

КРИТЕРИИ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ ЗАБОРЕ КРОВИ ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Д.В. Реброва, Э.Р. Шафигуллина, А.А. Лисицын, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, Е.В. Обьедкова, Ш.М. Асадулаев

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведен анализ применения сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике основных форм первичного гиперальдостеронизма. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов крови проведено уточнение коэффициента латерализации. Полученные данные позволяют проводить дифференциальную диагностику форм первичного гиперальдостеронизма при пограничных значениях коэффициента латерализации.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, низкорениновая артериальная гипертензия, сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе [1]. По данным разных авторов, встречаемость заболевания составляет от 7 до 15% среди лиц с артериальной гипертензией (АГ) [2, 3] и от 20 до 30% — среди лиц с вторичными (симптоматическими) формами АГ [4, 5].

До 95% всех случаев ПГА составляют солитарная альдостерон-продуцирующая аденома (АПА), — синдром Конна — и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней диффузно-узелковой гиперплазией коры надпочечников [6, 7].

Дифференциальная диагностика основных форм ПГА является трудной задачей, стоящей как перед эндокринологом, так и хирургом. Наибольшую сложность представляет двустороннее поражение коры надпочечников. Дифференциальная диагностика между АПА и ИГА является определяющим критерием в показаниях к хирургическому вмешательству.

В настоящее время в арсенале врача имеется ряд тестов, которые выполняются на первом этапе обследования с целью установления диагноза ПГА. К ним относятся определение концентрации альдостерона плазмы (КАП), расчет альдостерон-ренинового соотношения (АРС), нагрузочные пробы (ортостатическая, с физиологическим раствором, с флудрокортизоном

и с капотеном). Однако не всегда вышеперечисленные методы позволяют провести дифференциальную диагностику форм ПГА.

На современном этапе развития медицины «золотым стандартом» и единственным методом дифференциальной диагностики между АПА и ИГА является проведение сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК). Некоторые специализированные центры выступают против выполнения ССЗВК у пациентов младше 40 лет с одиночными односторонними аденомами более 1,0 см [8, 9]. Такие убеждения базируются на том, что с возрастом увеличивается распространенность гормонально-неактивных образований надпочечников [10].

Проведение ССЗВК, а также анализ его результатов требуют специальной подготовки, в связи с чем данное исследование должно выполняться в специализированных центрах. Во-первых, ССЗВК является технически сложным и инвазивным методом [11, 12]. Для проведения процедуры забора крови необходимо учитывать возраст пациента, наличие и тяжесть сопутствующей патологии [13]. Частота осложнений, по данным разных авторов, составляет от 0,2 до 13% [10], тогда как успешное выполнение данной диагностической манипуляции варьирует от 30,5 до 78% [6, 9]. Во-вторых, до сих пор нет единого стандартизированного протокола выполнения и интерпретации полученных результатов [7, 8, 12, 13], что обуславливает высокую вариабельность в оценке успешности селективного забо-

ра крови из центральных вен надпочечника [6]. В связи с этим продолжается поиск возможностей усовершенствования данного метода.

В настоящее время существует три протокола ССЗВК: нестимулированный (забор крови в ранние утренние часы на фоне эндогенной стимуляции адренкортикотропным гормоном) и два вида стимулированных (с болюсным введением или с непрерывной инфузией синтетического аналога кортикотропина). Одни авторы считают, что забор крови на фоне стимуляции позволяет минимизировать стресс-индуцированные колебания КАП [10], другие исследователи сообщают о снижении диагностической точности ССЗВК при внутривенном введении синтетического аналога адренкортикотропного гормона (АКТГ) в связи с увеличением продукции альдостерона непораженным надпочечником [6]. В России приоритетным является нестимулированный протокол ССЗВК.

В последние годы активно обсуждается роль промежуточных продуктов стероидогенеза в дифференциальной диагностике основных форм ПГА. R.J. Auchus и соавт. проводили измерение уровня 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ) во время ССЗВК со стимуляцией синтетическим аналогом АКТГ. Было предложено использование коэффициентов соотношения 18-ОНВ к кортизолу более 2 и 18-ОНВ к альдостерону менее 0,5 в дополнение к градиенту соотношения альдостерона к кортизолу [14].

Очевидно, что ССЗВК обладает большим диагностическим потенциалом, однако протокол данной методики выполнения требует дальнейшего изучения и усовершенствования.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные ангиографического исследования с ССВЗК, выполненного у 26 больных с ПГА. Методом иммунохемилюминесцентного анализа определяли уровень кортизола (К) в крови с помощью стандартных тест-наборов фирмы «SIEMENS», Великобритания, методом иммуноферментного анализа – ренин (Р) в крови с помощью стандартных тест-наборов фирмы «DRG Instruments» (Германия). КАП и активность ренина плазмы (АРП) измеряли методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Immunotech» (Чехия). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), 11-дезоксикортизола (S), кортикостерона (B), 11-дезоксикор-

тикостерона (DOC), 11-дегидрокортикостерон (A) и 18-ОНВ в крови [15]. Исследования выполнены на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent 1200» (США).

Забор крови для исследования фоновых гормональных показателей производился с 8:00 до 9:00 утра в положении больного лежа, через 0,5–2 часа после пробуждения пациента при условии его нахождения в горизонтальном положении до венопункции не менее 30 минут. Для подтверждения диагноза ПГА использовали расчет APC, проводили нагрузочные тесты.

ССВЗК производился в ранние утренние часы в связи с наличием эндогенной стимуляции АКТГ. Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера, катетеризация выполнялась с помощью проводника диагностического STORQ, интродюсера 5F, а также катетеров SIMMONS, COBRA, HOOK под контролем введения контрастного вещества.

Диагностические градиенты оценивались в соответствии с рекомендациями эндокринологического общества [10]. Проводился расчет коэффициента селективности по отношению уровней К в надпочечниковых венах и нижней полой вене. ССЗВК считался успешным при значении данного показателя 3:1 и более [9, 10]. Также определялись коэффициенты разведения и латерализации по отношению КАП и уровня К и в крови из надпочечниковых вен соответственно [6, 7, 9]. Градиент латерализации 2:1 и более являлся критерием одностороннего поражения надпочечника [9, 10].

Дополнительные коэффициенты были рассчитаны по данным ВЭЖХ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Количественные показатели представлялись в виде Me/LQ-UQ, где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. В случае распределения, близкого к нормальному, данные представлялись в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (STD). Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Диагноз ПГА у 26 обследованных установлен на основании повышения фонового значения APC более 30 нг/дл на нг/мл/час, повышения КАП

менее чем на 30% после трех часов нахождения пациента в вертикальном положении, снижения уровня КАП менее, чем на 50% после внутривенного капельного введения двух литров физиологического раствора в течение четырех часов. По результатам ССЗВК все больные были разделены на две группы: 17 пациентов с АПА и 9 – с ИГА.

Фоновые уровни КАП, Р и АРП в крови у больных с АПА не отличались от аналогичных показателей в группе пациентов с ИГА (табл. 1).

У 17 больных с АПА КАП после ОП составила 269/108–415 пг/мл, после ПФР данный показатель снижался до 180/105–417 пг/мл. У пациентов с ИГА КАП при проведении ПФР был ниже, чем у больных с АПА ($p < 0,05$), и составил 40/20–60 пг/мл. В группе пациентов с двусторонней формой ПГА при проведении ОП отмечено увеличение КАП на $26,5 \pm 2,5\%$, что значимо выше по сравнению с данными группы больных с альдостеромой. При оценке фонового содержания кортикостероидов крови методом ВЭЖХ отмечено повышение уровней 18-

ОНВ (2,8/1,4-4,2 нг/мл; $p < 0,05$), В (8,2/4,5-10,9 нг/мл; $p = 0,01$) и соотношения В/А (2,8/1,8-5,2; $p = 0,01$) у пациентов с АПА в сравнении с обследованными с ИГА.

С целью дифференциальной диагностики основных форм ПГА при оценке данных ССЗВК использовался коэффициент латерализации 2:1. У больных АПА данный показатель составил 4,8/2,9-6,0, тогда как у пациентов с ИГА – 1,1/0,9–1,6. Методом ВЭЖХ нами установлены дополнительные критерии латерализации (табл. 2). У больных с АПА установлено повышение уровней В в 4 раза, ДОС – в 2 раза и 18-ОНВ в 3 раза в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией гормонов в сравнении со второй надпочечниковой веной. Также были увеличены уровень 18-ОНВ в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией гормонов, соотношения В1/В2, 18-ОНВ1/18ОНВ2, В/А, В/Ф и 18ОНВ/Ф у больных с АПА при сравнении данных показателей у больных с ИГА (табл. 2).

Таблица 1

Стандартные тесты лабораторной диагностики первичного гиперальдостеронизма

Показатель	Me/LQ-UQ	
	Пациенты с альдостеронпродуцирующей аденомой (n=17)	Пациенты с идиопатическим гиперальдостеронизмом (n=9)
Альдостерон, пг/мл	656/330-879	570/317-686
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,21/0,1-0,6	1,2/0,2-2,8
Ренин, пг/мл	2,0/0,5-4,1	2,5/0,5-5,0
Альдостерон через 3 часа ходьбы, пг/мл	268/108-417	828/120-1610
Альдостерон после пробы с физиологическим раствором, пг/мл	281/105-492*	40/20-60
Альдостерон/кортизол-1 (КАП/К-1)	3,4/1,7-6,2	3,3/2,2-4,5
Альдостерон/кортизол-2 (КАП/К-2)	0,6/0,2-1,2	1,9/1,4-3,5
КАП/К-1 на КАП/К-2	4,8/2,9-6,0*	1,1/0,9-1,6

* $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с данными пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом. 1 – надпочечниковая вена со стороны большего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола; 2 – надпочечниковая вена со стороны меньшего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола.

Критерии латерализации при сравнительном селективном заборе крови из надпочечниковых вен по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатели	Me/LQ-UQ	
	Пациенты с альдостеронпродуцирующей аденомой (n=16)	Пациенты с идиопатическим гиперальдостеронизмом (n=9)
18-гидрооксикортикостерон со стороны гиперсекреции (18-ОНВ1)	15,2/9,1-22,2**	2,1/1,0-2,5
18-гидрооксикортикостерон-1 / 18-гидрооксикортикостерон-2 (18-ОНВ1 / 18-ОНВ2)	3,8/3,0-4,8** > 3,0	0,5/0,2-0,6 < 0,6
Кортикостерон-1 / кортикостерон-2 (B1 / B2)	7,8/4,2-18,8* > 4,0	2,0/1,6-2,5 < 2,5
11-дезоксикортикостерон-1 / 11-дезоксикортикостерон-2 (DOC1 / DOC2)	4,5/2,0-8,5 >2,0	1,2/0,8-1,4
Кортикостерон / 11-дегидрокортикостерон-1 на кортикостерон / 11-дегидрокортикостерон-2 (B/A1 на B/A2)	8,4/3,4-12,5* > 3,0	1,4/0,9-2,3 < 2,3
Кортикостерон-1, скорректированный по уровню кортизола, на кортикостерон-2, скорректированный по уровню кортизола (B/F1 на B/F2)	3,6/2,0-5,2* >2,0	1,2/1,0-1,4
18-гидрооксикортикостерон-1, скорректированный по уровню кортизола, на 18-гидрооксикортикостерон-2, скорректированный по уровню кортизола (18-ОНВ/F1 на 18-ОНВ/F2)	1,8/1,5-2,7* >1,5	0,3/0,1-0,4

* p<0,05, ** p<0,01 – достоверность различий в сравнении с данными пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом. 1 – надпочечниковая вена со стороны большего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола; 2 – надпочечниковая вена со стороны меньшего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола

Выводы

Основным критерием дифференциального диагноза различных форм ПГА при проведении ССЗВК является коэффициент латерализации, рассчитываемый как соотношение уровней альдостерона, скорректированных по уровням кортизола, в правой и левой надпочечниковых венах. При значении данного показателя более 2 односторонняя гиперпродукция альдостерона считается доказанной. При пограничных значениях градиента латерализации (около 2) для уточнения формы ПГА необходимо применение дополнительных коэффициентов, определяемых по результатам ВЭЖХ. К ним относятся соотношения уровней В, DOC и 18-ОНВ в правой и левой надпочечниковых венах, а также уровней В и 18-ОНВ, скорректированных по уровням F, в правой и левой надпочечниковых венах.

У больных с ПГА установлены дополнительные критерии латерализации надпочечниковых

вен с целью дифференциальной диагностики АПА и ИГА по данным ВЭЖХ:

1. Увеличение уровня 18-гидрооксикортикостерона в крови надпочечниковой вены со стороны гиперсекреции альдостерона у больных с альдостеронпродуцирующей аденомой в сравнении с данными пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом.

2. Увеличение соотношений уровней кортикостерона и 18-гидрооксикортикостерона в крови, кортикостерон/11-дегидрокортикостерон, кортикостерон/кортизол и 18-гидрооксикортикостерон/кортизол в надпочечниковых венах у больных с альдостеромой по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом.

3. Увеличение уровней кортикостерона в 4 раза и более, 11-дезоксикортикостерона более чем в 2 раза, 18-гидрооксикортикостерона более чем в 3 раза, соотношений кортикостерон

/11-дегидрокортикостерон более чем в 3 раза, кортикостерон/кортизол более чем в 2 раза и 18-гидрокортикостерона/кортизол более чем в 1,5 раза в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией альдостерона в сравнении с уровнями аналогичных показателей в крови противоположной надпочечниковой вены у больных с альдостеромой.

4. Для больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом установлены соотношения между уровнями кортикостерона в надпочечниковых венах менее 2,5, 11-дезоксикортикостерона – менее 1,4, 18-гидрокортикостерона – менее 0,4.

Литература:

1. Панькин, В.И. Гиперальдостеронизм: определение, этиология, классификация, клинические признаки и синдромы, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / В.И. Панькин // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 39. – № 7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/23012> (дата обращения: 02.06.2013).

2. Hannemann, A. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies / A. Hannemann, M. Bidlingmaier, N. Friedrich, J. Manolopoulou, A. Spyroglou, H. Volzke, F. Beuschlein, J. Seissler, R. Rettig, S.B. Felix, R. Biffar, A. Doring, C. Meisinger, A. Peters, H.E. Wichmann, M. Nauck, H. Wallaschofski, M. Reincke // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167. – P. 7–15.

3. Mulatero, P. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents / P. Mulatero, M. Stowasser, K.C. Loh, C.E. Fardella, R.D. Gordon, L. Mosso, C.E. Gomez-Sanches, F. Veglio, W.F. Young // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 3. – P. 1045–1050.

4. Rossi, G.P. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G.P. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi, G. Desideri, B. Fabris, C. Ferri, C. Ganzaroli, G. Giacchetti, C. Letizia, M. Maccario, F. Mallamaci, M. Mannelli, M.J. Mattarello, A. Moretti, G. Palumbo, G. Parenti, E. Porteri, A. Semplicini, D. Rizzoni, E. Rossi, M. Boscaro, A.C. Pessina, F. Mantero // *J. Amm. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2293–2300.

5. Funder, J.W. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? / J.W. Funder // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 48. – P. 1625–1627.

6. Vonend, O. Adrenal venous sampling. Evaluation of the German Conn's registry / O. Vonend, N. Ockenfels, X. Gao, B. Allolio, K. Lang, K. Mai, I. Quack, A. Saleh, C. Degenhart, J. Seufert, L. Seiler, F. Beuschlein, M. Quinkler, P. Padrabsky, M. Bidlingmaier, R. Lorenz, M. Reincke, L.C. Rump // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 990–995.

7. Young, W.F. Primary aldosteronism - one picture is not worth a thousand words / W.F. Young // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – № 5. – P. 357–358.

8. Mulatero, P. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes / P. Mulatero, C. Bertello, D. Rossato, G. Mengozzi, A. Milan, C. Garrone, G. Giraudo, G. Passarino, D. Garabello, A. Verhovez, F. Rabbia, F. Veglio // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 4. – P. 1366–1371.

9. Rossi, G.P. The adrenal vein sampling international study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism / G.P. Rossi, M. Barisa, B. Allolio, R.J. Auchus, L. Amar, D. Cohen, C. Degenhart, J. Deinum, E. Fischer, R. Gordon, R. Kickuth, G. Kline, A. Lacroix, S. Magill, D. Miotto, M. Naruse, T. Nishikawa, M. Omura, E. Pimenta, P.F. Plouin, M. Quinkler, M. Reincke, E. Rossi, L.C. Rump, F. Satoh, L.S. Kool, T.M. Seccia, M. Stowasser, A. Tanabe, S. Trerotola, O. Vonend, J. Widimsky, K.D. Wu, V.C. Wu, A.C. Pessina // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 5. – P. 1606–1614.

10. Funder, J.W. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella, C.E. Gomez-Sanches, F. Mantero, M. Stowasser, W.F. Young, V.M. Montori // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3266–3281.

11. Satoh, F. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling / F. Satoh, T. Abe, M. Tanemoto, M. Nakamura, M. Abe, A. Uruno, R. Morimoto, A. Sato, K. Takase, S. Ishidoya, Y. Arai, T. Suzuki, H. Sasano, T. Ishibashi, S. Ito // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30. – № 11. – P. 1083–1095.

12. Stowasser, M. Update in primary aldosteronism / M. Stowasser // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – N. 10. – P. 3623–3630.

13. Funder, J.W. Primary aldosteronism: clinical lateralization and costs / J.W. Funder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 10. – P. 3450–3452.

14. Auchus, R.J. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism / R.J. Auchus, D.W. Chandler, S. Singeetham, N. Chokshi, F.E. Nwariaku, B.L. Dolmatch, S.A. Holt, F.H. Wians, S.C. Josephs, C.K. Trimmer, J. Lopera, W. Vongpatanasin, S.D. Nesbitt, D. Leonard, R.G. Victor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – № 7. – P. 2648–2651.

15. Великанова, Л.И. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов. Учебное пособие / Л.И. Великанова. – СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМА им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2013. – 27 с.

Д.В. Реброва

Тел.: +79112392209

E-mail: endocrinology@list.ru

Реброва Д.В., Шафигуллина З.Р., Лисицын А.А., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Обедкова Е.В., Асадулаев Ш.М. Критерии латерализации при селективном заборе крови из надпочечниковых вен у больных с первичным гиперальдостеронизмом по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 34–39.

LATERALIZATION CRITERIA IN ADRENAL VEIN SAMPLING IN PATIENS WITH PRIMARY ALDOSTERONISM BY HIGH EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY

D.V. Rebrova, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, E.V. Obedkova, S.M. Asadulaev
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Analysis of the use of adrenal vein sampling for differential diagnosis of the main forms of primary aldosteronism is presented in the article. Coefficient of lateralization was specified by high effective liquid chromatography of blood corticosteroids. This data is useful for differential diagnosis of the main forms of primary aldosteronism in the cases with boundary values of coefficient of lateralization.

Key words: primary aldosteronism, low-renin hypertension, adrenal vein sampling, high effective liquid chromatography.

Authors

D.V. Rebrova

Tel.: +79312082392

E-mail: endocrinology@list.ru

Rebrova D.V., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V., Obedkova E.V., Asadulaev S.M. Lateralization criteria in adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism by high effective liquid chromatography // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 34–39.