



Диагностика и хирургическое лечение синдрома Конна

О.Н. Садриев¹, А.Д. Гаибов^{1,3}, Ш.С. Анварова²

¹Кафедра хирургических болезней №2;

²Эндокринологии ТГМУ им.Абуали ибни Сино;

³Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии

В статье проанализированы результаты диагностики, хирургического лечения и диспансеризации 18 больных с синдромом Конна.

Классическая клиническая триада (гипертензионный, нейромышечный и дизурический синдромы) выявлена у 66,6% больных, а у 33,4% из них синдром Конна долгое время протекал в виде моно-симптоматики, т.е. проявлением только АГ различной степени тяжести.

Авторы рекомендуют, что проведение комплексной предоперационной подготовки с включением калийсберегающих диуретиков, верошпирона и гипотензивных препаратов необходимо только больным с АГ III степени и глубокими изменениями органов мишеней (сердце и почки).

При удалении альдостером необходимо всё шире использовать миниинвазивные доступы. В ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде летальные исходы не зарегистрированы, гипотензивный эффект достигнут у 88,9% пациентов.

Ключевые слова: альдостеронпродуцирующая аденома, первичный гиперальдостеронизм, гипертензия

Актуальность. Среди общего числа больных с артериальной гипертензией (АГ), у 3,1% пациентов диагностируется вторичная артериальная гипертензия, вызванная новообразованиями надпочечников [1,2]. До середины 90-х годов XX века частота встречаемости первичного альдостеронизма (ПА) не превышала 1% [3]. Частота синдрома Конна (СК), как причина АГ среди 2608 и 3050 больных умерших от гипертонии, составляла 8,9% и 10,1%, соответственно [4]. Вместе с тем, по данным William F. (2007), предполагаемая распространённость ПА в общей структуре пациентов с гипертонической болезнью возросла до 15% [5].

Повышенное внимание врачей разных специальностей к этой проблеме связано со значительным ростом частоты скрининга этой патологии, что связано с совершенствованием высококачественных визуализирующих и лабораторных методов диагностики [6].

ПА до 75% случаев обусловлен альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА) надпочечника [7]. Значительно реже (до 25%) встречается идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный гиперплазией надпочечников, которая, по мнению большинства клиницистов, подлежит медикамен-

тозному лечению [8], а до 2% случаев причиной СК может быть аденокортикальная карцинома надпочечников [2,9].

В настоящее время основным методом лечения АПА надпочечника является хирургический. Согласно обзору литературы Steichen O. et al. (2012), результаты хирургического лечения ПА до настоящего времени являются разноречивыми и требуют проведения дополнительных исследований [3].

Цель работы: анализ результатов диагностики и хирургического лечения больных с альдостеронпродуцирующими аденомами надпочечников.

Материал и методы. Работа основана на результатах диагностики, лечения и диспансеризации 18 больных с СК, обусловленным АПА надпочечников, оперированных в период с 2003 по 2012 гг. в РНЦССХ МЗСН РТ. Средний возраст больных составил $31,5 \pm 1,3$ года, длительность артериальной гипертонии – $4,1 \pm 0,8$ года. Мужчин было 5 (27,8%), женщин – 13 (72,2%). Правосторонняя локализация отмечалась у 11 (61,1%) пациентов, левосторонняя – у 7 (38,9%).



Диагноз альдостеромы установлен на основании клинических проявлений, лабораторных и гормональных исследований крови, УЗИ, КТ, МРТ и гистологического исследования удалённых опухолей надпочечников.

Лабораторная диагностика основывалась на определении уровня калия и натрия, концентрации альдостерона плазмы (КАП) и активности ренина плазмы (АРП), а также на определении соотношения КАП на АРП.

С целью топической диагностики всем больным проводились УЗИ, КТ и МРТ с дополнительным внутривенным контрастированием.

Ультразвуковое исследование надпочечников проводилось на аппарате «Аloка – SSD – 4000» (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 мГц. При обнаружении объёмного образования определяли его локализацию, размеры. В последующем диагноз верифицирован более чувствительными методами исследованиями – КТ и МРТ.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография выполнялись на аппаратах Somatom Emotion фирмы «Siemens» (Германия). Ширина шага сканирования составляла от 3 до 5мм. При КТ и МРТ оценивали локализацию опухоли, её размеры, плотность, структуру, контуры, наличие капсулы, топографо-анатомические взаимоотношения с соседними органами и структурами.

Гистологическое исследование удалённых опухолей надпочечников выполнены в патоморфологических отделениях Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Республиканского научного центра онкологии Республики Таджикистан. Гистологический диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной гистологической классификации опухолей эндокринных органов (Lyon – 2004).

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 16.0, и STATISTICA 10.0. Методами описательной статистики определяли средние тенденции с вычислением средне-арифметического значения и его стандартной ошибки. Дисперсионный анализ проводили методом ANOVA. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На основании проведённых исследований у всех пациентов диагностирован СК, обусловленный АПА надпочечников. Следует отметить, что классическая клиническая триада (АГ, нейромышечный и дизурический синдромы) выявлена у 12 (66,6%) больных, а у 6 (33,4%) из них СК долгое время протекал в виде моно-симптоматики, т.е. с проявлением только АГ различной степени тяжести. Совокупность и структура клинических признаков заболевания представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПА (n=18)

Клинические признаки	N	%
Артериальная гипертензия	18	100
Ишемическая болезнь сердца	1	5,6
Гипертоническая ретинопатия I-II ст.	3	16,7
Нейромышечный синдром	10	55,6
Почечный синдром	3	16,7
Гипокалиемия	11	61,1
Гипернатриемия	11	61,1

Артериальная гипертензия являлась постоянным симптомом у всех обследованных больных (n=18). АГ 1 степени наблюдалась у 3 (16,7%) пациентов (АД ≤ 140 – 159/90 – 99 мм рт. ст.), 2 степени – у 7 (38,9%) (АД ≤ 160 – 179/100 – 109 мм рт. ст.). Злокачественное течение заболевания (АГ 3 ст.) отмечалось у 8 (44,4%) пациентов (АД ≥ 180/≥ 110 мм рт. ст.).

По данным ЭхоКГ выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка сердца отмечена у 7 (38,9%) больных, но при этом фракция выброса у всех пациентов оставалась в пределах нормы.

Ишемическая болезнь сердца (стенокардия II функционального класса и перенесённый инфаркт миокарда) имела место у 1 (5,6%) больного.

На момент обследования гипертоническая ретинопатия I-II ст. наблюдалась у 3 (16,7%) больных с АГ 3 ст. и длительностью анамнеза свыше 4 лет.

Нейромышечный синдром имел место у 10 (55,6%) больных. Доминирующим проявлением этого синдрома являлась локальная (n=6) или генерализованная (n=4) мышечная слабость, которая выявлена у 10 (55,6%) больных. Локальные судороги и парестезии с переходящими параличами мышц конечностей встречались более редко и наблюдались у 3 (16,7%) больных с длительным анамнезом заболевания.

У 3 (16,7%) пациентов отмечен почечный синдром, который проявлялся снижением плотности мочи и щелочной её реакцией ($p < 1008$) (n=3), полидипсией (n=2), полиурией (n=2) и никтурией (n=1). Необходимо отметить, что ни у одного больного признаки азотемии не были выявлены.

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ
И ГОРМОНОВ В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПА

Показатели	Среднее значение
Концентрация калия в сыворотке крови (n=11)	2,4±0,1 ммоль/л
Концентрация натрия в сыворотке крови (n=11)	156,3±0,4 ммоль/л
Концентрация альдостерона плазмы (n=18)	325,7 ± 43,2 пг/мл
Активность ренина плазмы (n=18)	10,8±0,3 (нг/мл)/час

Как видно из таблицы 2, у большинства больных имелись достоверные изменения ($p < 0,05$) в концентрациях электролитов и гормонов крови, что значительно усложняет предоперационную подготовку больных.

Наиболее ценными методами исследования, позволившими окончательно установить диагноз и локализацию альдостеромы, явились УЗИ, КТ и МРТ. Так, по данным УЗИ (рис.1), КТ и МРТ (рис.2) заболевание проявилось как солитарное образование надпочечника округлой формы, с чёткими и ровными контурами и однородной структурой.

Альдостеромы размерами от 1,5 см и более в диаметре довольно хорошо визуализировались при помощи УЗИ, однако следует отметить, что при малых размерах новообразования или гиперплазии надпочечников, при ожирении и метеоризме визуализация новообразования была невозможна. В этих случаях решающую роль в выявлении новообразования имели КТ и МРТ.

Чувствительность УЗИ в выявлении аденом надпочечников составила 92%, (специфичность – 86%), а КТ и МРТ с дополнительным внутривенным контрастированием – 100% (специфичность – 99,7%).

Размеры выявленных новообразований варьировали от 2,1 см до 7,33 см (средний размер – 3,6±0,7 см). Гигантские размеры альдостеромы являются крайне редкой находкой. Так, по данным O. Steichen et al., размеры опухоли в среднем составляли от 7 до 35 мм [3]. В наших же наблюдениях у одного больного размер альдостеромы достиг 7,33 x 6,97 см.

Характер и объём предоперационной гипотензивной терапии зависел от тяжести АГ, у больных с АГ 1 ст. (n=3) она проводилась в виде монотерапии. Длительность предоперационной подготовки у этих больных составила в среднем 3,0±0,6 сут.

С целью гипотензивной терапии больным с АГ 2 ст. (n=7) использовалась комбинация 2 препаратов («Амлодипин», «Верапамил»), включая антагонист альдостерона – «Верошпирон» в дозе от 50 до 150 мг в сутки.

Предоперационная подготовка у этих больных начиналась за неделю до операции и продолжалась в среднем 6,5±1,3 суток.

У больных со злокачественным течением АГ (n=8) предоперационная подготовка начиналась за 4 недели до госпитализации и в среднем равнялась 25,4±2,1 суток. Гипотензивная терапия проводилась комбинацией нескольких препаратов (верошпирон (50 – 200 мг/сут) + триамтерен + амлодипин).



РИС.1. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СКАНОГРАММА.
АЛЬДОСТЕРОМА ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА
(УКАЗАНА СТРЕЛКОЙ)



РИС.2. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ.
ГИГАНТСКАЯ АЛЬДОСТЕРОМА ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА
(УКАЗАНА СТРЕЛКОЙ)



ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ АД ДО ОПЕРАЦИИ, ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ И ПЕРВЫЕ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Степень АГ	Показатели уровня АД (мм рт. ст.)		
	До операции	Повышение во время операции	Первые 6 месяцев после операции
I	142±8/90±6	25±7/9±6	125±3/86±5
II	168±13/110±8	35±3/12±4	143±6/95±11
III	176±4/119±7	31±3/16±2	152±3/102±7

Как видно из таблицы 3, во всех случаях во время операции отмечалось повышение артериального давления по сравнению с исходным, однако оно быстро и относительно легко корригировалось путём внутривенной инфузии гипотензивных препаратов. Вместе с тем, каких-либо осложнений, связанных с гипертонией у наблюдаемых больных, не наблюдалось.

Диагностика гипокалиемии основывалась на результатах лабораторных анализов, повышенной экскреции калия с мочой и её щелочной реакции. У больных с гипокалиемией (n=11) средний уровень калия в плазме крови составил $2,36 \pm 0,12$ ммоль/л.

Этим больным в течение 2-3 недель (в среднем $16,1 \pm 3,5$ суток) проводилась комплексная предоперационная подготовка препаратами калия и верошпироном в дозе от 50 до 400 мг/сут.

У всех пациентов (n=11) с гипокалиемией произошла нормализация уровня калия в плазме крови (в среднем $4,98 \pm 1,21$ ммоль/л) и улучшение показателей ЭКГ (увеличение сегмента S – T, укорочение интервала Q – T).

У 7 больных с нормокалийемическим течением заболевания предоперационная подготовка не включала приём препаратов калия.

Во время операции и в послеоперационном периоде в течение от 3 до 5 суток больным с гипокалиемией (n=11) парентерально вводились препараты калия с контролем уровня калия и натрия в венозной крови каждые 12 часов.

Нарушение функции почек имело место только у 3 больных. Этим больным предоперационная терапия, направленная на нормализацию функции почек, проводилась от 7 до 12 дней, в среднем в течение $9,5 \pm 1,2$ дня. У большинства больных (n=15) стойких лабораторных изменений и признаков нарушений функции почек не наблюдалось.

Стенокардия и перенесённый инфаркт миокарда левого желудочка были выявлены до операции у 1 больного. Этому больному вначале была проведена консервативная кардиотропная терапия в течение 10 дней, затем – коронарное стентирование, а через

47 дней после стентирования была произведена резекция альдостеромы с хорошими ближайшими и отдалёнными результатами.

Все больные были оперированы в плановом порядке с использованием общего эндотрахеального наркоза. Торако-френико-люмботомический (ТФЛ) доступ со стороны поражения был использован у 6 пациентов. Несмотря на высокую травматичность данного доступа, мы считаем его абсолютно показанным у больных с глубоко расположенными опухолями и при больших размерах опухоли, а также при подозрении на её озлокачествление. Адреналэктомия из мини-люмботомного (МЛ) доступа выполнялась 12 больным. Критериями для удаления надпочечника из МЛ доступа явились: отсутствие признаков злокачественного роста; размер опухоли не более 5 см; глубина расположения надпочечника не более 10 см, отсутствие ожирения.

Во всех случаях производили расширенную адреналэктомию, не оставляя даже не изменённую часть органа. Подобную тактику считаем оправданной, так как в 20-31% случаев после удаления альдостеромы с резекцией изменённой части надпочечника наблюдается рецидив заболевания [5,8,10].

Средняя продолжительность пребывания больных в реанимационном отделении после адреналэктомии из мини-доступа составила $1,4 \pm 0,3$ суток, а у пациентов, перенёвших адреналэктомию из традиционного ТФЛ доступа, это время было значительно больше и составило $2,7 \pm 0,3$ суток. Следует так же отметить, что интенсивность болевого синдрома после операций из МЛ доступа была меньшей, что позволило применять в послеоперационном периоде обычные обезболивающие средства и нестероидные противовоспалительные препараты. Наркотические анальгетики использовались у больных, перенёвших адреналэктомию через ТФЛ доступ.

Признаки малигнизации альдостеромы при гистологическом изучении макропрепарата не были обнаружены. Нагноение послеоперационной раны отмечалось у двух пациентов после ТФЛ доступа.

Непосредственные и отдалённые результаты после проведённой операции в сроках от 1 месяца до 5 лет изучены у всех 18 больных.



Стойкий гипотензивный эффект после операции отмечен у 16 (88,9%) пациентов. В 2 (11,1%) случаях больные после операции продолжали принимать один гипотензивный препарат («Амлодипин») и «Верошпирон» в дозе от 50 до 100 мг/сут. На наш взгляд это было связано с длительным анамнезом заболевания и склеротическими изменениями сосудов почек в результате гиперальдостеронизма.

Несмотря на большое количество исследований, совершенствование методов диагностики и хирургической техники, отдельные вопросы диагностики, выбор метода лечения больных с ПА остаются актуальными [10]. Отсутствие типичной клинической картины, а также недостаточная осведомленность врачей поликлинического звена являются основными причинами поздней диагностики артериальной гипертензии надпочечникового генеза и снижают возможность комплексного лечения этой тяжелой категории больных [11].

По имеющимся данным в ранее опубликованных работах [4,12] и по результатам наших работ, в особой предоперационной подготовке нуждаются только больные с АГ 3 ст. и глубокими изменениями органов мишеней. Только хирургическое лечение приводит к нормализации АД или способствует его доброкачественному течению [1,11,13-15].

В последние десятилетия всё больше хирургов методом выбора при удалении альдостером считают мини-люмботомию или же эндовидеохирургическую технологию [16-18]. Трансформация доступа в ТФЛ при операциях на надпочечниках осуществляется из-за технических сложностей или развившихся осложнений, и частота её зависит от опыта хирурга. Операции из МЛ доступа можно считать методом выбора в крупных хирургических клиниках, где накоплен достаточный опыт операций на надпочечниках.

Таким образом, отработанные принципы лечения больных с альдостеромами позволили нам добиться довольно хороших результатов: после хирургических операций летальных исходов не было, более чем в 2 раза сократилась длительность пребывания больных в стационаре.

Приведённые данные свидетельствуют об обязательной преемственности в оказании медицинской помощи эндокринологами и хирургами больным с подозрением на опухоли надпочечников, начиная с этапа диагностики, дифференциальной диагностики с широким проведением диагностических проб и последующей предоперационной подготовки. В адекватной предоперационной подготовке нуждаются больные с злокачественной гипертензией, гипокалиемией и нейромышечным симптомом.

Хирургическое лечение альдостером должно проводиться в специализированных клиниках, располагающих достаточным опытом оперативных вмешательств на органах забрюшинного пространства. При этом мини-люмботомные доступы значительно сокращают период пребывания больных в стационаре. Реабилитация пациентов также требует совместных действий специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hannemann A. Prevalence of Primary Aldosteronism in Patient's Cohorts and in Population-based Studies - A Review of the Current Literature / A.Hannemann, H.Wallaschofski // *Horm Metab Res.* – 2012. – V. 44. – P. 157 – 162.
2. Takeda Y. Primary aldosteronism, diagnosis and treatment in Japan / Y.Takeda, Sh.Karashima, T.Yoneda // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2011. – V. 12. – P. 21 – 25.
3. Outcomes of Adrenalectomy in Patients with Unilateral Primary Aldosteronism: A Review / O. Steichen [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – V. 44. – P. 221 – 227.
4. Чернышёв В.Н. Анестезиологическое обеспечение и техника операций при первичном альдостеронизме (синдроме Конна) / В.Н.Чернышёв, Т.Ю.Складчикова, Н.И.Чернышёва // *Хирургия.* – 2009. – № 3. – С. 41 – 45.
5. William F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome / F.Young William / *Clinical Endocrinology.* – 2007. – V. 66. – P. 607 – 618.
6. Mulatero P. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms five continents / P.Mulatero [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 89. – P. 1045 – 1050.
7. Reincke M. Progress in Primary Aldosteronism 2 / M. Reincke [et al.] // *Editorial Horm. Metab. Res.* – 2012. – V. 44. – P. 155 – 156.
8. Wang Tao Gene expression profiles in aldosterone-producing adenomas and adjacent adrenal glands / Wang Tao [et al.] // *Eur. J. of Endocrin.* – 2011. – V. 164. – P. 613 – 619.
9. Monticone S. Primary Aldosteronism: Who Should be Screened? / S. Monticone [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – V. 44. – P. 163 – 169.
10. Чихладзе Н.М. Лечение больных артериальной гипертензией при альдостероме и гиперплазии коры надпочечников / Н.М. Чихладзе // *Фарматека.* – 2012. – № 7. – С. 35 – 39.
11. David A. Calhoun Aldosteronism and Hypertension / David A. Calhoun/ *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – V. 1. – P. 1039 – 1045.



12. Katsube Y. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing / Y.Katsube, H.Saro, M.Naka // American J. Cardiology. – 1996. – V. 78. – P. 1007 – 1010.
13. Gian P.R. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment / R.P.Gian, A.C.Pessina, A.M.Heagerty // Journal of Hypertension. – 2008. – V. 26. – P. 613 – 621.
14. Козулин М.А. Оптимизация дифференциальной диагностики и хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма: автореф. дис. канд. мед. наук / М.А.Козулин. - Иркутск. - 2010. - 26с.
15. Неймарк М.И. Анестезиологическое обеспечение операций на надпочечниках (часть I) / М.И.Неймарк, А.П.Калинин, П.С.Ветшев // Хирургия. – 2004. – № 1. – С. 64 – 67.
16. Казарян А.М. Хирургические доступы к опухолям надпочечников / А.М. Казарян [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 9. – С. 61 – 67.
17. Куликов Л.К. Транскостальная люмболапаротомия при операциях на надпочечниках / Л.К.Куликов [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 12. – С. 11 – 13.
18. Емельянов С.И. Лапароскопическая резекция надпочечников / С.И. Емельянов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 11 – 17.

Summary

Diagnosis and surgical treatment of Conn's syndrome

O.N. Sadriev¹, A.D. Gaibov^{1,3}, S.S. Anvarova²

¹ Chair of surgical diseases №2;

² Endocrinology Avicenna TSMU;

³ SI «Republican Scientific Center of Cardiovascular Surgery»

The results of diagnostic, surgical and medical examination of 18 patients with Conn's syndrome are analyzed in article.

Classical clinical triad (hypertensive, neuromuscular and dysuric syndromes) was revealed in 66,6% of patients, while 33,4% of them for a long time Conn's syndrome occurs in mono-symptomatic form, i.e. only in varying severity of hypertension.

Integrated preoperative preparation with potassium-sparing diuretics, antihypertensive drugs and verospiron authors are recommended only for patients with AH stage III power and profound changes in target organs (heart and kidney).

Minimally invasive accesses should use extensively when removing aldosteromas. In the early and late postoperative lethal outcomes are not registered, the hypotensive effect was achieved in 88,9% of patients.

Key words: aldosterone produced adenoma, primary aldosteronism, hypertension

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Садриев Окилджон Немаджонович – аспирант кафедры хирургических болезней №2 ТГМУ;
Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru