично достовірної різниці між результатами клінічного ($p > 0,05$) та біохімічного ($p > 0,05$) результату хірургічного лікування між двома групами дослідження не встановлено.

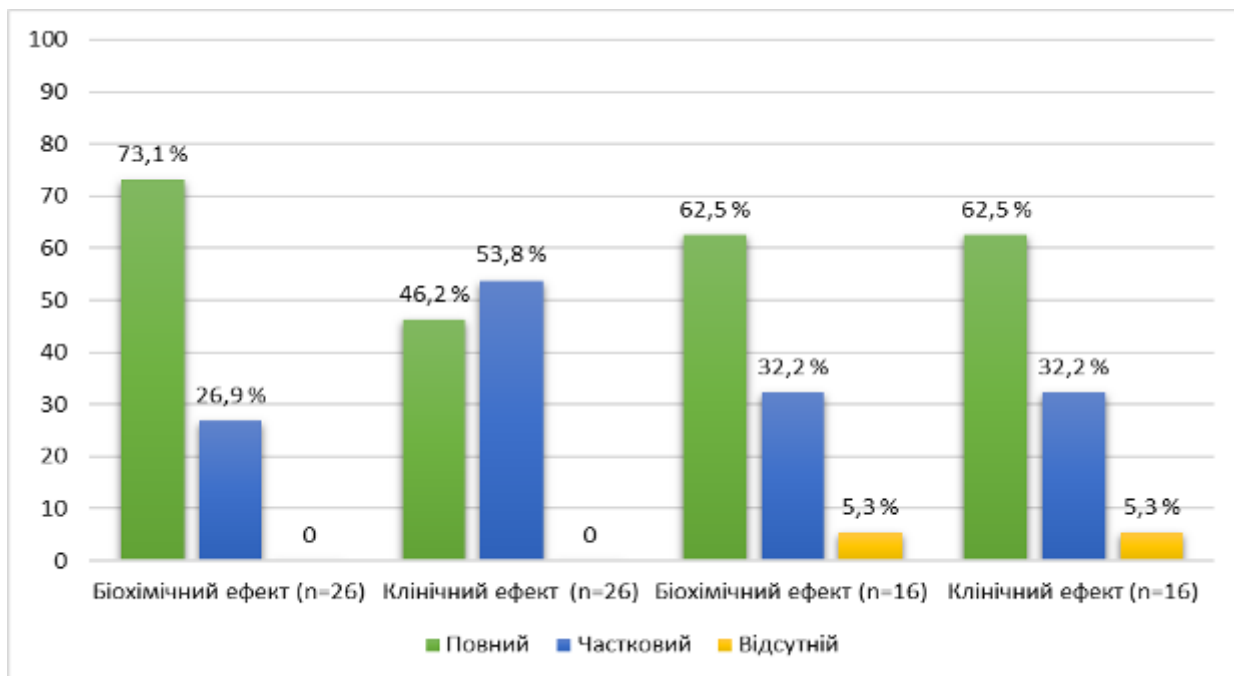


Рисунок 5.7 – Результати хірургічного лікування 1 та 2 групи пацієнтів з ПГА за критеріями PASO

Таким чином, використання диференційованого підходу до вибору методу хірургічного лікування ПГА сприяє повній нормалізації біохімічних показників у 71,42 % пацієнтів та повному клінічному одужанню у 57,14 % пацієнтів.

5.2 Аналіз результатів симптоматичного лікування пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом

Окремо був проведений аналіз ефективності лікування пацієнтів на ПГА 3 групи дослідження. Враховуючи, що на сьогоднішній день немає стандартизованих шкал оцінювання результатів симптоматичного лікування хворих на ПГА, оцінку результатів проведеного лікування проводили з

урахуванням рівня АТ, каліємії та кількістю препаратів, що приймають хворі з метою корекції гіпертензії. Зважаючи на той факт, що патогенетичну основу консервативного лікування пацієнтів на ПГА складає призначення антагоністів альдостерону, визначення концентрації альдостерону не проводили, оскільки отримані дані могли бути некоректно інтерпретовані. Тому особливістю оцінки ефективності лікування в цієї категорії хворих є досягнення оптимального результату корекції артеріального тиску.

Враховуючі дані літератури [200], результати корекції артеріального тиску розцінювали як оптимальний, частковий та незадовільний (табл. 5.8).

Оптимальний результат корекції артеріальної гіпертензії характеризувався рівнем АТ $\leq 135/80$ мм рт.ст, нормокаліємією, відсутністю необхідності вживання антигіпертензивних препаратів інших груп та відсутністю побічних явищ від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Частковий результат корекції артеріальної гіпертензії реєструвався при рівні АТ $> 135/80$ мм рт.ст, гіпо - або гіперкаліємії, додатковому прийомі антигіпертензивних препаратів інших груп та відсутністю побічних явищ від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

При розвитку побічних явищ (поява вогнища затвердіння у молочних залозах, гінекомастія, імпотенція, зниження лібідо, порушення менструального циклу) від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів результат корекції артеріальної гіпертензії розцінювався як незадовільний. Розвиток вищезазначених побічних явищ, не дивлячись на скорегований рівень АТ, суттєво знижував якість життя пацієнтів, що не могло розцінюватися як частковий або оптимальний результат корекції артеріального тиску.

Таблиця 5.8 – Критерії оцінювання результату корекції артеріального тиску у хворих ПГА

Результат корекції артеріального тиску	Критерії оцінювання
Оптимальний	<ol style="list-style-type: none"> 1) рівень АТ \leq 135/80 мм рт.ст; 2) нормокаліємія; 3) відсутність необхідності додаткового вживання антигіпертензивних препаратів інших груп; 4) відсутність побічних явищ від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів
Частковий	<ol style="list-style-type: none"> 1) рівень АТ $>$ 135/80 мм рт.ст; 2) гіпо - або гіперкаліємія; 3) додатковий прийом антигіпертензивних препаратів інших груп з досягненням нормалізації АТ; 4) відсутність побічних явищ від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів
Незадовільний	Розвиток побічних явищ від прийому антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

Згідно визначених критеріїв оцінювання оптимальний результат корекції АТ був досягнутий у 4 (28,5 %) пацієнтів, частковий – у 8 (57,1 %), незадовільний – у 2 (14,4 %) пацієнтів. Побічні явища від консервативної терапії розвилися на тлі постійного вживання спіронолактону в дозі 100 мг/добу. У пацієнтів виникли скарги на відчуття важкості та набухання у молочних залозах. У зв'язку із чим неселективний антагоніст альдостерону спіронолактон був замінений на селективний антагоніст – еплеренон.

Результати лікування пацієнтів з ПГА 3 групи дослідження представлені в нижченаведеній діаграмі (рис. 5.8).

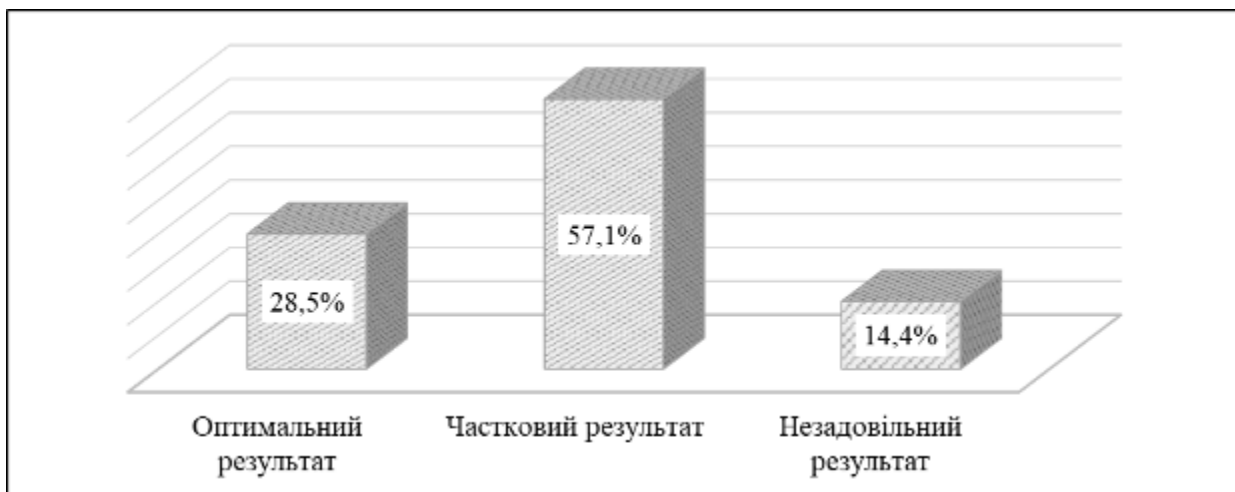


Рисунок 5.8 – Результати лікування 3 групи пацієнтів з ПГА

Таким чином, симптоматична терапія дозволяє досягти оптимального результату корекції АТ тільки у 28,5 % пацієнтів ($p < 0,05$).

5.3 Аналіз результатів лікування первинного гіперальдостеронізму за даними дуплексного сканування ниркових артерій

Ми вважаємо використання дуплексного сканування артерій ниркових артерій доцільним у проведенні оцінки результатів лікування ПГА, адже отримані дані дають можливість більш об'єктизувати ефект лікування у комплексі з показниками АТ та лабораторних маркерів. Контрольне дослідження ниркового кровообігу вивчали щонайменше через 6 місяців після проведеного лікування.

Порівняльний аналіз доплерометричних показників до та після лікування продемонстрував статистично достовірні відмінності між показниками V_{ps} , ТАМХ на рівні стовбуру ниркової артерії, РІ та АсТ на рівні сегментарних артерій та ТАМХ на рівні міжчасткових артерій правої нирки (табл. 5.9). Отримані дані свідчать про нормалізацію вищезазначених показників.

Таблиця 5.9 – Доплерографічні показники гемодинаміки правої нирки у пацієнтів з ПГА (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	До лікування			Після лікування		
		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
Стовбур	Vps, см/с	73,33±27,44			101,44±28,39*		
	Ved, см/с	25,77±6,88			32,22±5,84		
	S/D	2,81±0,54			3,15±0,71		
	PI	1,07±0,21			0,96±0,21		
	RI	0,63±0,07			0,67±0,07		
	AcT, сек	0,11±0,05			0,07±0,02		
	TAMX, см/сек	41,40±11,69			58,18±12,05*		
Сегментарна	Vps, см/с	41,33±15,96	52,44±16,47	46,11±16,41	45,55±13,73	55,77±14,02	47,00±10,35
	Ved, см/с	13,22±4,11	18,33±6,92	15,33±4,41	15,13±5,33	18,89±4,34	16,22±4,17
	S/D	3,20±0,81	3,07±0,37	2,96±0,54	3,15±0,67	2,95±0,52	2,95±0,49
	PI	1,19±0,33	1,18±0,18	1,16±0,30	0,92±0,19*	0,90±0,13*	0,90±0,19*
	RI	0,67±0,07	0,67±0,04	0,66±0,08	0,65±0,05	0,64±0,09	0,65±0,06
	AcT, сек	0,11±0,05	0,10±0,04	0,10±0,04	0,07±0,01*	0,07±0,01*	0,07±0,01
	TAMX, см/сек	22,63±7,08	30,21±9,30	26,22±8,07	26,85±8,30	32,46±6,91	26,68±5,32
Міжчасткова	Vps, см/с	30,55±12,56	31,33±9,64	29,77±11,25	37,77±8,98	33,78±9,03	30,11±6,11
	Ved, см/с	10,22±3,15	12,33±4,12	10,88±4,81	10,88±2,47	13,66±2,73	10,56±4,03
	S/D	2,98±0,54	2,75±0,40	2,88±0,96	2,78±0,51	2,77±0,39	2,90±0,40
	PI	1,07±0,22	0,89±0,37	1,16±0,45	0,89±0,21	0,86±0,09	0,92±0,13
	RI	0,65±0,06	0,64±0,04	0,63±0,10	0,64±0,07	0,63±0,05	0,65±0,05
	AcT, сек	0,11±0,04	0,11±0,05	0,11±0,05	0,07±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01
	TAMX, см/сек	18,12±6,32	18,47±4,60	17,71±6,36	18,87±3,38	23,10±4,77*	16,70±4,37
Примітка. * – статистично достовірна різниця між показниками (p<0,05).							

Статистично достовірно покращились показники TAMX на рівні стовбуру, AcT на рівні сегментарних артерій та Vps, Ved, S/D, PI, TAMX на рівні міжчасткових артерій. Рівень RI міжчасткових артерій після лікування

дещо підвищився ($0,61 \pm 0,06$ проти $0,67 \pm 0,03$), однак залишився у межах референсних значень (табл.5.10).

Таблиця 5.10 – Доплерографічні показники гемодинаміки лівої нирки у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	До лікування			Після лікування		
		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
Стовбур	Vps, см/с	84,77±47,22			100,55±36,11		
	Ved, см/с	26,88±8,47			33,11±7,91		
	S/D	2,93±0,76			2,98±0,63		
	PI	1,13±0,31			0,94±0,23		
	RI	0,64±0,07			0,65±0,06		
	AcT, сек	0,10±0,05			0,08±0,01		
	TAMX, см/сек	40,96±10,54			59,06±17,61*		
Сегментарна	Vps, см/с	44,88±15,26	51,33±18,30	40,88±11,70	50,00±13,56	58,33±14,87	43,11±10,71
	Ved, см/с	16,22±5,95	18,88±5,10	14,22±3,63	16,88±3,88	20,11±3,34	15,33±4,06
	S/D	2,87±0,73	2,68±0,57	2,61±1,00	2,94±0,49	2,90±0,37	2,85±0,50
	PI	1,08±0,21	0,99±0,23	1,13±0,27	0,88±0,13	0,96±0,16	0,92±0,20
	RI	0,64±0,08	0,61±0,07	0,65±0,07	0,65±0,05	0,65±0,04	0,64±0,06
	AcT, сек	0,12±0,05	0,19±0,22	0,10±0,05	0,07±0,01*	0,07±0,02	0,06(±0,05)
	TAMX, см/сек	24,73±6,14	29,88±9,30	22,93±6,44	30,67±7,31	32,00±7,73	24,62±5,97
	Міжчасткова	Vps, см/с	28,77±4,35	32,33±7,59	25,44±6,40	32,44±11,18	37,66±10,24*
Ved, см/с		10,11±3,82	12,33±2,95	8,66±2,17	11,88±3,06	12,33±3,50	10,88±3,51*
S/D		3,11±1,14	2,67±0,45	2,89±0,52	2,56±0,35	3,09±0,36*	2,57(±0,58)
PI		1,17±0,46	0,99±0,20	1,05±0,20	0,89±0,21	0,94±0,13	0,85±0,15*
RI		0,64±0,10	0,61±0,06	0,64±0,06	0,60±0,05	0,67±0,03*	0,63±0,06
AcT, сек		0,11±0,03	0,11±0,05	0,12±0,04	0,07±0,01*	0,07±0,02*	0,06±0,01*
TAMX, см/сек		15,62±2,63	19,21±4,41	14,34±3,09	19,93±5,37	21,53±4,96	17,90±4,17*
Примітка. * – статистично достовірна різниця між показниками ($p<0,05$).							

Окремо нами був проаналізований вплив нормалізації рівня альдостерону у плазмі крові пацієнтів після отриманого лікування. Згідно

отриманих результатів проведеного кореляційного аналізу зниження рівня альдостерону у плазмі крові призвело до підвищення показнику TAMX на рівні стовбуру ниркової артерії ($r = -0,65$; $p < 0,05$), підвищення S/D ($r = -0,75$; $p < 0,05$), RI ($r = -0,85$, $p < 0,05$; $r = -0,65$, $p < 0,05$) та зниження AT на рівні сегментарних артерій ($r = 0,72$; $p < 0,05$), а також підвищення показнику Ved ($r = -0,75$, $p < 0,05$; $r = -0,79$, $p < 0,05$) на рівні міжчасткових артерій (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Кореляційний зв'язок між доплерометричними показниками ниркової гемодинаміки та рівнем альдостеронемії після проведеного лікування (n=21)

Рівень розгалуження ниркової артерії	Показник, одиниці вимірювання	Права нирка			Ліва нирка		
		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
Стовбур	Vps, см/с						
	Ved, см/с						
	S/D						
	PI						
	RI						
	AT, сек						
	TAMX, см/сек						
Сегментарна		Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент	Верхній сегмент	Середній сегмент	Нижній сегмент
	Vps, см/с	-0,08	-0,10	-0,11	-0,02	+0,18	-0,12
	Ved, см/с	+0,01	+0,20	+0,10	+0,01	+0,06	-0,03
	S/D	+0,01	-0,52	+0,03	-0,75*	+0,20	-0,15
	PI	+0,04	-0,12	-0,05	-0,15	+0,12	-0,13
	RI	-0,17	-0,37	-0,22	-0,85*	-0,65*	-0,26
	AT, сек	+0,72*	+0,06	+0,46	+0,35	+0,19	+0,05
	TAMX, см/сек	-0,32	+0,02	+0,04	-0,08	+0,34	-0,13
Міжчасткова	Vps, см/с	-0,06	-0,59	-0,41	-0,26	-0,16	-0,45
	Ved, см/с	+0,15	-0,75*	-0,19	-0,43	-0,32	-0,79*
	S/D	+0,08	+0,40	-0,56	+0,19	+0,50	+0,32
	PI	+0,06	+0,45	-0,35	+0,15	-0,37	+0,42
	RI	-0,21	+0,42	-0,53	+0,14	+0,58	+0,46
	AT, сек	+0,26	+0,23	+0,43	+0,01	+0,39	+0,52
	TAMX, см/сек	-0,01	-0,61	-0,23	-0,43	-0,27	-0,59
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками ($p < 0,05$).							

Також був проведений аналіз кореляційного зв'язку динаміки артеріального тиску та показників внутрішньониркового кровообігу. Так, за отриманими даними зміни САТ не впливали на внутрішньониркову гемодинаміку. Однак зниження ДАТ призвело до зниження RI на рівні сегментарних ниркових артерій ($r = +0,68$; $p < 0,05$), а також підвищення Ved на рівні міжчасткових артерій ($r = -0,72$; $p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані кореляційного аналізу показників дуплексного сканування ниркових артерій вказують на безпосередній вплив рівня альдостеронемії та рівня ДАТ у на стан внутрішньониркової гемодинаміки після проведеного лікування у хворих на ПГА.

5.4 Аналіз результатів лікування первинного гіперальдостеронізму за даними ехокардіографічного дослідження

Контрольна ехокардіографія хворим проводилась у комплексі із вивченням стану внутрішньониркового кровообігу. Повторне дослідження після проведеного лікування здійснювали мінімум у строк шестимісячного інтервалу.

Першим етапом приділили увагу динаміці ехокардіоскопічних показників у хворих на ПГА після отриманого лікування. Характеристика динаміки ехокардіографічних показників у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом на до- та післялікувальному періодах відображена у табл. 5.12.

Судячи з даних, наведених у таблиці 5.10, статистично достовірної різниці ехокардіографічних показників на долікувальному та післялікувальному обстеженні була наявна для показнику КДО ЛШ ($p < 0,05$), але й він коливався в межах референсних показників. Решта ехокардіографічних параметрів після проведеного лікування ПГА в порівнянні не проілюструвала статистично достовірної різниці.

Таблиця 5.12 – Ехокардіографічні показники у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом

Показник, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування
ТМШПд, мм	11,82±2,19	12,05±2,85
ТЗСЛШд, мм	11,59±1,82	12,25±2,11
ММЛШ, г	251,63±82,10	236,93±71,40
ФВ, %	66,26±9,60	65,72±9,46
КСР ЛШ, мм	32,50 (26,00; 35,30)	30,50 (29,50; 31,75)
КДР ЛШ, мм	50,00 (46,00;57,00)	49,00 (42,00; 49,00)
КСО ЛШ, мл	40,28±12,17	37,04±7,49
КДО ЛШ, мл	121,42±20,54	98,70±17,99*
ПД ЛШ, %	11,48±3,89	15,10±2,52
ЦДБВ ЛШ, %	14,61±4,17	17,94±8,02
ЦДАВ ЛШ, %	22,58±11,81	21,90±6,56
СГД ЛШ, %	16,13±3,18	17,73±4,44
Примітка. * – статистично достовірна різниця між показниками (p<0,05).		

Наступним етапом ми дослідили вплив показників АТ на ехокардіографічні показники у хворих після лікування. Отримані результати наведені у таблиці 5.13.

При аналізі кореляційного зв'язку між структурно-функціональними характеристиками серця та рівнем АТ виявлений статистично достовірний середній прямий кореляційний зв'язок між рівнем САТ та КДР ЛШ ($r = +0,69$; $p < 0,05$); статистично достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем САТ та КСО ЛШ ($r = +0,92$; $p < 0,05$); достовірний сильний від'ємний кореляційний зв'язок між САТ та ПД ЛШ ($r = -0,71$; $p < 0,05$).

Таблиця 5.13 – Взаємозв'язок між структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ПГА після лікування та показниками артеріального тиску

Показник, одиниця виміру	САТ, мм.рт.ст.	ДАТ, мм.рт.ст.
ТМЖП, мм	+0,03	-0,06
ТЗСЛШ, мм	+0,08	+0,06
ММЛШ, г	+0,23	+0,02
ФВ, %	-0,27	-0,05
КСР ЛШ, мм	+0,32	+0,32
КДР ЛШ, мм	+0,69	+0,83*
КСО ЛШ, мл	+0,92	+0,73*
КДО ЛШ, мл	+0,51	+0,54
ПД ЛШ, %	-0,71	-0,67*
ЦДБВ ЛШ, %	-0,26	-0,67*
ЦДАВ ЛШ, %	-0,10	-0,14
СГД ЛШ, %	-0,36	-0,61
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками ($p < 0,05$).		

Рівень ДАТ мав сильні прямі статистично достовірні кореляційні зв'язки з показниками КДР ЛШ ($r = +0,83$; $p < 0,05$) та КСО ЛШ ($r = +0,73$; $p < 0,05$), а також достовірні середні від'ємні кореляційні зв'язки з рівнем ПД ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та рівнем ЦДБВ ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Решта ехокардіографічних параметрів не корелювала з рівнем АТ.

Нами проаналізований вплив гормонального фактору, а саме альдостерону, реніну та їх співвідношення, на предмет наявності кореляційного зв'язку цих показників з структурно-функціональними змінами у хворих на ПГА після лікування (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Взаємозв'язок між структурно-функціональними характеристиками серця у хворих на ПГА після лікування та показниками АТ, альдостерону, реніну та АРС

Показник, одиниця виміру	Альдостерон, пг/мл	Ренін, пг/мл	АРС
ТМЖПд, мм	-0,39	+0,22	-0,35
ТЗСЛШд, мм	+0,13	-0,09	+0,19
ММЛШ, г	+0,14	-0,01	+0,26
ФВ, %	-0,12	+0,04	-0,03
КСР ЛШ, мм	+0,40	-0,40	+0,28
КДР ЛШ, мм	+0,02	-0,20	-0,17
КСО ЛШ, мл	-0,46	-0,25	-0,37
КДО ЛШ, мл	-0,05	-0,43	+0,25
ПДБВ ЛШ, %	+0,34	+0,46	+0,14
ЦДБВ ЛШ, %	+0,01	+0,79*	-0,68
ЦДАВ ЛШ, %	+0,26	+0,75	-0,28
СГД ЛШ, %	+0,07	+0,60	-0,71
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок між показниками (p<0,05).			

Як видно у табл. 5.14 тільки ренін мав безпосередній вплив на динаміку ехокардіографічних показників у пацієнтів на післялікувальному етапі. Зокрема встановлений статистично достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем реніну та ЦДБВ ЛШ ($r = +0,79$; $p < 0,05$).

Таким чином в ході проведеного аналізу встановлено, що у хворих на ПГА в динаміці після лікування має місце статистично достовірна різниця показнику КДО ЛШ ($p < 0,05$). Динамічні зміни структурно-функціональних характеристик за даними ехокардіографічного дослідження корелюють із АТ та рівнем реніну. Зокрема САТ впливає на показники КДР ЛШ ($r = +0,69$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($r = +0,92$; $p < 0,05$) та ПД ЛШ ($r = -0,71$; $p < 0,05$), а ДАТ

відображується на позначках КДР ЛШ ($r = +0,83$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($r = +0,73$; $p < 0,05$), ПД ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та ЦДБВ ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Серед гормональних агентів безпосередньо ренін пов'язаний з динамікою рівня ЦДБВ ЛШ ($r = +0,79$; $p < 0,05$).

Таким чином, комплексне лікування пацієнтів з ПГА сприяє нормалізації АТ, біохімічних маркерів (альдостерон, ренін, АРС, калій), демонструє статистично достовірне покращення показників внутрішньониркової гемодинаміки, що пов'язано безпосередньо із рівнем альдостеронемії та ДАТ. Нормалізація рівню АТ та реніну у пацієнтів з ПГА корелює з ехокардіографічними структурно-функціональними характеристиками серця та сприяє їх нормалізації.

Матеріали даного розділу опубліковані у наукових працях [212, 214, 215, 218, 219].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема діагностики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні залишається досі актуальною, адже кількість хворих, що страждає на цю патологію за останніми даними, складає близько 41,2 % дорослого населення [11]. ПГА обумовлює розвиток симптоматичної АГ ендокринного генезу, складаючи до 15 % в загальній структурі гіпертензивної популяції і до 20 % випадків резистентної АГ [19, 207]. В Україні на частку ПГА у структурі хворих на рефрактерну АГ перепадає 1,2 % [15, 208]. Майже 90 % ендокринних гіпертензій становить ПГА [112].

Необхідність вчасної діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів обумовлена й тим, що у хворих на ПГА, у порівнянні з хворими на есенціальну гіпертензію, розвиток інсульту спостерігається в 4 рази частіше, а інфаркту міокарда – майже в 7 разів [32].

Із впровадженням СВКНВ, який дозволяє верифікувати форму ПГА, повстав ряд проблемних питань. Зокрема не визначені чіткі показання для проведення процедури, немає остаточної рекомендацій щодо методики проведення діагностики та порогового рівня ІЛ.

Наукові роботи, присвячені вивченню ниркової гемодинаміки при ПГА, здебільшого приділяють увагу вивченню показника RI, як маркеру ниркового пошкодження [82, 86].

Ще одним питанням, яке потребує доопрацювання є вирішення вибору оптимальної тактики лікування хворих при двобічному ураженні НЗ при ПГА.

Також в літературних джерелах достатньо мало приділяється увага ролі РЕВД НЗ у лікуванні ПГА, не дивлячись на те, що при встановленні визначених показань до застосування, цей метод у певних випадках може бути альтернативою ендоскопічної хірургії. Недостатньо вивчене питання ефективності РЕВД НЗ у порівнянні з ендоскопічними операціями.

Метою дослідження було поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ПГА шляхом розробки діагностичного протоколу та диференційованого підходу до вибору методів лікування.

Для досягнення поставленої мети були намічені наступні завдання:

1. Вдосконалити діагностичний протокол обстеження хворих на ПГА з позиції сучасних уявлень.
2. Дослідити особливості внутрішньониркової гемодинаміки у пацієнтів з ПГА шляхом доплерівського ультразвукового сканування.
3. Розробити диференційований підхід до ендоскопічного та ендovasкулярного хірургічного лікування хворих на ПГА.
4. Вивчити найближчі результати хірургічного лікування хворих на ПГА.
5. Провести аналіз віддалених результатів диференційованого лікування хворих на ПГА.

Дослідження проведене у два етапи. Перший етап роботи передбачав вивчення особливостей клінічних проявів захворювання за даними клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень у пацієнтів з ПГА, а також методи їх лікування. Для реалізації цього етапу виконаний ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні трансплантації та хронічного гемодіалізу з ліжками ендокринної хірургії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) у період з січня 2014 року по серпень 2016 року. Ретроспективну групу дослідження склало 25 (44,6 %) хворих.

Другому етапу дослідження передбачав вивчення впливу гормонального статусу на процес ремоделювання міокарду та стан ниркової гемодинаміки у хворих на ПГА, вдосконалення діагностично-лікувального підходу. У проспективну групу дослідження увійшов 31 (55,4 %) хворий.

Проведене дослідження було моноцентровим, когортним, відкритим, ретропроспективним.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були наступні: вік пацієнта старше 18 років; АТ вище 140/90 мм рт.ст., який констатувався під час трьох вимірювань у різні дні; АГ, резистентна до медикаментозної терапії (включаючи діуретики); поєднання АГ та гіпокаліємії (спонтанної чи діуретик-індукованої); поєднання АГ та інциденталомі однієї або обох НЗ; поєднання артеріальної гіпертензії з обтяженим сімейним анамнезом (ранній розвиток артеріальної гіпертензії або гострі церебро-васкулярні порушення у віці до 40 років); документально завірена добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік пацієнта молодше 18 років; стеноз ниркових артерій; вагітність та період лактації; наявність у хворого хронічних захворювань у стадії декомпенсації; тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, прогресуючий перебіг вірусних гепатитів В та С) та соматичні стани (цироз печінки, ниркова недостатність та захворювання, що обумовлюють термінальний стан хворого – гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарду, онкопатологія, травми, тощо); онкологічні захворювання у анамнезі; небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

Загалом за період з 2014 по 2019 рр. проведений ретропроспективний аналіз діагностики та лікування 56 хворих на ПГА. Серед них 34 (60,7 %) жінки та 22 (39,3 %) чоловіки. Співвідношення пацієнтів за статтю становило 1:1,5. Вік варіював від 21 до 75 років, середній вік $52,2 \pm 13,2$ років. Всі пацієнти були розподілені на три групи: 1 група – 26 (46,4 %) пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування за допомогою ендоскопічних методів (лапароскопічні) (ЛАЕ/ЛРНЗ), серед них 17 (65,4 %) жінок та 9 (34,6 %) чоловіків, середній вік хворих - $51,2 \pm 11,3$ років; 2 група – 16 (28,6 %) пацієнтів, яким проведено ендovasкулярне лікування в обсязі РЕВД НЗ, з них 10 (62,5 %) жінок та 6 (37,5 %) чоловіків, середній вік - $49,5 \pm 19,4$ років; 3 група – 14 (25 %) пацієнтів, що одержували симптоматичне лікування, серед

них 7 (50,0 %) жінок та 7 (50,0 %) чоловіків з середнім віком $57,1 \pm 11,7$ років.

Пацієнти проходили комплексне обстеження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження хворих; лабораторні – загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (загальний білок, альбумін, сечовина, креатинін, глюкоза, тимолова проба, активність аланінової і аспарагінової трансфераз, загальний білірубін і його фракції, активність α -амілази, калій та натрій, фібриноген в плазмі, протромбіновий час з підрахунком протромбінового індексу), імунофлюоресцентні та імуноферментні - для визначення стану гормонального статусу (альдостерон, ренін, АРС, АКТГ, кортизол); інструментальні: Ехо-КГ – для оцінки структурно-функціонального стану серця, ультразвукове доплерівське сканування ниркових артерій – для вивчення стану внутрішньониркової гемодинаміки, КТ – з метою візуалізації органічної патології НЗ, ангіографія з СВКНВ - з метою визначення підтипу ПГА.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакету ліцензійної комп'ютерної програми Statistica 13.0 (StatSoft, USA, JPZ8041382130ARCN10-J) з використанням непараметричних і параметричних критеріїв. Вибір класу статистичних методів (параметричних і непараметричних) залежав від виду розподілу і типу досліджуваної ознаки.

Аналіз відповідності виду розподілу ознаки закону нормального розподілу проводився із застосуванням критеріїв Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса, Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або $Me (Q_{25}; Q_{75})$ (медіана, 25 та 75 перцентіль) залежно від виду розподілу. Параметричні методи (t -критерій Ст'юдента для пов'язаних і незв'язаних груп) застосовували до кількісних ознак, що мають нормальний розподіл. Непараметричні методи (U-критерій Манна-Уїтні для незалежних груп та критерій Вілкоксона для залежних груп) використовували при описі розподілу ознаки, що відрізняється від нормального або у разі опису малих

вибірок. Оцінку міжгрупових відмінностей якісних ознак здійснювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). Кореляційний аналіз застосовували з метою оцінки взаємозв'язків між показниками з розрахунком коефіцієнту кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) та Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

Статистично значимими в нашій роботі вважалися результати при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

В ході проведеного дослідження встановлено, найчастішими скаргами були підвищення артеріального тиску (100 %) та цефалгія (78,5 %). М'язову слабкість та парестезії кінцівок відмічали 42,8 % та 26,7 % відповідно. Ніктурію описували лише 8,9 % пацієнтів. За класифікацією ESC/ESH 2018 року [1], 3 ступінь АГ спостерігалась в 50 % пацієнтів в загальній структурі та переважала у 1 та 2 групах дослідження (53,8 % та 52,9 % відповідно). У 3 групі спостереження переважали пацієнти, що мали 2 ступінь АГ (53,8 %). Постійний перебіг артеріальної гіпертензії мав місце в 37,5 % спостережень, а кризовий - в 62,5 %. Резистентна форма АГ спостерігалась 19,6 % пацієнтів. Ці дані співпадають з даними, Lim S. et al., які зазначають, що частка ПГА у структурі резистентної артеріальної гіпертензії становить від 10 до 30 % [2]. В той час в роботі Clark D. et al. встановлено, що чверть випадків резистентної АГ асоційована з ПГА [22]. Характер розподілу супутньої патології та ожиріння зокрема у групах чоловіків та жінок суттєво не відрізнявся ($\chi^2 = 0,38$, $p > 0,05$ та $\chi^2 = 0,24$, $p > 0,05$).

Статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками у показниках ІМТ, тривалість анамнезу хвороби, розміром утворень НЗ, рівнем АТ, альдостерону, реніну, АРС та калію не виявлено ($p > 0,05$).

Гіпокаліємія, характерна для класичної тріади симптомів захворювання, була наявна в 21,4 % хворих. В 3,6 % спостережень у хворих на фоні гіпокаліємії розвивалися приступи плегії. Ці результати співпадають з дослідженням Funder J. et. al., у якому встановлено, що гіпокаліємія

діагностується від 9 % до 37 % випадків ПГА та її відсутність не повинна виключати діагноз [19].

Між рівнем ІМТ та показниками САТ та ДАТ достовірно статистичного кореляційного зв'язку не встановлено ($p > 0,05$), в той час як між ІМТ та рівнем альдостерону він виявлений ($r = +0,35$; $p < 0,05$). Отриманий кореляційний зв'язок збігається з думкою Truck M. et al. та Ingelsson E. et. al, котрі довели, що втрата ваги стимулює зменшення концентрації рівня альдостерону у плазмі крові [38, 39]. Цю тезу підтверджує у своїй роботі Allison M. et al., котрі в ході дослідження виявили позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією лептину та рівнем альдостерону у плазмі крові [36]. Ранговий кореляційний аналіз не виявив достовірно статистичного зв'язку між тривалістю анамнезу хвороби пацієнтів та показниками АТ ($p > 0,05$). Також тривалість анамнезу хвороби не впливала на рівень концентрації альдостерону та калію у пацієнтів на ПГА ($p > 0,05$). У пацієнтів виявлений кореляційний зв'язок між рівнем альдостерону у плазмі крові та величиною ДАТ ($r = +0,28$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив гормону на гемодинаміку. Щодо впливу концентрації альдостерону на САТ, достовірного кореляційного зв'язку виявлено не було $p > 0,05$.

При візуалізації органічної патології НЗ за допомогою КТ діаметр аденом не перевищував 36,3 мм. Залежність між розміром аденом НЗ та рівнем альдостеронемії не простежена ($p > 0,05$).

СВКНВ здійснений 36 (64,3 %) пацієнтам. Проаналізовані результати КТ та СВКНВ свідчать, що з 36 хворих, котрим виконували СВКНВ, в 10 (27,7 %) дані КТ не співпадали з результатами СВКНВ, серед них в 6 (16,7 %) випадках процес був двобічним. За даними наукових досліджень результати КТ співпадали з даними СВКНВ у хворих на ПГА у 53-54 % спостережень [19]. Розмір аденом у цих пацієнтів за даними КТ варіював від 6 до 30,91 мм, медіана 9,93 (7,00; 26,43) мм.

Показанням до виконання СВКНВ вважали: двобічне ураження НЗ, при якому необхідно визначити сторону латералізації гормональної гіперсекреції;

гіперплазію або аденому однієї НЗ менше 3 см в діаметрі за даними КТ; результати навантажувальних проб, які входять у сумнівний результат та позитивна динаміка пробного лікування пацієнта верошпироном. В наукових колах погляди щодо встановлення показань для проведення СВКНВ різняться. Так Gordon R.D. стверджує, що дослідження слід проводити всім пацієнтам з ПГА [120]. Young W.F. et al. та Tan Y.Y et al. вважають доцільним обходитися без цього методу діагностики у хворих молодше 40 років з однобічною аденомою за даними КТ [121, 122]. Ситкин І.І., Фадєєв В.В. та співавт. наголошують, що однозначною умовою проведення СВКНВ є бажання пацієнта отримати оперативне лікування у разі унілатеральних форм ПГА при попередньо підтверженому лабораторно діагнозі. Саме цю тактику діагностики вчені обґрунтовують тим, що у хворих з однобічною формою ПГА практично завжди є можливість досягти нормалізації АТ та каліємії за допомогою медикаментозного лікування, до того ж у частини хворих з альдостеромами при ураженні органів-мішеней операційний ризик зростає, але саме оперативне лікування не призведе до відмови від консервативного лікування [114].

Ми вважали недоцільним проводити СВКНВ у наступних випадках: маса тіла пацієнта перевищувала 150 кг, що зумовлювало технічну неможливість проведення процедури; однобічна аденома НЗ розміром більше 3 см при інтактній контрлатеральній НЗ за даними КТ та клінічному перебігу захворювання, що супроводжується класичною тріадою ПГА: АГ, нейро-м'язовий та нирковий синдроми; індивідуальна непереносимість йодовмісних препаратів; відмова пацієнта від проходження дослідження та утримання від оперативного лікування. Згідно останнього консенсусу проведення СВКНВ не показане пацієнти віком до 40 років, в яких діагноз ПГА не викликає сумніву, з наявною однобічною локалізацією утворення в НЗ та незмінній контрлатеральній НЗ за даними КТ; пацієнтам, що мають високий ризик операційних ускладнень (важка супутня патологія); пацієнтам з підозрою на

онкологію; пацієнтам з доведеною формою сімейного гіперальдостеронізму (1 або 3 тип) [123, 124].

ІЛ вважали наявним при показнику $\geq 2:1$, що співпадає з думками низки науковців. Порогове значення альдостерон-кортизолового співвідношення, згідно останніх публікацій, варіює від 2:1 до 5:1 [19, 133]. У роботі Almarzoqi M.K. та співавт. визначали рівень латералізації, орієнтуючись на показник альдостерон-кортизолового співвідношення 2:1 [134]. Kashino з співавт. вважають, що про рівень латералізації з боку однієї НЗ слід говорити у випадках, коли показник цього індексу дорівнює або більше 4:1 при використанні методики болюсного стимулювання кортикотропіном [133]. Згідно даних Rossi G. et al. стверджують, що при використанні нестимульованого СВКНВ рівень ІЛ повинен бути щонайменше 2:1. Також у своїй роботі дослідники вказують, що немає достовірно статистичної залежності між результатами лікування після ЛАЕ та коефіцієнтом ІЛ, якщо рівень останнього не менше 2 [124].

Одній (2,7 %) пацієнтці з двобічною вузликовою гіперплазією НЗ виконати процедуру не вдалося за рахунок технічної неможливості провести катетеризацію центральної вени правої НЗ. В одному випадку (2,7 %) під час проведення процедури виникли труднощі із катетеризацією центральної вени лівої НЗ, тому для дослідження була відібрана проба крові із лівої ниркової вени. Отримані результати можна порівняти з результатами літературних джерел, згідно яких відсоток невдалої катетеризації центральної вени правої НЗ варіює від 4 до 10 % [19].

При проведенні процедури вивчалась судинна архітектоника НЗ шляхом проведення флебографії НЗ. Флебографію здійснювали з метою верифікації венозних колатералей між венами НЗ та дистальними гілками діафрагмальних вен. Отримані дані у сукупності із результатами СВКНВ аналізували при прийнятті рішення щодо тактики лікування пацієнта (Патент України на корисну модель №116969 від 12.06.2017).

При вивченні структурно-функціональних характеристик серцевого м'язу встановлено що, гіпертрофія ЛШ супроводжувала збільшення його маси, що узгоджується з науковими даними. В пацієнтів з ПГА збільшення маси лівого шлуночка відбувається за рахунок як збільшення розмірів ЛШ так і потовщення стінки міокарду, на відміну від пацієнтів з іншими формами артеріальної гіпертензії. Також у цих пацієнтів можливе збільшення маси лівого шлуночка навіть за відсутності його гіпертрофії останнього [56, 58, 209].

У роботі спостерігали відхилення поздовжньої, циркулярної та глобальної деформацій міокарду ЛШ при нормативних значеннях ФВ у чоловіків, хворих на ПГА.

Кореляційного зв'язку між рівнем альдостеронемії та ехокардіографічними показниками в наших пацієнтів виявлено не було, однак спостерігалась кореляція з рівнем АРС. Так у хворих на ПГА був встановлений достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили рівня ПДБВ ЛШ з показником АРС ($r = -0,68$; $p < 0,05$), що дає можливість припустити вплив цього фактору у процесах ремоделювання міокарду.

Виявлені нами кореляційні зв'язки між показниками САТ та ПДБВ ЛШ ($r = -0,80$; $p < 0,05$), ДАТ та ЦДБВ ЛШ ($r = -0,56$; $p < 0,05$) дозволяють припустити той факт, що у хворих на ПГА гіпертрофії міокарду ЛШ передуює зменшення показника не тільки поздовжньої, але й циркулярної деформації. Никифоров В.С. та співавт. у своїй роботі дійшли висновку, що пацієнтів з гіпертонічною хворобою зниження поздовжнього стрейну ЛШ передуює зниженню ФВ [73].

У пацієнтів на ПГА розмір гормонально-активної аденоми може слугувати прогностичним маркером зниження показника ФВ, про що свідчить отриманий нами кореляційний зв'язок ($r = -0,35$; $p < 0,05$).

Дослідження внутрішньониркової гемодинаміки у хворих на ПГА продемонструвало, що на стан ренального кровообігу має вплив ДАТ, про що свідчать отримані нами статистично достовірний від'ємний кореляційний

зв'язок середньої сили між ДАТ та V_{ps} на рівні міждольових артерій ($r = -0,55$; $p < 0,05$).

В ході дослідження встановлено, що концентрація альдостерону впливає не тільки на показник індексу резистентності, на котрий наголошували результати наукових джерел останніх років [82, 86, 87]. Зокрема встановлена від'ємна статистично достовірною кореляція середньої сили концентрації альдостерону з показником RI на рівні стовбура ниркової артерії ($r = -0,47$; $p < 0,05$); достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили з S/D ($r = -0,49$; $p < 0,05$) та достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили рівня з ТАМХ на рівні міждольової артерії ($r = +0,69$; $p < 0,05$).

На відміну від альдостерону, рівень АРС не корелював з доплерометричними показниками внутрішньониркової гемодинаміки ($p > 0,05$).

Також особливою відмінністю був той факт, що на долікувальному етапі у пацієнтів з АПА зафіксований статистично достовірний знижений показник АсТ у порівнянні за пацієнтами з гіперплазією або мікроаденомами НЗ на рівні сегментарних ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$) та міждольових ($0,12 \pm 0,04$ проти $0,08 \pm 0,02$ с; $p < 0,05$), що свідчить про більший вплив альдостерон продукуючих аденом у порівнянні з гіперплазією або мікроаденомами на внутрішньониркову гемодинаміку у пацієнтів з ПГА. Розподіл підвищення RI в ниркових артеріях не відрізнявся в залежності від статті хворих ($\chi^2 = 0,19$; $p > 0,05$), такої залежності не було й при вивченні частоти зниження швидкісних характеристик кровообігу у ниркових артеріях ($\chi^2 = 0,44$; $p > 0,05$). Одержані дані доповнюють результати дослідження Wu V.C et. al., які довели, що у хворих з АПА значно вищий RI на долікувальному етапі у порівнянні з пацієнтами на есенціальну гіпертензію [87].

Вибір методу лікування пацієнтів здійснювався з урахуванням показань та протипоказань до певного виду лікування.

Показанням до виконання оперативного або рентгеноендоваскулярного лікування хворих вважали наявність ІЛ, за даним СВКНВ, на рівні 2:1 і більше та відсутність судинних венозних колатералей НЗ. Якщо ІЛ був нижче вказаного показника, то результат розцінювали як ІГА та надавали перевагу консервативній терапії з використанням антагоністів альдостерона (верошпирон, еплеренон) з обов'язковим контролем рівня концентрації калію.

Загалом хірургічне лікування за допомогою ендоскопічних методів отримало 26 (46,4 %) пацієнта на ПГА, серед них ЛАЕ – 21 (50 %), ЛРНЗ – 5 (11,9 %). Ми поділяємо думку М.Ю. Ничитайло та співавт. щодо протипоказання до виконання резекції наднирникової залози при доброякісному новоутворенні, а саме, таким протипоказанням є мультицентричність ураження тканини залози [180].

У групі дослідження конверсій, інтраопераційних ускладнень, летальних випадків не було. Серед ранніх післяопераційних ускладнень у 3 (11,5 %) хворих спостерігалась серома післяопераційної рани. За даними літератури частота ускладнень ЛАЕ становить майже 11 %, а летальність не більше 1 % [167, 168].

Показанням до виконання ендоскопічного оперативного лікування хворих на ПГА вважали наявну АГ у поєднанні з наступними варіантами: однобічна аденома НЗ з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону (підвищений рівень альдостерону та/або АРС ≥ 20 та позитивний результат одного з навантажувального тесту та ІЛ від 2:1 у разі виконання СВКНВ); двобічні аденоми НЗ з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону при наявному ІЛ, за даним СВКНВ, на рівні 2:1 і більше (однобічна гіперсекреція); Однобічна мікроаденома НЗ розміром до 1 см з доведеною гормональною гіперсекрецією альдостерону та наявними вираженими судинними венозними колатераліями (від 1 та більше) НЗ, за даними флебографії; рецидив захворювання після проведеної РЕВД НЗ при інтактній контралатеральній НЗ, за даними контрольної КТ.

Ендоваскулярне лікування ПГА було здійснено 16 (28,6 %) пацієнтам, серед них 10 (62,5 %) жінок та 6 (37,5 %) чоловіків. Показанням до виконання РЕВД НЗ вважали однобічну гіперпродукцію НЗ при наявній гіперплазії (мікроаденоми) до 1 см в діаметрі, за даними КТ, та при відсутності виражених додаткових судинних венозних колатералей (від 1 та більше) НЗ. При ПГА рутинно цей метод лікування використовувати вважаємо недоцільним у зв'язку з тим, що ефект від лікування тимчасовий, що ілюструється рецидивом ПГА, підвищенням позначок АТ. В нашій практиці ми застосовуємо РЕДН при ПГА з метою зниження дозировок препаратів антагоністів альдостерону, які будуть приймати хворі у подальшому лікуванні. Час проведення РЕВД НЗ дорівнював $36,6 \pm 6,0$ хвилин. Отримані нами результати не перевищують дані наукових джерел, згідно яким середній час виконання РЕВД НЗ становить $65 \pm 10,5$ хв [199]. Основними ускладненнями РЕВД НЗ є кровотеча, ретроперітонеальна гематома, виражений больовий синдром, гіпертонічний криз, панкреатит [197-199]. Наш досвід лікування пацієнтів з ПГА продемонстрував у хворих в ранньому післяопераційному періоді наявність болю у поперековій ділянці після РЕВД НЗ.

В ході дослідження нами був розроблений та запроваджений новий алгоритм способу вибору тактики лікування ПГА (Патент України на корисну модель № 116969 від 12.06.2017 р.). Суть алгоритму полягає в тому, що під час виконання пацієнтам СВКНВ додатково виконують флебографію НЗ, що забезпечує візуалізацію можливо наявних колатералей. У випадку, якщо ІЛ, за даними СВКНВ, складає $\geq 3:1$ та при відсутності судинних колатералей НЗ у лікуванні здійснюють вибір на користь ендоваскулярного хірургічного лікування (РЕВД НЗ). При ІЛ $\geq 3:1$ та наявними вираженими судинними колатераліями виконують ендоскопічне оперативне лікування (ЛАЕ). Консервативне лікування з приводу ПГА загалом отримало 14 (24,6 %) хворих. У консервативному лікуванні хворих надавали перевагу антагоністам альдостерону. Показанням до призначення консервативної

терапії вважали: двобічну гормональну гіперсекрецію НЗ з ІЛ \leq 2:1 при ПГА (гіпераплазії НЗ) або аденомах НЗ; однобічну гормональну гіперсекрецію з ІЛ \geq 2:1 при відмові пацієнта від оперативного лікування.

Диференційована тактика вибору методу лікування здійснювалась у пацієнтів із двобічним ураженням НЗ. Серед 17 (30,4 %) пацієнтів ендоскопічне оперативне лікування здійснили 6 (35,3 %) пацієнтам, ендovasкулярне оперативне лікування (РЕВД НЗ) – 5 (29,4 %) пацієнтам. Решті хворих, 6 пацієнтів (35,3 %), призначили консервативну терапію.

Повторне обстеження пацієнтів після проведеного лікування здійснювали на 6 та 12 місяць. Середній строк спостереження за пацієнтами склав 1,5 (1,0; 3,0) роки. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування ПГА проводився через 12 місяців після лікування.

Патогістологічне дослідження препаратів виявило, що у 96,2 % спостережень аденоми надниркових залоз були представлені світлоклітиним типом і тільки у 3,8 % - змішаним.

В одному випадку (1,7 %) у пацієнтки після проведеної ЛРНЗ зафіксований рецидив росту аденоми НЗ, згідно даних контрольної КТ. Контрлатеральна НЗ при цьому залишалась інтактною. Виникнення рецидиву відбулось у дворічний термін після операції. Подальший аналіз показників біохімічних маркерів вказав на відсутність гормональної активності рецидивної аденоми. Літературними джерелами повідомляється про підвищення рівня альдостерону у пацієнтів після резекції НЗ з приводу АПА до 10% спостережень [185, 189].

У віддаленому післяопераційному періоді спостерігалось у пацієнтів статистично достовірне зниження показників САТ ($p < 0,05$), ДАД ($p < 0,05$), альдостерону ($p < 0,05$), реніну ($p < 0,05$), АРС ($p < 0,05$) і підвищення рівня каліємії ($p < 0,05$). Отримані результати співпадають з результатами інших авторів, які вивчали віддаленні результати хірургічного лікування ПГА [19, 173, 193, 194].

При порівнянні результатів хірургічного лікування між пацієнтами жіночої та чоловічої статі не встановлено статистично достовірної різниці між показниками АТ й біохімічних маркерів ($p > 0,05$).

Дані спостережень свідчать, що у 2 (12,5 %) пацієнтів після проведеної РЕВД НЗ на контрольних КТ-сканах мало місце розростання тканини контралатеральної НЗ, яка під час лікування була інтактною. В обох випадках нодулярна гіперплазія розвинулась впродовж 2 років після лікування. Однак подальша клініко-лабораторна діагностика не виявила їх гормональну активність.

Аналіз результатів хірургічного лікування хворих на ПГА згідно стандартних критеріїв оцінювання виявив, що в більшості спостережень досягнутий повний результат – 53,8 % в 1 групі та 50 % у 2 групі, а частковий – у 46,2 % та 47,3 % відповідно. Однак у 2 групі пацієнтів після проведеної РЕВД НЗ мала місце і відсутність ефекту, показник якої склав 5,3 %. Отримані дані свідчать про доцільність застосування ендovasкулярних методів лікування ПГА при встановленні чітких показань до їх використання.

Порівняльна характеристика результатів хірургічного лікування за критеріями PASO у пацієнтів з ПГА 1 та 2 групи дослідження продемонструвала, що для 1 групи пацієнтів був характерний вищий показник повного біохімічного результату у порівнянні із 2 групою пацієнтів (73,1 % проти 62,5 % відповідно). Повний клінічний ефект хірургічного лікування у другій групі пацієнтів цей результат був вищим (58,8 %) ніж в першій групі (46,2 %), а частковий біохімічний ефект коливався у обох групах дослідження майже на одному рівні (26,9 % та 32,2 % відповідно). Однак рівень часткового клінічного ефекту був вищим в 1 групі пацієнтів (53,8 % проти 32,2 %). Також у 1 групі спостереження не зафіксована відсутність результату хірургічного лікування, на відміну від 2 групи, в котрій цей показник сягнув 5,3 %. Отримані дані схожі з даними багатоцентрових досліджень результатів лікування 705 пацієнтів з ПГА оприлюднених у 2017 році, згідно яких в 94 % (83-100 %) досягнуто повне

біохімічне одужання, повне клінічне – в 37 % (17-62 %) спостережень, часткове біохімічне одужання – в 4 % (0-15 %), часткове клінічне – в 47 % (35-66 %), а відсутність біохімічного одужання у середньому склала 2 % (0-5%), а клінічного – 16 % (0-32 %) [191, 192]. Згідно даних, опублікованих у 2019 році, аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів з ПГА виявив, що повний клінічний ефект мав місце в 30 %, частковий – 48 %, а відсутній – в 22 % спостережень [210]. Статистично достовірної різниці між результатами клінічного ($p > 0,05$) та біохімічного ($p > 0,05$) результату хірургічного лікування між двома групами дослідження не встановлено, що свідчить про доцільність використання у хірургічному лікуванні РЕВД НЗ на рівні з ендоскопічними методами лікування.

Аналіз результату корекції АТ у групі консервативного лікування пацієнтів показав, що оптимальний результат корекції був досягнутий у 4 (28,5 %) пацієнтів, частковий – у 8 (57,1 %), незадовільний – у 2 (14,4 %) пацієнтів. Побічні явища від консервативної терапії розвилися на тлі постійного вживання спіронолактону в дозі 100 мг/добу. У пацієнтів виникли скарги на відчуття важкості та набухання у молочних залозах. Згідно літературних джерел, при регулярному прийомі препарату у дозі менше 50мг на добу гінекомастія у чоловіків спостерігається у 6,9 % спостереженнях, при збільшенні дози до 150 мг на добу – у 52 % пацієнтів [19, 97, 102]. Ризик розвитку фібриляції передсердь у пацієнтів, що отримують терапію антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, у порівнянні з пацієнтами, яким виконане оперативне втручання, значно вищий. У порівнянні з пацієнтами з артеріальною гіпертензією, постійне вживання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів хворими при ПГА призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень майже у 2 рази частіше. Пацієнти, котрі перенесли адреналектомію, у віддаленому післяопераційному періоді потребують меншої кількості антигіпертензивних препаратів або повної відмови від їх вживання, у зв'язку з повним регресом артеріальної гіпертензії, що зумовлює кращу якість життя [200].

Порівняльний аналіз доплерометричних показників до та після лікування продемонстрував статистично достовірні відмінності між показниками Vps, TAMX на рівні стовбуру ниркової артерії, RI та AcT на рівні сегментарних артерій та TAMX на рівні міждольових артерій ($p < 0,05$). За даними Sechi et al. у пацієнтів спостерігалось підвищення показника RI у порівнянні з початковим рівнем. Зростання позначок RI спостерігається у середньому через рік після лікування [51]. В той же час у своїй роботі Wu V.C. et al. наголошують на те, що RI у хворих на ПГА, які мають АПА, значно вищий до лікування, на відміну від пацієнтів, які страждають на есенціальну гіпертензію. Результати вивчення показника RI після лікування проілюстрували значне зниження показника у групі хворих на ПГА, які пройшли хірургічне лікування шляхом виконання адреналектомії, у порівнянні із пацієнтами, що приймали спіронолактон та контрольною групою навіть при аналогічному рівні АТ [87]. Дані, отримані нами, свідчать про підвищення показника RI у межах референсних позначок.

Згідно отриманих результатів проведеного кореляційного аналізу зниження рівня альдостерону у плазмі крові призвело до підвищення показнику TAMX на рівні стовбуру ниркової артерії ($r = -0,65$; $p < 0,05$), підвищення S/D ($r = -0,75$; $p < 0,05$), RI ($r = -0,85$; $p < 0,05$; $r = -0,65$; $p < 0,05$) та зниження AcT на рівні сегментарних артерій ($r = +0,72$; $p < 0,05$), а також підвищення показнику Ved ($r = -0,75$; $p < 0,05$; $r = -0,79$, $p < 0,05$) на рівні міждольових артерій. Зміни САТ не впливали на внутрішньониркову гемодинаміку. Однак зниження ДАТ призвело до зниження RI на рівні сегментарних ниркових артерій ($r = +0,68$; $p < 0,05$), а також підвищення Ved на рівні міждольових артерій ($r = -0,72$; $p < 0,05$). Таким чином отримані дані кореляційного аналізу показників дуплексного сканування ниркових артерій вказують на безпосередній вплив рівня альдостеронемії та рівня ДАТ на стан внутрішньониркової гемодинаміки після проведеного лікування у хворих на ПГА.

В ході проведеного аналізу контрольного ехокардіографічного дослідження встановлено, що у хворих на ПГА в динаміці після лікування має місце статистично достовірна різниця показнику КДО ЛШ ($p < 0,05$). Динамічні зміни структурно-функціональних характеристик за даними ехокардіографічного дослідження корелюють із АТ та рівнем реніну. Зокрема САТ впливає на показники КДР ЛШ ($r = +0,69$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($r = +0,92$; $p < 0,05$) та ПД ЛШ ($r = -0,71$; $p < 0,05$), а ДАТ відображується на позначках КДР ЛШ ($r = +0,83$; $p < 0,05$), КСО ЛШ ($r = +0,73$; $p < 0,05$), ПД ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та ЦДБВ ЛШ ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Серед гормональних агентів безпосередньо ренін пов'язаний з динамікою рівня ЦДБВ ЛШ ($r = +0,79$; $p < 0,05$).

Таким чином вдосконалений діагностичний протокол та розроблений диференційований підхід до лікувальної тактики хворих на ПГА дозволяє досягти ефективності лікування у більшості спостережень, що підтверджується не лише загальноприйнятими критеріями оцінювання лікування, але й об'єктивними візуалізаційними інструментальними методами дослідження, зокрема Ехо-КГ та дуплексним скануванням ниркових артерій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлені теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ПГА шляхом розробки діагностичного протоколу та диференційованого підходу до вибору методів лікування ПГА.

1. Протокол діагностики первинного гіперальдостеронізму слід доповнити селективним відбором крові з надниркових вен з використанням флебографії для виявлення наявних колатералей та оцінки венозного дренажу надниркових залоз. Для оцінки стану, а також вивчення динаміки змін внутрішньониркової гемодинаміки та структурно-функціональних характеристик серця після проведеного лікування, необхідно проводити дуплексне сканування ниркового кровообігу та спекл-трекінг ехокардіографію ($p < 0,05$).

2. У 76,2 % пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом відмічалось порушення внутрішньониркової гемодинаміки, яке корелювало з рівнем альдостеронемії та ДАТ, що демонструється змінами показників PI, RI, S/D та ТАМХ ($p < 0,05$). АПА, у порівнянні з гіперплазією та мікроаденомами НЗ, мають більший вплив на стан внутрішньониркової гемодинаміки на рівні сегментарних ($p < 0,05$) та міждольових ($p < 0,05$) артерій.

3. Розроблений диференційований підхід до вибору методу хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму на основі локалізації ураження, розмірів утворення, індексу латералізації (від 2:1 та більше згідно даних СВКНВ), та наявності венозних колатералей надниркових залоз.

4. Аналіз найближчих результатів хірургічного лікування показав, що 11,5 % пацієнтів мали розвиток післяопераційних ускладнень (серома), які не потребували повторного хірургічного втручання; 38,1 % пацієнтів потребували медикаментозної корекції АТ з подальшою її відміною.

5. Використання диференційованого підходу до вибору методу хірургічного лікування ПГА сприяє повній нормалізації біохімічних показників у 71,4 % пацієнтів та повному клінічному одужанню у 57,1 % пацієнтів, в той час як симптоматична терапія дозволяє досягти оптимального результату корекції АТ тільки у 28,5 % пацієнтів ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою об'єктивізації змін стану внутрішньониркової гемодинаміки та процесу ремоделювання міокарду, пов'язаних у хворих на ПГА з підвищенням концентрації альдостерону та рівнем артеріального тиску, доцільно включення до переліку обов'язкових методів дослідження проведення дуплексного сканування ниркових артерій та ехокардіографії з векторним аналізом.

2. В діагностиці ПГА можливо утриматися від проведення СВКНВ при наявності у пацієнта однобічної гормонально-активної аденоми НЗ (підвищений рівень альдостерону та/або АРС ≥ 20 та позитивний результат одного з навантажувальних тестів) розміром більше 3 см при інтактній контралатеральній НЗ за даними КТ.

3. У виборі тактики хірургічного лікування у хворих з ПГА доцільно керуватися розміром утворення НЗ, ІЛ (від 2:1 та більше згідно даних СВКНВ), та наявністю судинних венозних колатералей враженої НЗ (за даними флебографії НЗ). Показанням до виконання РЕВД НЗ є однобічна гормональна гіперсекреція при наявній гіперплазії або мікроаденомі НЗ до 1 см в діаметрі за даними КТ та відсутніми венозними колатераліями за даними флебографії НЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams et al. *J. Hypertens.* 2018. Oct, Vol. 36, № 10. P. 1953-2041.
2. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim et al. *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 2224-2260.
3. Беловол А. Н., Князькова И. И. Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии. *Кардіоневрологія.* 2014. Т. 7-8, № 183-184. С. 98 – 106.
4. Кондрашин С. А., Ветшев С. П., Полушин Г. В. Артериальная гипертензия надпочечникового генеза: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2007. Т. 2, № 1. С. 54–60.
5. Щекатурова Л. В. Спектр клініко-патогенетичних варіантів первинного гіперальдостеронізму. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2015. № 2. С. 132-137.
6. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass / N. Unger et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Apr., Vol. 150, № 4. P. 517-523.
7. Halperin F., Dluhy R. G. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011. Jun, Vol. 40, № 2. P. 333-341.
8. Montori V. M., Young W. F. Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary

aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002. Sep., Vol. 31, № 3. P. 619-632.

9. Rossi G. P. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006. Sep., Vol. 20, № 3. P. 385-400.

10. Schwartz G. L., Turner S. T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* 2005. Feb., Vol. 51, № 2. P. 386-394.

11. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.) / А. В. Іпатов та ін. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21, № 2. С. 197-202.

12. Черенько С. М., Щекатурова Л. В., Товкай О. А. Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2015. № 4. С. 73-79.

13. Клиническая эндокринология: руководство / ред. Н. Т. Старкова. Изд. 3-е. СПб. : Питер, 2002. 576 с.

14. Хирургическая эндокринология / ред. А. П. Калинин, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. СПб. : Питер, 2004. 960 с.

15. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии (обзор литературы) / Н. Ватутин и др. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2014. Т. 20, № 1. С. 43-51.

16. Young WF Jr. Primary aldosteronism: management issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2002. Sep., № 970. P. 61-76.

17. Rossi G. P. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Curr Hypertens Rep.* 2004. Feb., Vol. 6, № 1. P. 1-4.

18. Dutta R. K., Söderkvist P., Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer.* 2016. Oct., Vol. 23, № 10. P. R437-454.

19. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J. W. Funder et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, № 5. P. 1889–1916.

20. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G. P. Rossi et al. *J Am Coll Cardiol.* 2006. Dec. 5, Vol. 48, № 11. P. 2293-2300.

21. Resistant hypertension and aldosterone: an update / D. Clark et al. *Can. J. Cardiol.* 2012. Vol. 3, № 28. P. 318-325.

22. Primary aldosteronism and hypertensive disease / L. Mosso et al. *Hypertension.* 2003. Aug., Vol. 42, № 2. P. 161-165.

23. Рибаків С. Й., Шідловський В. О., Шідловський О. В. Гіперальдостеронізм – поширеність та де його шукати. *Вісник наукових досліджень.* 2017. № 1. С. 5-10.

24. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study / S. C. Käyser et al. *Br J Gen Pract.* 2018. Feb., Vol. 68, № 667. P. e114-e122.

25. Progress in primary aldosteronism: present challenges and perspectives / C. E. Gomez-Sanchez et al. *Horm Metab Res.* 2010. Vol. 42, № 6. P. 374-381.

26. Conn J. W. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955. № 45. P. 3–7.

27. Conn J. W., Knopf R. F., Nesbit R. M. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964. Vol. 107. P. 159–172.

28. Normokalemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable “essential” hypertension / J. W. Conn et al. *JAMA.* 1965. Vol. 193. P. 200–206.

29. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism : A systematic review and meta - analysis / S. Wu et al. *Clinical Endocrinology.* 2019. Vol. 90. P. 641–648.

30. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment / C. Catena et al. *Arch Intern Med*. 2008. Jan 14, Vol. 168, № 1. P. 80-85.
31. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism / J. Rosa et al. *Physiol Res*. 2012. Vol. 61, № 5. P. 461-468.
32. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism / P. Milliez et al. *J Am Coll Cardiol*. 2005. Apr 19, Vol. 45, № 8. P. 1243-1248.
33. Luther J. M. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction. *Curr Op in Nephrol Hypertens*. 2016. Jan, Vol. 25, № 1. P. 16-21.
34. Goodfriend T. L., Egan B. M., Kelley D. E. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999. Vol. 60. P. 401-405.
35. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors / M. Ehrhart-Bornstein et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol. 100. P. 14211-14216.
36. The associations of adipokines with selected markers of the renin-angiotensinogen-aldosterone system: The multi-ethnic study of atherosclerosis / M. A. Allison et al. *J Hum Hypertens*. 2015. Vol. 29. P. 127-133.
37. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis / A. C. Huby et al. *Circulation*. 2015. Vol. 132, № 22. P. 2134-2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362633> (дата звернення: 15.12.2016).
38. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: The framingham offspring study / E. Ingelsson et al. *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 984-992.
39. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients / M. L. Tuck et al. *N Engl J Med*. 1981. Vol. 304. P. 930-933.

40. Aldosterone deficiency and mineralocorticoid receptor antagonism prevent angiotensin ii-induced cardiac, renal, and vascular injury / J. M. Luther et al. *Kidney Int.* 2012. Vol. 82. P. 643–651.

41. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt / W. B. Lea et al. *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. P. 936–944.

42. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin ii-induced organ damage / A. Fiebeler et al. *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3087–3094.

43. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin ii/salt-induced vascular inflammation in the rat heart / R. Rocha et al. *Endocrinology.* 2002. Vol. 143. P. 4828–4836.

44. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism / A. Prejbisz et al. *Horm Metab Res.* 2015. Dec, Vol. 47, № 13. P. 973-980.

45. Stowasser M., Gordon R. D. Primary aldosteronism: changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney. *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96. P. 1327–1384.

46. Changes in extracellular matrix in subcutaneous small resistance arteries of patients with primary aldosteronism / D. Rizzoni et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91. P. 2638–2642.

47. Retinal Arteriolar Structure in Patients with Primary Aldosteronism / M. Gosk-Przybylek et al. *J Hypertens.* 2015. Vol. 33 (Suppl 1). P. e103.

48. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence / J. Jr. Widimsky et al. *Kidney Blood Press Res.* 2012. Vol. 35. P. 529–533.

49. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension / S. Taddei et al. *Hypertension.* 1993. Vol. 21. P. 929–933.

50. Effect of aldosterone-producing adenoma on endothelial function and Rho-associated kinase activity in patients with primary aldosteronism / T. Matsumoto et al. *Hypertension.* 2015. Vol. 65. P. 841–848.

51. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension / M. L. Muiesan et al. *J Hypertens*. 2002. Vol. 20. P. 1439–1444.

52. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension / R. Holaj et al. *J Hypertens*. 2007. Vol. 25. P. 1451–1457.

53. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness / R. Holaj et al. *J Hypertens*. 2015. Vol. 33. P. 874–882.

54. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima - media thickness and endothelial dysfunction / A. Demirkiran et al. *J Clin Hypertens*. 2019. Vol. 21. P. 932–941.

55. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice / V. G. DeMarco et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. P. 99–107.

56. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling / C. Catena et al. *Horm Metab Res*. 2015. Dec, Vol. 47, № 13. P. 981-986.

57. Preequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart / M. Lombes et al. *Circulation*. 1995. Vol. 92. P. 175–182.

58. Left heart morphology and function in primary aldosteronism / A. Milan et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012. Vol. 19. P. 11–17.

59. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism / M. L. Muiesan et al. *Hypertension*. 2008. Vol. 52. P. 529–534.

60. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension / T. Indra et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012. Vol. 13. P. 426–434.

61. Cardiac dimensions are largely determined by dietary salt in patients with primary aldosteronism: results of a case-control study / E. Pimenta et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96. P. 2813–2820.

62. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension / M. Choi et al. *Science*. 2011. Vol. 331. P. 768–772.

63. KCNJ5 gene somatic mutations affect cardiac remodelling but do not preclude cure of high blood pressure and regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism / G. P. Rossi et al. *J Hypertens*. 2014. Jul, Vol. 32, № 7. P. 1514-1521; discussion 1522.

64. Cardiac Dysfunction in Association with Increased Inflammatory Markers in Primary Aldosteronism / J. S. Lim et al. *Endocrinology and Metabolism*. 2016. Vol. 31, № 4. P. 567-576.

65. From aldosteronism to oxidative stress: the role of excessive intracellular calcium accumulation / A. A. Zia et al. *Hypertens Res*. 2010. Nov, Vol. 33, № 11. P. 1091-1101.

66. Plasma aldosterone and its relationship with left ventricular mass in hypertensive patients with early-stage chronic kidney disease / G. Mulè et al. *Hypertens Res*. 2015. Vol. 38. P. 276–283.

67. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study / K. Gaddam et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 55. P. 1137–1142.

68. Adrenalectomy is comparable with medical treatment for reduction of left ventricular mass in primary aldosteronism: meta-analysis of long-term studies / L. Marzano et al. *Am J Hypertens*. 2015. Vol. 28. P. 312–318.

69. Reversal of myocardial fibrosis in patients with unilateral hyperaldosteronism receiving adrenalectomy / Y. H. Lin et al. *Surgery*. 2011. Vol. 150. P. 526–533.

70. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism / Y. H. Lin et al. *J Hypertens*. 2012. Vol. 30. P. 1606–1613.

71. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism / C. Catena et al. *Hypertension*. 2007. Nov, Vol. 50, № 5. P. 911-918.

72. Диагностические аспекты спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы) / С. С. Боев и др. *Здравоохранение Чувашии*. 2013. Т. 4, № 36. URL: http://journal.giduv.com/numbers/2013/4/diagnosticheskie_aspekty (дата звернения: 15.01.2017).

73. Никифоров В. С., Никищенкова Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017. Т. 13, № 2. С. 248-255. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>.

74. Никифоров В. С., Марсальская О. А., Новиков В. И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб. : КультИнформПресс, 2015. 28 с.

75. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension / A. Prejbisz et al. *Endokrynol Pol*. 2013. Vol. 64, № 5. P. 363-367.

76. PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study / G. P. Rossi et al. *Hypertension*. 2006. Aug, Vol. 48, № 2. P. 232-238.

77. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment / A. Sechi et al. *Am J Hypertens*. 2010. Vol. 23. P. 1253–1260.

78. Catena C., Colussi G., Sechi L. A. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era. *Eur J Endocrinol*. 2013. Vol. 168. P. C1–C5.

79. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications / I. Helal et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012. Vol. 8. P. 293–300.

80. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism / L. A. Sechi et al. *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 2638–2645.

81. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism / J. Ribstein et al. *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P. 1320–1325.

82. Renal Resistive Index Predicts Postoperative Blood Pressure Outcome in Primary Aldosteronism / Y. Iwakura et al. *Hypertension*. 2016. Mar, Vol. 67, № 3. P. 654-660.

83. Participants of German Conn's Registry. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism / M. Reincke et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94. P. 869–875. DOI: 10.1210/jc.2008-1851.

84. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases / Y. Iwakura et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99. P. 1593–1598. DOI: 10.1210/jc.2013-2180.

85. Первинний гіперальдостеронізм: діагностика та лікування / Л. А. Никитюк та ін. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017. Vol. 13, № 8. P. 604-611. DOI: 10.22141/2224-0721.13.8.2017.119278.

86. Intrarenal hemodynamics in primary aldosteronism before and after treatment / L. A. Sechi et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94, № 4. P. 1191–1197.

87. Primary aldosteronism: Changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment / V. C. Wu et al. *J Hypertens*. 2011. Vol. 29, № 9. P. 1778–1786.

88. Primary Aldosteronism as a Risk Factor for Vertebral Fracture / M. Notsu et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 102, № 4. P. 1237–1243. URL: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-3206> (дата звернення: 23.09.2017).

89. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women / U. Sennerby et al. *Osteoporos Int*. 2007. Vol. 18, № 10. P. 1355–1362.

90. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women / L. B. Tankó et al. *J Bone Miner Res*. 2005. Vol. 20, № 11. P. 1912–1920.

91. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension / Y. Asaba et al. *J Bone Miner Res*. 2009. Vol. 24,

№ 2. P. 241–250.

92. Bone health and aldosterone excess / L. Ceccoli et al. *Osteoporos Int*. 2013. Vol. 24, № 11. P. 2801–2807.

93. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism / L. Petramala et al. *Int J Endocrinol*. 2014. № 2014. 836529. DOI: 10.1155/2014/836529.

94. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice / S. Monticone et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, № 14. P. 1811–1820.

95. Kaplan N. M. Hypokalemia in the hypertensive patient: with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 1967. Vol. 66. P. 1079–1090.

96. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977–1981 / G. S. Andersen et al. *J Hum Hypertens*. 1988. Vol. 2. P. 187–189.

97. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J. W. Funder et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93, № 9. P. 3266–3281.

98. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism A Multicenter Study in Japan Guideline / Y. Ohno et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 71. P. 530–537.

99. Conn J. W. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1955. Vol. 45. P. 3–17.

100. Assessment of the quantitative value usefulness of the aldosterone-renin ratio (ARR) for primary aldosteronism (AQUARR) study / G. Maiolino et al. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016. Vol. 23. № 1. P. 19–23.

101. The Potential Role of Primary Care in Case Detection/Screening of Primary Aldosteronism / G. A. Kline et al. *Am J Hypertens*. 2017. Vol. 30, № 12.

P. 1147–1150. URL: <http://academic.oup.com/ajh/article/30/12/1147/3869921> (дата звернення: 21.11.2017).

102. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents / P. Mulatero et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1045–1050.

103. Ионова Т. А., Колесникова Г. С., Калиниченко Н. Ю. Сравнительный анализ показателей прямого ренина и активности ренина плазмы при мониторинговании пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Проблемы эндокринологии.* 2013. № 5. С. 9-15.

104. Immunoradiometric assay of active renin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure, and liver cirrhosis / P. F. Plouin et al. *Horm Res.* 1990. Vol. 34. P. 138-141.

105. Sealey J. E. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin Chem.* 1991. Vol. 37, № 10. P. Pt 2: 1811-1819.

106. Corbin F., Douville P., Lebel M. Active renin mass concentration to determine aldosterone-to-renin ratio in screening for primary aldosteronism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011. Vol. 4. P. 115-120.

107. Diagnosis of primary aldosteronism: comparison of post-captopril active renin concentration and plasma renin activity / V. C. Wu et al. *Clin Chim Acta.* 2010. Vol. 411. P. 657-663.

108. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays / F. H. Perschel et al. *Clin Chem.* 2004. Vol. 50. P. 1650-1655.

109. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma / G. P. Rossi et al. *J Hypertens.* 2010. Vol. 28. P. 1892-1899.

110. Young W. F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical endocrinology.* 2007. Vol. 66. P. 607–618.

111. Stowasser M., Gordon R. D. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding. *Molecular and cellular endocrinology*. 2004. Vol. 217. P. 33–39.

112. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism / E. L. Bravo et al. *American Journal of Medicine*. 1983. Vol. 74. P. 641–651.

113. Щекатурова Л. В. Проблемні питання діагностики первинного гіперальдостеронізму. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015. Vol. 2, № 50. С. 77–80.

114. Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма: роль и место сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен / И. И. Ситкин и др. *Проблемы эндокринологии*. 2011. № 2. С. 52-56.

115. Williams T. A., M. Reincke. Diagnosis and management of primary aldosteronism : the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol*. 2018. Vol. 179, № 1. P. R19-R29.

116. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI / F. Lumachi et al. *Nucl Med Commun*. 2003. Vol. 24, № 6. P. 683-688.

117. Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome) / R. K. Lingam et al. *Eur Radiol*. 2004. Vol. 14, № 10. P. 1787-1792.

118. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Н. С. Кузнецов и др. *Эндокринная хирургия*. 2011. № 1. С. 5–16.

119. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism / M. J. Kempers et al. *Ann Int Med*. 2009. Vol. 151, № 5. P. 329-337.

120. Gordon R. D. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. *Clinical medicine series on hypertension* / ed. A. Zanchetti. McGraw-Hill Int Maidenhead UK, 2001. P. 101-111.

121. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism / W. F.

Young et al. *Surgery*. 2004. Vol. 136, № 6. P. 1227-1235.

122. Selective use of adrenal venous sampling in the lateralization of aldosterone-producing adenomas / Y. Y. Tan et al. *World J Surg*. 2006. Vol. 30, № 5. P. 879-885.

123. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма / М. С. Михина и др. *Лечение и профилактика*. 2015. Т. 2, № 14. С. 72-78.

124. An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism / G. P. Rossi et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 63, № 1. P. 151–160.

125. Щекатурова Л. В., Черенько С. М., Макаренко Г. І. Особливості роздільного відбору крові з надниркових вен у діагностиці первинного альдостеронізму. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2011. Т. 3, № 36. С. 41–45.

126. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics*. 2005. Vol. 25, Suppl 1. P. S143-S158.

127. A stress reaction affects assessment of selectivity of adrenal venous sampling and of lateralization of aldosterone excess in primary aldosteronism / T. M. Seccia et al. *Eur J Endocrinol*. 2012. Vol. 166, № 5. P. 869–875.

128. Stewart P. M., Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check. *Clinical Endocrinology*. 2010. Vol. 72. P. 146–148. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03714.x.

129. What we still do not know about adrenal vein sampling for primary aldosteronism / R. J. Auchus et al. *Hormone and Metabolic Research*. 2010. Vol. 42. P. 411–415. DOI:10.1055/s-0030-1252060.

130. Rosenquist K. J., Dluhy R. G. Adrenal gland: uncertainty in the selective use of adrenal vein sampling. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2011. Vol. 7. P. 442–443. DOI:10.1038/nrendo.2011.107.

131. Chromogranin a measurement for assessing the selectivity of adrenal venous sampling in primary aldosteronism / T. M. Seccia et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 96. P. E825–E829.

DOI:10.1210/jc.2010-2172.

132. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols / T. M. Seccia et al. *Hypertension*. 2009. Vol. 53. P. 761–766. DOI:10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.108.128553.

133. Optimization of left adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Coping with asymmetrical cortisol secretion / M. Kishino et al. *Endocr J*. 2017. Vol. 64, № 3. P. 347–355. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/3/64_EJ16-0433/_article (дата звернення: 21.05.2017).

134. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Concordance of simultaneous vs sequential sampling / M. K. Almarzooqi et al. *Eur J Endocrinol*. 2017. Vol. 176, № 2. P. 159–167.

135. Measurement of peripheral plasma 18-oxocortisol can discriminate unilateral adenoma from bilateral diseases in patients with primary aldosteronism / F. Satoh et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 65, № 5. P. 1096–1102.

136. Targeted molecular imaging in adrenal disease-an emerging role for metomidate PET-CT / I. A. Mendichovszky al. *Diagnostics*. 2016. Vol. 6, № 4. P. 1–16.

137. Weber M. M., Lang J., Abedinpour F. Different inhibitory effect of etomidate and ketoconazole on the human adrenal steroid biosynthesis. *Clin. Investig*. 1993. Vol. 71. P. 933–938.

138. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11) C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas / T. J. Burton et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 97. P. 100–109.

139. McMahon G. T., Dluhy R. G. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiology in review*. 2004. Vol. 12. P. 44–48.

140. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms) /

P. Mulatero et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 58. P. 797–803.

141. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity / A. So et al. *Journal of hypertension*. 2005. Vol. 23. P. 1477–1484.

142. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22) / A. R. Lafferty et al. *Journal of medical genetics*. 2000. Vol. 37. P. 831–835.

143. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after ‘non-selective’ screening of hypertensive patients / M. Stowasser et al. *Journal of hypertension*. 2003. Vol. 21. P. 2149–2157.

144. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism / D. S. Geller et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008. Vol. 93. P. 3117–3123.

145. 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes / P. Mulatero et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. Vol. 97. P. 881–889.

146. Comprehensive resequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter / T. Akerström et al. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. P. e41926.

147. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism / S. Boulkroun et al. *Hypertension*. 2012. Mar, Vol. 59, № 3. P. 592-598.

148. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension / E. A. Azizan et al. *Nature Genetics*. 2013. Sep, Vol. 45, № 9. P. 1055-1060.

149. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension / F. Beuschlein et al. *Nature Genetics*. 2013. Apr, Vol. 45, № 4. P. 440-444.

150. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma / F. L. Fernandes-Rosa et al. *Hypertension*. 2014.

Aug, Vol. 64, № 2. P. 354-361.

151. Comparison of cardiovascular complications in patients with and without KCNJ5 gene mutations harboring aldosterone-producing adenomas / T. Kitamoto et al. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015. Vol. 22, № 2. P. 191-200.

152. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas / R. Taguchi et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. Apr, Vol. 97, № 4. P. 1311-1319.

153. Рибакoв С. І. Історія хірургії пухлин коркової шару надниркових залоз (частина 1). *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013. Т. 3, № 44. С. 55-60.

154. Complications in Robotic Urologic Surgery / Eds. R. Sotelo, J. Arriaga, M. Aron. 1st ed. Springer International Publishing, 2018. Chapter 15, Adrenalectomy. P. 135-39. DOI: 10.1007/978-3-319-62277-4.

155. Laparoscopic robot-assisted right adrenalectomy and left ovariectomy (case reports) / L. Piazza et al. *Chir Ital*. 1999. Vol. 51. P. 465–466.

156. Evaluating the learning curve for retroperitoneoscopic adrenalectomy in a high-volume center for laparoscopic adrenal surgery / A. Van Uitert et al. *Surg Endosc*. 2017. Jul, Vol. 31, № 7. P. 2771-2775. DOI: 10.1007/s00464-016-5284-0.

157. Gaur D. D. Retroperitoneoscopy: the balloon technique. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994. Vol. 76, № 4. P. 259–263.

158. Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy / S. F. Chen et al. *J Endourol*. 2014. Sep, Vol. 28, № 9. P. 1103-1106. DOI: 10.1089/end.2014.0102.

159. Котельникова Л. П., Федачук А. Н., Баженова О. В. Преимущества и осложнения лапароскопических адреналэктомий. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014. Т. 5, № 4. С. 1403 - 1405.

160. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives / E. Rossi

et al. *American journal of hypertension*. 2002. Vol. 15. P. 896–902.

161. Jacobsen N. E., Campbell J. B., Hobart M. G. Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *The Canadian journal of urology*. 2003. Vol. 10. P. 1995–1999.

162. Опухоли надпочечных желез : диагностика, тактика хирургического лечения / Н. Д. Тронько и др. *Клінічна хірургія*. 2017. № 4. С. 31-34.

163. Systematic review of surgical approaches for adrenal tumors: lateral transperitoneal versus posterior retroperitoneal and laparoscopic versus robotic adrenalectomy / Y. J. Chai et al. *Int J Endocrinol*. 2014. 2014. 918346. DOI: 10.1155/2014/918346.

164. Barczynski M., Konturek A., Nowak W. Randomized clinical trial of posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy versus lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy with a 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2014. Vol. 260, № 5. P. 740–747.

165. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy—results of 560 procedures in 520 patients / M. K. Walz et al. *Surgery*. 2006. Vol. 140, № 6. P. 943–948.

166. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis / L. F. Brandao et al. *Eur Urol*. 2014. Vol. 65. P. 1154–1161.

167. Зимагулов Р. Т., Славин Л. Е., Батаев Т. А. Лапароскопическая адреналэктомия. *Практическая медицина*. 2010. Т. 8, № 47. С. 38-44.

168. Сергийко С. В. Сравнительные результаты лечения новообразований надпочечников с использованием различных хирургических технологий. *Вестник ЮУрГУ*. 2010. № 24. С. 83-87.

169. Черенько С. М., Ларин А. С., Товкай А. А. Итоги десятилетнего опыта лапароскопических адреналэктомий. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 217-219.

170. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism / O. Celen et al. *Archives of surgery*. 1996. Vol. 131. P. 646–650.

171. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism / J. D. Blumenfeld et al. *Annals of internal medicine*. 1994. Vol. 121. P. 877–885.

172. Streeten D. H., Anderson GH Jr., Wagner S. Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens*. 1990. Vol. 3. P. 360–365.

173. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery / A. M. Sawka et al. *Ann Intern Med*. 2001. Vol. 135. P. 258–261.

174. Meyer A., Brabant G., Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg*. 2005. Vol. 29. P. 155–159.

175. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex / D. A. Harris et al. *Eur J Surg Oncol*. 2003. Vol. 29. P. 467–474.

176. Павловський М. П., Бойко Н. І., Гаврик Я. І. Пухлини надниркових залоз: діагностика та сучасні хірургічні, зокрема, мініінвазивні методи лікування хворих. *Клінічна хірургія*. 2012. № 7. С. 30 - 33.

177. Подлужный А. А. Диагностика и лечение больных по поводу доброкачественных образований коркового вещества надпочечников. *Клінічна хірургія*. 2013. № 11. С. 57-60.

178. Черенько С. М., Ларін О. С. Лапароскопічна адреналектомія: досвід перших 300 операцій у клініці ендокринної хірургії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2010. Т. 3, № 32. С. 3-8.

179. Эволюция взглядов на диагностику и лечение больных с опухолями надпочечников / А. С. Никоненко и др. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 140-143.

180. Лапароскопическая адреналэктомия в хирургии заболеваний надпочечных желез / М. Е. Ничитайло и др. *Клінічна хірургія*. 2013. № 2. С. 20-24.

181. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness / M.

Stowasser et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994. Vol. 21. P. 319–322.

182. Young W. F. Jr. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. P. 2208–2213.

183. Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma / Y. H. Lin et al. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 221. P. 154–159.

184. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism / N. Sukor et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95. P. 1360–1364.

185. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: A review / O. Steichen et al. *Horm Metab Res*. 2012. Vol. 44, № 3. P. 221–227.

186. Adrenal cortex remodeling and functional zona glomerulosa hyperplasia in primary aldosteronism / S. Boulkroun et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 56. P. 885-892.

187. Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism / M. Omura et al. *Hypertens Res*. 2006. Vol. 29. P. 883-889.

188. Unique cases of unilateral hyperaldosteronemia due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selective adrenal venous sampling / M. Omura et al. *Metabolism*. 2002. Vol. 51. P. 350- 355.

189. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma / S. Ishidoya et al. *J Urol*. 2005. Vol. 174. P. 40-43.

190. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma / B. Fu et al. *J Urol*. 2011. Vol. 185. P. 1578-1582.

191. Refining the Definitions of Biochemical and Clinical Cure for Primary Aldosteronism Using the Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO) Classification System / B. S. Miller et al. *World J Surg*. 2018. Feb, Vol. 42, № 2. P. 453-463. DOI: 10.1007/s00268-017-4311-1.

192. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort / T. A. Williams et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Sep, Vol. 5, № 9. P. 689-699. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.

193. Hsu C. C., Sandford B. A. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval.* 2007. Vol. 12, № 10. P. 1–8.

194. Adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism: long-term outcome and clinical impact / A. Le et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. Vol. 104, № 11. P. 5658–5664.

195. Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production / J. C. Rutherford et al. *World J Surg.* 1998. Vol. 22. P. 1243–1245.

196. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma / S. Minowada et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. Vol. 88. P. 5814-5817.

197. Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases / H. Hokotate et al. *Radiology.* 2003. Vol. 227. P. 401-406.

198. Radiofrequency ablation for benign aldosterone-producing adenoma: a scarless technique to an old disease / S. Y. Liu et al. *Ann Surg.* 2010. Vol. 252. P. 1058-1064.

199. Karimov S. I., Berkinov U. B., Sakhiboev D. P. The results of treating of adrenal genesis hypertension through different surgical methods. *European science review.* 2015. Vol. 11-12. P. 106-110.

200. Medical treatment of primary aldosteronism / B. Lechner et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 181. P. R147–R153.

201. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension / X. Jeunemaitre et al. *Am J Cardiol.* 1987. Vol. 60. P. 820–825.

202. Low- renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment / I. K. Eide et al. *J Hypertens.* 2004. Vol. 22. P. 2217–2226.

203. Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001. Vol. 19. P. 353–361.

204. Farquharson C. A., Struthers A. D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 594–597.

205. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension / M. H. Weinberger et al. *Am J Hypertens.* 2002. Vol. 15. P. 709–716.

206. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt et al. *N Engl J Med.* 2003. Vol. 348. P. 1309–1321.

207. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: A systematic review and meta-regression analysis / S. C. Käyser et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, № 7. P. 2826–2835.

208. Структура пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією / О. Л. Рековець та ін. *Артеріальна гіпертензія.* 2018. Т. 1, № 57. С. 46–66.

209. Comparison of left ventricular structure and function in primary aldosteronism and essential hypertension by echocardiography / Y. Yang et al. *Hypertens Res.* 2016. Vol. 40. P. 243–250.

210. Clinical outcomes after surgery for primary aldosteronism: Evaluation of the PASO-investigators' consensus criteria within a worldwide cohort of patients / W. M. C. M. Vorselaars et al. *Surgery.* 2019. Jul, Vol. 166, № 1. P. 61–68.

211. Тактика діагностики та лікування пацієнтів із двобічним ураженням надниркових залоз, що супроводжується синдромом первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко та ін. *Запорізький медичний журнал.* 2017. Т. 4, № 103. С. 430–435.

212. Ендоскопічна хірургія пухлин надниркових залоз при первинному гіперальдостеронізмі / А. О. Никоненко та ін. *Клінічна хірургія.* 2018. Т. 85, № 10. С. 57–60.

213. Аналіз стану ниркової гемодинаміки у хворих з первинним гіперальдостеронізмом за даними ультразвукового доплерівського сканування / А. О. Никоненко та ін. *Клінічна хірургія*. 2019. Vol. 86, № 1. P. 35-39.

214. Рентгенендоваскулярна деструкція надниркових залоз у лікуванні первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 3, № 114. С. 355–359.

215. Zubryk I. V. Primary aldosteronism: the results of the treatment according to the data of renal arteries duplex scanning. *World Science*. 2019. Vol. 2, № 4 (44). P. 16-21.

216. Zubryk I. V. Aspects of diagnostic and management of bilateral adrenal gland's lesions associated with primary aldosteronism. *VII International students' conference of young medical researches*, Apr 6-8 2017. Wroclaw, 2017. P. 67.

217. Первинний гіперальдостеронізм на тлі двобічного ураження надниркових залоз: діагностично-лікувальний підхід / А. О. Никоненко та ін. *Ендокринологія*. 2018. № 1. С. 28.

218. Досвід мініінвазивного хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко та ін. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 квіт 2018 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. С. 92–93.

219. Результати хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / І. В. Зубрик та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова* : зб. наук. робіт , 26-28 Вер 2018 р. / за ред. О. Ю. Усенко. Київ, 2018. С. 507-508.

220. Технические аспекты селективного забора крови из устьев надпочечниковых вен / А. О. Никоненко та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова* : зб. наук. робіт , 26-28 Вер 2018 р. / за ред. О. Ю. Усенко. Київ, 2018. С. 520-521.

Додаток А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тактика діагностики та лікування пацієнтів із двобічним ураженням наднирникових залоз, що супроводжується синдромом первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2017. Т 19, № 4(103). С. 430 – 435. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Ендоскопічна хірургія пухлин надниркових залоз при первинному гіперальдостеронізмі / А. О. Никоненко, І. В. Русанов, І. В. Зубрик та ін. *Клінічна хірургія.* 2018. Т. 85. № 10. С. 57 – 60. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Аналіз стану ниркової гемодинаміки у хворих з первинним гіперальдостеронізмом за даними ультразвукового доплерівського сканування / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Клінічна хірургія.* 2019. Т. 86, №1. С. 35 – 39. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Рентгенендоваскулярна деструкція надниркових залоз у лікуванні первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, О. О. Подлужний, І. В. Зубрик та ін. *Запорозж. мед. журн. : науч.-практ. журн.* 2019. Т. 21, №3(114). С. 355 – 359. *(Здобувач проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у*

динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Zubryk I.V. Primary aldosteronism: the results of the treatment according to the data of renal arteries duplex scanning. *World Science*. Vol. 2. №4(44). P. 16 – 21.

6. Zubryk I.V. Aspects of diagnostic and management of bilateral adrenal gland's lesions associated with primary aldosteronism. *VII International students' conference of young medical researches*: Book of abstracts of VII International students' conference of young medical researches, Wroclaw, 6 – 8 Apr. 2017. Wroclaw, 2017. P.67.

7. Первинний гіперальдостеронізм на тлі двобічного ураження надниркових залоз: діагностично-лікувальний підхід / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії: тези до наук.-практ. конф., м. Київ, 19-20 жовт. 2017 р. Київ, 2018. с. 28.* (Здобувач провела відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

8. Досвід мініінвазивного хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / А. О. Никоненко, І. В. Зубрик, О. О. Подлужний та ін. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2018: зб. тез всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю. Запоріжжя: ЗДМУ, 18-25 квітня, 2018. С. 92 – 93.* (Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

9. Результати хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму / І. В. Зубрик, А. О. Никоненко, О. О. Подлужний та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова: зб. наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України,*

м. Київ, 26 – 28 вер. 2018 р. Київ, 2018. с.507-508. *(Здобувач провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Технические аспекты селективного забора крови из устьев надпочечниковых вен / А. О. Никоненко, О. О. Подлужный, И. В. Зубрик та ін. *XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова: зб. наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, м. Київ, 26 – 28 вер. 2018 р. Київ, 2018. с.520-521. (Здобувач провела клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні).*

11. Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму: пат. 116969 Україна. № u201613419; заявл. 27.12.2016; опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11. 4 с. *(Здобувач провела патентно-інформаційний пошук, оформлення заявки).*

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. VII International students' conference of young medical researches, м. Вроцлав, 2017 р (*публікація*).
2. Науково-практична конференція «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії», м. Київ, 2017 рік (*публікація, усна доповідь*).
3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації», м. Запоріжжя, 2018 рік (*публікація*).
4. XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова, м. Київ, 2018 рік (*публікація тез, усна доповідь*).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр кафедр госпітальної хірургії, загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, факультетської хірургії, медицини катастроф та військової медицини, патологічної анатомії і судової медицини з основами права, внутрішніх хвороб №3, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України 15 листопада 2019 р.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
директор Національного інституту
хірургії та трансплантології
ім. О.О. Шалімова
д.мед.н. Усенко О.Ю.



20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 116969; 12.06.2017, Бюл. № 11; МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006/01); «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 2017 року по 2018 рік.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень.
7. Зауваження, додатки ² _____

«16» вересня 2017 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри госпітальної хірургії ЗДМУ,
д.мед.н., проф.

О.С.Никоненко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ректор ДЗ «Дніпропетровська
 медична академія МОЗ України»
 д.мед.н. Перцева Т.О.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «16» _____ 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 116969; 12.06.2017, Бюл. № 11; МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006/01); «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, кафедра хірургії №1»
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2017 року по 2018 рік.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень.
7. Зауваження, додатки² _____

«16» вересня 2017р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри госпітальної хірургії ЗДМУ,
 д.мед.н., проф.



О.С.Никоненко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КУ «ЗОКЛ» ЗОР
 Нішча І.В.
 (керівник установи, який провів/проведуть впровадження)
 « 16 » вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 116969; 12.06.2017, Бюл. № 11; МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006/01); «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, відділення трансплантації та хронічного гемодіалізу з ліжками ендокринної хірургії
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2017 року по 2018 рік.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень.
7. Зауваження, додатки² _____

«16» вересня 2017 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри госпітальної хірургії ЗДМУ,
 д.мед.н., проф.

О.С.Никоненко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 116969; 12.06.2017, Бюл. № 11; МПК (2017.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006/01); «Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму»
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2017 р. в ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедра хірургії та малоінвазивних технологій
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2017 року по 2018 рік.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень.
7. Зауваження, додатки² _____

«06» 11 2017р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри госпітальної хірургії ЗДМУ,
 д.мед.н., проф.

О.С.Никоненко





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116969** (13) **U**
 (51) МПК (2017.01)
G01N 33/00
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
 ЕКОНОМІЧНОГО
 РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 13419</p> <p>(22) Дата подання заявки: 27.12.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.06.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.06.2017, Бюл.№ 11</p>	<p>(72) Винахідник(и): Никоненко Олександр Семенович (UA), Никоненко Андрій Олександрович (UA), Подлужний Олександр Олександрович (UA), Русанов Ігор Володимирович (UA), Матерухін Аркадій Миколайович (UA), Макаренков Андрій Леонідович (UA), Зубрик Ірина Віталіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Никоненко Олександр Семенович, вул. Ясна, 10, с. Сонячне, Запорізький р-н, Запорізька обл., 70417 (UA), Никоненко Андрій Олександрович, вул. Ясна, 10, с. Сонячне, Запорізький р-н, Запорізька обл., 70417 (UA), Подлужний Олександр Олександрович, вул. Північно-Кільцева, 17-а, кв. 77, м. Запоріжжя, 69059 (UA), Матерухін Аркадій Миколайович, вул. Маліновського, 34, кв. 50, м. Запоріжжя, 69104 (UA), Зубрик Ірина Віталіївна, вул. Гоголя, 171, кв. 61, м. Запоріжжя, 69095 (UA)</p>
--	--

UA 116969 U

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ**(57) Реферат:**

Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму шляхом виконання селективного відбору крові з наднирникових вен з оцінкою концентрації та градієнта концентрації кортизолу, альдостерону у периферичному руслі та у надниркових венах з подальшою інтерпретацією показників та вибором тактики лікування, причому під час виконання селективного відбору додатково виконують ангиографію наднирникових залоз, візуалізують можливі колатералі, і якщо градієнт латералізації, за даними селективного відбору крові, дорівнює 3:1 і більше та відсутні судинні колатералі наднирника, то виконують рентгендоваскулярну деструкцію наднирника, а якщо градієнт латералізації 3:1 і більше та є виражені судинні колатералі, виконують лапароскопічну адреналектомію.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)



ПОГОДЖЕНО
Віце-президент
НАМН України

Д.І. Заболотний

2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник Міністра
охорони здоров'я України

Р.Ф. Літк

2018 р.

П Е Р Е Л І К

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для
впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 4)

Київ – 2018

гострий панкреатит, а при підвищенні рівня білкових карбонільних груп до $2,34 \pm 0,71$ мкмоль/г білка, концентрації малонового діальдегіду до $9,0 \pm 1,99$ мкмоль/л та зниженні рівня активності супероксиддисмутази до $35,02 \pm 8,47$ %гальм/окисл/кврт діагностують некротичний гострий панкреатит.

8. Застосування способу дозволить більш точно діагностувати та диференціювати форми гострого панкреатиту за даними додаткових лабораторних досліджень. Такий підхід дозволить оптимізувати надання лікарської допомоги, покращити безпосередні результати лікування, а також знизити частоту ускладненого перебігу захворювання. Використання даного способу у пацієнтів із гострим панкреатитом є технологічно простим та економічно виправданим, що обумовлює його широке застосування.
9. Стандартне обладнання для забору крові, центрифуга, реактиви.
10. Гострий панкреатит.
11. Немає.
12. Запальний процес у місці забору крові. Профілакується шляхом дотримання правил асептики та антисептики. Гематома у місці забору крові. Профілакується шляхом дотримання методики забору крові.
13. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, тел. (0432) 57-03-60.
14. Немає.
15. Петрушенко В.В. (0432353216), Столярчук О.В. (0432675316), Дацюк О.І. (0432675316), Гребенюк Д.І. (0432675316), Столярчук В.О. (0432675316), Бевз Г.В. (0432675316), Білик О.М. (0432675316).

Реєстр. № 502/4/17

1. **СПОСІБ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ.**
2. НДР «Реконструктивно-відновлюючі операції, застосування мініінвазивних технологій в торакоабдомінальній, серцево-судинній та ендокринній хірургії».
3. Хірургія.
4. 3D.
5. Патент України на корисну модель: № 116969. МПК (2017.01) G01N 33/00, G01N 33/50 (2006/01). Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму / Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В.; заявники і патентовласники ЗДМУ; Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Матерухін А.М., Зубрик І.В. – № u201613419; заявл. 27.12.2016; опубл. 12.06.2017. Бюл. № 11.
6. Немає.
7. Спосіб вибору тактики лікування первинного гіперальдостеронізму шляхом виконання селективного відбору крові з наднирникових вен з оцінкою концентрації та градієнта концентрації кортизолу, альдостерону у периферичному руслі та у надниркових венах з подальшою інтерпретацією показників та обранням тактики лікування, який відрізняється тим, що під час виконання селективного відбору додатково виконують ангіографію наднирникових залоз, візуалізують можливі колатералі, і якщо градієнт латералізації, за даними селективного відбору крові, дорівнює 3:1 і більше та відсутні судинні колатералі наднирника, то виконують рентгенендоваскулярну деструкцію наднирника, а якщо градієнт латералізації 3:1 і більше та є виражені судинні колатералі, виконують лапароскопічну адреналектомію.
8. Забезпечується підвищення ефективності лікування, прискорення одужання хворих, зниження кількості ускладнень.

9. Апарат для ангиографічного дослідження, набір для катетеризації судин, який використовується у ангиографічних дослідженнях, висококваліфікований фахівець з рентгенангіографії та ендovasкулярної хірургії.
10. Первинний гіперальдостеронізм.
11. Немає.
12. Немає.
13. Запорізький державний медичний університет. 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, тел. (0612) 224-64-69, кафедра госпітальної хірургії, тел. (0612) 96-50-93.
14. Немає.
15. Никоненко О.С., Никоненко А.О., Подлужний О.О., Русанов І.В., Матерухін А.М., Макарєнков А.Л., Зубрик І.В. (0967745341).

Рєсстр. № 503/4/17

1. **СПОСІБ ФОРМУВАННЯ АНАСТОМОЗУ ВНУТРІШНЬОЇ СОННОЇ АРТЕРІЇ.**
2. НДР «Розробка комплексної програми хірургічної профілактики ішеїчного інсульту при патології екстракраніальних артерій головного мозку».
3. Хірургія.
4. 2+,С.
5. Деклараційний патент України на корисну модель № 113180. МПК (2016.01) А61В 17/00, А61В 17/11. Спосіб формування анастомозу внутрішньої сонної артерії / Никоненко А.О., Єрмолаєв Є.В., Буга Д.А., Перцов І.В.; заявник і патентовласник ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». – № u201610455; заявл. 17.10.2016; опубл. 10.01.2017. Бюл. № 1.
6. Немає.
7. В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу формування анастомозу внутрішньої сонної артерії за рахунок фіксації внутрішньої оболонки артерії та додаткового укріплення зони шву, що дозволяє знизити ризик післяопераційного інсульту та знизити об'єм інтраопераційної крововтрати. Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає формування дистального анастомозу при протезуванні внутрішньої сонної артерії (ВСА), новим є те, що шов накладається з інтимою вище зони ендартеректомії та дуплікатурою артерії, що утворилася при еверсійній ендартеректомії.
8. Клінічна ефективність: зниження ризику післяопераційного інсульту та зниження об'єму інтраопераційної крововтрати. Покращення результатів хірургічної профілактики порушень мозкового кровообігу. Соціальна ефективність: зменшення частоти ішемічних інсультів, покращення якості життя та підвищення середньої тривалості життя. Економічна ефективність: зниження частоти та рівня втрати працездатності.
9. Апарат ультразвукового дослідження судин.
10. Атеросклеротичні ураження біфуркації сонних артерій які потребують протезування внутрішньої сонної артерії.
11. Пролонгований атерокальциноз артерії.
12. Церебральна атеремболія.
13. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії. 69096, м. Запоріжжя, бул. Вінтера, 20, тел. (061) 279-16-38.
14. Немає.
15. Никоненко А.О., Єрмолаєв Є.В. (0679577338), Буга Д.А., Перцов І.В.