

Л.В. Щекатурова, С.М. Черенько, Г.І. Макаренко

ОСОБЛИВОСТІ РОЗДІЛЬНОГО ВІДБОРУ КРОВІ З НАДНИРКОВИХ ВЕН У ДІАГНОСТИЦІ ПЕРВИННОГО АЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

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

ВСТУП

Вивчення питань діагностики і лікування хворих на первинний альдостеронізм (ПА) належить до числа пріоритетних завдань сучасної вітчизняної медицини з огляду на домінуючий внесок цього захворювання у розвиток симптоматичних артеріальних гіпертензій (АГ). Так, за нещодавніми даними американських вчених, близько третини населення США страждає на АГ, а щонайменше 15% випадків із них зумовлено вторинними причинами [1]. ПА є причиною вторинної АГ у 6-15% усіх хворих на гіпертонію, а серед пацієнтів із резистентною гіпертензією ця частка сягає 20% [2-4].

Важливість вчасного виявлення та відповідного лікування ПА полягає в тому, що у пацієнтів із ПА вірогідно частіше розвиваються серцево-судинні та мозкові ускладнення, серцева недостатність, смертність серед них вища порівняно з хворими на есенціальну АГ із тим же рівнем артеріального тиску. Водночас для пацієнтів із ПА існує можливість повного вилікування хірургічним шляхом [3, 5].

Гіперкортизолемія є хоча й більш рідкісною, але досить поширеною формою порушення гормонального надниркового гомеостазу. Клінічно виражені випадки гіперкортизолемії, так званій синдром Кушинга (СК), виявляються зрідка – 2-4 на 1 млн. населення на рік, але приховані форми (субклінічний синдром Кушинга) є досить частою знахідкою [6]. Частота виявлення прихованого СК складає близько 1% когорти пацієнтів з артеріальною гіпертензією та 11% серед осіб похилого віку з остеопорозом і переломами хребців [1, 6]. Крім того, сам по собі СК є однією з причин розвитку гіперальдостеронемії. Поєднання цих двох ендокринних захворювань може спричинювати хибно-негативні результати стандартних діагностичних проб і, відповідно, затримку у доборі адекватного способу лікування та помилки у визначенні боку ураження.

Стандартна послідовність діагностичних кро-

ків для хворих із первинним альдостеронізмом передбачає проведення скринінгового дослідження рівнів альдостерону та реніну у плазмі, підтвердження діагнозу шляхом проведення однієї з провокаційних або супресивних проб (переважно з навантаженням сіллю) та застосування візуалізаційних методів (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) з метою визначення структурних змін надниркових залоз і відокремлення випадків, спричинених їх пухлинним ураженням [3]. Водночас лише 30-40% усіх випадків первинного альдостеронізму викликані поодиноким пухлиною – аденомою кори надниркової залози (НЗ), переважну їх більшість (60-70%) пов'язано з гіперплазією кори обох або (рідше) однієї з НЗ. Для диференціювання випадків однобічної та двобічної гіперплазії НЗ і визначення способу лікування (хірургічна адреналектомія за однобічних уражень і консервативне лікування – за двобічних) за прийнятими міжнародними рекомендаціями використовують роздільний ангиографічний відбір крові з надниркових вен для визначення в кожній із проб концентрації альдостерону та кортизолу. Сам по собі метод ангиографічного відбору крові з надниркових вен є досить складною, відповідальною та не завжди безпечною інвазійною процедурою, до ускладнень якої належать тромбоемболія, кровотеча, міграція уламків катетерів, інфаркт НЗ з їх некрозом [7]. Методика вимагає сучасного складного обладнання та участі досвідченого фахівця-рентгенолога [3, 7]. Процедура досі не є остаточно стандартизованою – як за протоколом виконання, так і за трактуванням її результатів. Більшість авторів наполягає на стимуляції стероїдогенезу в/в введенням синтетичного кортикотропіну (в Україні наразі недоступний), інші вважають за необхідне не лише порівняння рівнів альдостерону з двох боків (позитивна різниця – більше, ніж у 10 разів), але й визначення співвідношення альдостерон/кортизол (позитивна різниця – більше, ніж у 4 рази), а також рівня

кортизолу в надниркових венах і нижній порожнистій вені (для впевненості у вірному положенні катетера) [5, 7].

Отже, питання вдосконалення протоколу лабораторної та інструментальної діагностики первинного альдостеронізму для відокремлення випадків однієї та двобічної гіперплазії, а також пухлин НЗ, залишається актуальним і відкритим. Водночас дифузна або вузлова гіперплазія кори НЗ може призводити також і до гіперкортизолемії (СК), що суттєво ускладнює інтерпретацію результатів. Діагностика СК проводиться декількома лабораторними тестами (визначення добової екскреції вільного кортизолу з сечею, нічна дексаметазонова проба, проба з малим навантаженням дексаметазоном для супресії кортизолу, визначення концентрації кортизолу в слині тощо), найбільш поширеним з яких є нічна проба супресії кортизолу 1 мг дексаметазону. Порогове значення вмісту кортизолу у крові вранці (8.00) після приймання 1 мг дексаметазону о 23.00 напередодні становить 1,8 мкг/дл, а показники, вищі за цей рівень, вказують на наявність гіперкортизолемії [6].

Як уже згадувалось вище, для диференціювання однієї та двобічної гіперплазії кори НЗ за підтвердженого ПА пропонується метод роздільного ангіографічного відбору крові з надниркових вен і нижньої порожнистої вени з наступним визначенням концентрацій альдостерону та кортизолу в кожній із проб. Співвідношення рівнів альдостерону та кортизолу вважається точнішим за визначення лише альдостерону через різне розведення гормону током крові (ліворуч – більше, внаслідок анатомічної особливості – впадіння надниркової вени до ниркової вени). Висновок щодо однієї ураженості надниркової залози робиться у випадку, якщо співвідношення альдостерон/кортизол є більшим у 3-4 рази з одного боку порівняно з іншим. Відповідно для цих пацієнтів пропонується хірургічний метод лікування з видаленням ураженої надниркової залози [3, 5].

До недоліків цього способу (крім потенційної небезпеки ангіографії як інвазійної процедури із застосуванням рентгеноконтрастних речовин і внутрішньосудинного катетера) слід віднести неможливість вірної оцінки співвідношення альдостерон/кортизол у випадках, коли гіперплазована НЗ виробляє у надмірній кількості не лише альдостерон, але й кортизол. Тоді обчислювальний показник співвідношення рів-

нів альдостерону та кортизолу з боку ураженої надниркової залози виявиться хибно заниженим. А з порівняння співвідношень альдостерон/кортизол у здоровій і гіперфункціонуючій НЗ буде зроблено помилковий висновок про відсутність патології в обох залозах, або навіть здорова залоза буде хибно визнана патологічно гіперфункціонуючою. Результатом цього стане невинне видалення здорової НЗ і персистенція захворювання.

Метою роботи було вдосконалення алгоритму діагностики ПА, а також способу передопераційного визначення розташування гіперплазованої НЗ за первинного альдостеронізму, поєднаного з гіперсекрецією кортизолу ураженою наднирковою залозою, шляхом вимірювання рівня кортизолу в крові після нічної дексаметазонової проби.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

За період 1996-2010 рр. проведено обстеження та лікування 186 пацієнтів із ПА, з числа яких було прооперовано 137 хворих із переважно однієї патологічним процесом різних форм. Протягом 1996-2004 рр. основними діагностичними критеріями були: рівень альдостерону у крові понад 30 нг/дл, гіпокаліємія, наявність пухлини НЗ на тлі АГ. Останніми 6 роками діагностику було приведено у відповідність до міжнародних рекомендацій і стандартизовано. Після скринінгового відбору хворих за показником співвідношення альдостерон / активність реніну (або активний ренін) плазми, пацієнтів із непевним діагнозом дообстежували у клініці: проводили визначення альдостерону після навантаження сіллю (в/в введення 2 л фізіологічного розчину), а також в умовах постурального тесту, вимірювали рівень калію та натрію у крові, візуалізували НЗ за допомогою спіральної комп'ютерної томографії з в/в контрастуванням і надтонкими зрізами (1-3 мм). У 26 пацієнтів із сумнівними даними щодо локалізації патології НЗ виконували роздільний відбір крові з правої та лівої надниркових вен під ангіографічним контролем. Результат вважали позитивним за різниці співвідношення альдостерон/кортизол, більшої ніж у 3-4 рази, або за вираженої (більше, ніж у 10 разів) асиметрії концентрації альдостерону в одній із надниркових вен. Показаннями до операції за встановленого діагнозу первинного альдостеронізму вважали позитивний результат роздільного відбору крові, ПА з наяв-

ністю типового (аденома невеликих розмірів) пухлинного ураження однієї з НЗ або виражену асиметрію їх гіперплазії (за відсутності даних роздільного відбору крові з надниркових вен або його недоцільності).

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Впровадження стандартизованого скринінгу за показником співвідношення альдостерон / активний ренін плазми (позитивний критерій – >6,5) і наступного підтвердження випадків ПА шляхом навантаження сіллю (позитивний критерій – >10 нг/дл) суттєво збільшило частоту виявлення захворювання. Так, лише кількість операцій з приводу ПА зросла від 4-8 до 30-50 на рік, а частка пацієнтів із ПА серед усіх хворих із патологією НЗ у клініці невпинно збільшується з 5-10% 1996-2000 роками до 25% 2001-2007 роками та далі до 34-42% 2008-2010 роками. Спостерігається тенденція до підвищення точності передопераційної діагностики та, відповідно, поліпшення віддалених результатів лікування для пацієнтів, яким проведено комплексне дообстеження в клініці з верифікацією діагнозу ПА однією зі стимулюючих проб та із застосуванням роздільного відбору крові з надниркових вен для визначення розташування па-

тологічно зміненої НЗ. Водночас ми зіткнулися з низкою суперечливих і дискусійних питань, пов'язаних зі складними для діагностики випадками. Це стосувалося насамперед пацієнтів із двобічним ураженням НЗ пухлинами або гіперплазією. У 5 із 9 таких хворих виявлено АКТГ-незалежну макронодулярну гіперплазію НЗ (АІМАН синдром), де домінуючим симптомом комплексом були прояви гіперкортизолемії (прихований СК), а додатковим – ПА. У таких випадках віддавали перевагу видаленню більш гіперплазованої НЗ, що за літературними та власними даними дає виражений позитивний клінічний ефект в усуненні симптомів гіперкортизолемії, а часом і гіперальдостеронемії. Персистенція ПА у 3 із таких пацієнтів успішно контролювалася призначенням антагоністів рецепторів альдостерону. У решти 4 хворих гіперкортизолемію не виявлено, роздільний відбір крові не показав асиметричної секреції альдостерону у 3 (де ПА компенсований прийманням спіронолактону), а 1 пацієнт успішно прооперований і позбавився симптомів АГ.

Для іншої частини хворих також було актуальним поєднання прихованого СК і ПА, але за даними комп'ютерної томографії визначалася лише помірна гіперплазія однієї або обох НЗ. Застосування роздільного відбору крові з надниркових вен для них також визнано недоцільним, а операція пропонувалась лише пацієнтам з однобічною гіперплазією. Решту хворих лікували консервативно.

Такий диференційований (з урахуванням можливої гіперкортизолемії) протокол діагностики та лікування було застосовано у 14 пацієнтів із первинним альдостеронізмом, де підозрювали наявність прихованого СК (основна група). Групу підвищеного ризику виявлення прихованого синдрому Кушинга формували насамперед пацієнти з надмірною масою тіла, зниженням толерантності до глюкози або діабетом, зовнішніми ознаками гіперкортизолемії (характерний перерозподіл жирової клітковини, специфічний "горбик" у верхній частині спини, схильність до синців тощо). Контролем ефективності запропонованого способу були 16 пацієнтів із первинним альдостеронізмом, яких обстежували та лікували за традиційним протоколом, незважаючи на ймовірність поєднаного прихованого синдрому Кушинга.

Завдяки застосуванню запропонованого протоколу діагностики було виявлено 4 (29%) ви-

падки гіперкортизолемії, що позбавило необхідності продовжувати обстеження із застосуванням інвазійної методики роздільного відбору крові з надниркових вен. У 3 із цих хворих на підставі аналізу даних комп'ютерної томографії встановлено переважно однібічну гіперплазію надниркової залози та виконано хірургічне лікування – лапароскопічну адреналектомію. Віддалені результати продемонстрували зникнення гіперкортизолемії та гіперальдостеронемії, покращання контролю артеріальної гіпертензії, зменшення ваги, пом'якшення проявів цукрового діабету. Решта пацієнтів продовжували консервативне лікування (спіронолактон, еплеренон, амілорид, препарати калію, за вираженої гіперкортизолемії – кетоконазол). Двом пацієнткам (49 і 63 роки) з ектопічним синдромом Кушинга (первинне джерело знайдено лише потім в 1 випадку), у клінічній картині якого домінували гіперальдостеронізм і тяжка гіпокаліємія, було виконано двобічну лапароскопічну одномоментну адреналектомію з відмінним результатом.

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

Наводимо показові клінічні приклади, що ілюструють складність обстеження та лікування пацієнтів із ПА, поєднаним із прихованим СК.

Хвора Н., 51 рік, поступила на обстеження та лікування до відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 2.11.2010 р. із діагнозом "первинний альдостеронізм, гіперплазія/пухлина лівої надниркової залози; вторинна артеріальна гіпертензія ІІб ст.". Було встановлено рівень альдостерону 36,7 нг/дл і рівень активного реніну 0,5 нг/л. Після проведення роздільного відбору крові з надниркових вен визначено співвідношення альдостерону та кортизолу 580/63 ліворуч і 480/9 праворуч, що підтверджувало переважну гіперплазію та гіперфункцію кори правої надниркової залози. Дексаметазонову пробу не проводили через відсутність клінічних проявів гіперкортизолемії. Виконано правобічну адреналектомію, яка викрила помірну

гіперплазію коркового шару НЗ. Покращання стану пацієнтки (зниження артеріального тиску та полегшення контролю симптомів альдостеронізму) відбувалося лише протягом перших 4-6 тижнів із поступовим подальшим відновленням вихідної клінічної картини. Запізніле проведення нічної дексаметазонової проби виявило приховану гіперкортизолемію, що вочевидь викривило первинні дані обстеження та призвело до неповного ефекту адреналектомії. Пацієнтка отримує патогенетичне та симптоматичне консервативне лікування.

Хвора В., 46 років, поступила на лікування до відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 14.10.2010 р. із діагнозом "первинний альдостеронізм, гіперплазія обох надниркових залоз (більше ліворуч) за даними комп'ютерної томографії, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння 3-го ступеня, симптоматична артеріальна гіпертензія ІІб ст.". Перед виконанням запланованого роздільного відбору крові з надниркових вен було проведено нічну дексаметазонову пробу, яка довела відсутність пригнічення секреції кортизолу після вживання 1 мг дексаметазону. Роздільний відбір крові було скасовано. За даними ревізії знімків комп'ютерної томографії визначено суттєву асиметрію НЗ із більшою гіперплазією лівої НЗ, яку згодом було видалено шляхом лапароскопічної адреналектомії. Хвора поступово одужувала зі зниженням артеріального тиску, зменшенням маси тіла, нормалізацією рівня глюкози у крові. Позитивні результати лікування вочевидь пов'язано з вірним діагностичним алгоритмом і вчасним визначенням прихованої гіперкортизолемії, що дозволило уникнути непотрібної інвазійної процедури – роздільного відбору крові з надниркових вен, та обрання вірного напрямку хірургічного втручання за даними комп'ютерної томографії.

ВИСНОВКИ

1. Діагностика первинного альдостеронізму суттєво полегшується проведенням одночасного визначення рівнів альдостерону та реніну у крові з наступним підтвердженням діагнозу пробою з в/в навантаженням сіллю (фізіологічним розчином).

2. Топічна діагностика процесу за відсутності типової аденоми НЗ вимагає роздільного від-

бору крові з вен обох НЗ із визначенням співвідношення концентрацій альдостерону з двох боків, співвідношення альдостерону та кортизолу з двох боків, а також рівнів кортизолу в кожній із проб і порівняння їх з рівнем кортизолу в нижній порожнистій вені (для впевненості у вірному положенні катетера рівень кортизолу в порожнистій вені має бути в 1,5-2 рази нижчим). Досвід фахівця-ангіографіста має вирішальне значення.

3. Виявлення пацієнтів із прихованою гіперкортизолемією (субклінічний СК) за допомогою нічної дексаметазонової проби є важливим елементом обстеження пацієнтів із ПА, який дозволяє відокремити частину хворих, для яких проведення роздільного відбору крові з надниркових вен буде неінформативним і недоцільним. Такий підхід дозволить уникнути у 10-20% випадків складного та потенційно небезпечного ангіографічного дослідження, поліпшити результати лікування через оцінку ступеня гіперплазії надниркових залоз за даними комп'ютерної томографії, обрання адекватного способу терапії або хірургічної лапароскопічної адреналектомії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Koch C.A., Wofford M.R., Ayala A.R., Pacak K. Overview of Endocrine Hypertension // <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal26/adrenalframe26.htm>. – (ENDOTEXT, Ch. 26). – 2009.
2. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – Vol.66, № 5. – P. 607-18.
3. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F.Jr., Montori V.F. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2008. – V.93, №9. – P. 3266-3281.
4. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C.E., et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol.85. – P. 1863-1867.
5. Rossi G.P. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol.20. – P. 385-400.
6. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M.

The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol.93. – P. 1526-1540.

7. Sibal L., Raza A., Leen B., Kelly W. Audit of adrenal vein sampling for primary aldosteronism // *British Endocrine Societies Joint Meeting 2003 (Glasgow, UK 24-26 March 2003)* // *Endocrine Abstracts.* – 2003. – Vol.5. – P. 245.

РЕЗЮМЕ

Особенности раздельного забора крови из надпочечных вен в диагностике первичного альдостеронизма

Л.В. Щекатурова, С.М. Черенко, Г.И. Макаренко

В работе приведены современные данные, касающиеся диагностики первичного альдостеронизма. Проанализированы методологические и технические трудности в проведении раздельного забора крови из надпочечных вен, особенности интерпретации результатов в случае одновременной гиперкортизолемии (скрытого синдрома Кушинга). Авторы рекомендуют дополнять кропотливое выполнение всей последовательности диагностических проб у больных с подозрением на первичный альдостеронизм ночной дексаметазоновой пробой, а при положительных ее результатах – отказываться от ангиографического раздельного забора крови из вен надпочечников. Локализацию патологического процесса определять в таких случаях по данным компьютерной томографии.

Ключевые слова: первичный альдостеронизм, диагностика, раздельный забор крови из вен надпочечников.

SUMMARY

Peculiarities of adrenal vein sampling in diagnosis of primary aldosteronism

L. Schekaturova, S. Cherenko, G. Makarenko

Modern approach to diagnosis of primary aldosteronism is well described in the article. Methodic and technical difficulties concerning adrenal vein sampling are discussed as well as peculiarities of results interpretation in case of simultaneous subclinical Cushing syndrome. Authors recommend to modify meticulous diagnostic algorithm in patients with suspicious primary aldosteronism by providing of overnight dexametasone test. In the presence of hypercortisolemia results of adrenal vein sampling could be inadequate and this test will be unhelpful. Computed tomography may be more appropriate for lateralization of pathologic adrenal gland in such cases.

Key words: primary aldosteronism, diagnosis, adrenal vein sampling.

Дата надходження до редакції 24.06.2011 р.