

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 в галузі знань 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 ендovasкулярне 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 30,9 мм, медіана 9,93 (7,00; 26,43).

При проведенні СВКНВ процедури вивчалась судинна архітектура 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 ехокардіоскопічного 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 ехокардіоскопічними 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 (ЩДБВ ЛШ) ($r=-0,56$; $p<0,05$) дозволяють стверджувати, що у хворих на ПГА гіпертрофії міокарду ЛШ передує 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 71,42 % пацієнтів та повному клінічному одужанню у 57,14 % 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 ехокардіоскопічного 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 ехокардіоскопічного 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 венозних 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.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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. Подлужний, 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).*