

На правах рукописи

Рогаль Екатерина Юрьевна

Диагностика первичного гиперальдостеронизма

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012 год

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении
Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации
(директор академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Научный руководитель: Бельцевич Дмитрий Германович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Платонова Надежда Михайловна
доктор медицинских наук

Харнас Сергей Саулович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение: ГБУЗ МО Московский областной
научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф.Владимирского

Защита состоится «20» июня 2012г., в 14:00 часов на заседании
Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологический научный
центр Минздравсоцразвития РФ по адресу: г. Москва, ул. Дм. Ульянова дом 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ
Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Автореферат разослан «18» мая 2012г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящий момент первичный гиперальдостеронизм (ПГА) признается одной из основных причин артериальной гипертензии (АГ). По современным представлениям, распространенность ПГА составляет до 15% от всех АГ и 30% от вторичных (симптоматических) АГ (Калинин А.П., 2000; Щетинин В.В. 2002; Connell J.M. 2002; Gordon R.D. 1993; Kaplan N.M., 2004). Однако, до недавнего времени оценка распространенности ПГА варьировала от 0,05% до 2%, что отчасти было связано с отсутствием надежного скринингового теста, а также переоценкой гипокалиемии и АГ, как основных диагностических критериев ПГА (Young WF Jr., 2002). Однако, с внедрением в клиническую практику определения соотношения альдостерона (А) к активности ренина плазмы (АРП) в 1981 г. Hiramatsu (Hiramatsu K, 1981), выявляемость ПГА значительно возросла (Mulatero P., 2004).

Несмотря на то, что альдостерон-рениновое соотношение (АРС) является самым доступным и распространенным методом скрининга ПГА (McKenna T.J., 1991, Stowasser M., 2003), плохая воспроизводимость данного теста, отсутствие стандартизированных условий его проведения, а также низкая специфичность с большим количеством ложноположительных результатов делают сомнительной диагностическую значимость данного соотношения.

С момента активного применения АРС проводилось множество исследований, пытающихся установить алгоритм диагностики ПГА (Gordon R.D., 1994; Lim P.O., 2000; Fardella C.E., 2000; Galloway B.J., 2001; Strauch B., 2003; Nishizaka M.K., 2005). Эти исследования отличались по выборке пациентов, скрининговым тестам, условиям забора крови, единицам измерения лабораторных параметров, референсным значениям АРС (критическим точкам разделения), и в настоящий момент вопрос формирования единого диагностического алгоритма ПГА остается открытым.

Не менее спорным является вопрос выбора высокоспецифичного теста, подтверждающего наличие ПГА. Из 4 существующих тестов (тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с физиологическим раствором, тест с

флудрокортизоном, тест с каптоприлом) ни один не может быть предложен в качестве предпочтительного, что связано с вопросами безопасности нагрузочных тестов при АГ, сложностью выполнения теста с флудрокортизоном и низкой специфичностью теста с каптоприлом. Тем не менее, проведение теста, верифицирующего наличие ПГА, является обязательным, так как метод с высокой степенью достоверности уменьшает количество ложноположительных диагнозов ПГА, а значит, избавляет от необходимости проведения сложных дорогостоящих диагностических процедур, например, сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССВЗК).

Не менее актуальным вопросом является стандартизация методики ССВЗК, которая в настоящее время остается единственным методом дифференциальной диагностики двух основных нозологических форм ПГА (альдостерон-продуцирующей аденомы (АПА) и идиопатического гиперальдостеронизма (ИГА)). Однако, низкая результативность данной диагностической процедуры, связанная с техническими особенностями ее выполнения, не всегда позволяет рассматривать этот метод диагностики в качестве “золотого стандарта”.

Необходимо понимать, что успех лечения и прогноз у этих больных напрямую зависят от своевременности диагноза, от понимания преимуществ и недостатков диагностических тестов ПГА, формирования правильных показаний к ССВЗК и подходов к дальнейшей терапии. Возможность полного излечения части пациентов с ПГА при своевременной диагностике и выборе оптимальной тактики, а также современные эпидемиологические представления о распространенности заболевания делает проблему лечебно-диагностической концепции ПГА особенно актуальной.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оптимизация диагностики ПГА.

Задачи исследования

1. Определить чувствительность и специфичность А, АРП, калия и АРС в первичной диагностике ПГА у пациентов с АГ и одно- и/или двусторонними изменениями в надпочечниках.
2. Сравнить диагностическую ценность АРС, рассчитанного в горизонтальном положении больного после ночного сна, а также через 2 и 4 часа ортостаза.

3. Сравнить чувствительность и специфичность теста с физиологическим раствором и теста с капотеном в диагностике ПГА.
4. Сравнить результативность различных методик ССВЗК.
5. Разработать диагностический протокол ПГА.

Научная новизна

Впервые обследование пациентов с АГ, одно- и/или двусторонними изменениями в надпочечниках проведено в соответствии с международным протоколом с определением АРС в качестве теста скрининга и высокоспецифичного верифицирующего теста с физиологическим раствором. Стандартизировано определение АРС в качестве теста первичной диагностики ПГА. Обоснован выбор теста с физиологическим раствором в качестве предпочтительного верифицирующего теста. Впервые стандартизована двухэтапная методика ССВЗК, с предварительной оценкой результативности по градиенту селективности и последующим расчетом градиента латерализации.

Практическая значимость

На основании стандартизированного определения АРС первичная диагностика ПГА перенесена на амбулаторный этап. Отработана методика проведения теста с физиологическим раствором в качестве высокоспецифичного верифицирующего теста. На основании двухэтапного диагностического протокола ПГА уменьшено количество выполненных процедур ССВЗК, а также оперативных вмешательств у пациентов с АГ и гормонально-неактивными образованиями надпочечников. В результате отработки двухэтапной методики ССВЗК повышена ее результативность.

Положения, выносимые на защиту.

1. АРС продемонстрировало большую чувствительность по сравнению с А, АРП, калием в первичной диагностике ПГА, в связи с чем может быть предложено в качестве теста скрининга данного заболевания.

2. Проведение верифицирующего теста является обязательным. В качестве предпочтительного теста может быть предложен тест с физиологическим раствором.

3. Обследование пациентов групп риска по наличию ПГА рекомендовано проводить по двухэтапному диагностическому протоколу – с определением АРС на первом этапе и проведением верифицирующего теста на втором этапе.

4. ССВЗК является стандартным методом дифференциальной диагностики различных нозологических форм ПГА. При необходимости проведения оперативного лечения рекомендовано проведение ССВЗК.

Личный вклад соискателя выражается в планировании и реализации всех этапов работы: наборе исследовательского материала, разработке и выполнении плана исследований, назначении и динамическом контроле проводимой терапии, оформлении необходимой документации. Автор лично выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Реализация результатов работы

Основные положения работы внедрены в лечебную практику ФГБУ ЭНЦ. Полученные результаты научно-исследовательской работы используются в курсе лекций и практических занятий ФГБУ ЭНЦ.

Апробация работы и публикации

Апробация работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ ЭНЦ 14 марта 2012г. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы в отечественных научных изданиях; все работы опубликованы в журналах, рецензируемых в ВАК РФ.

2009-2010 гг. соисполнитель гранта президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ по теме: ”Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма” (МД-4463.2009.7).

2011 г. – соавтор патента “Способ стандартизированной двухэтапной диагностики первичного гиперальдостеронизма у пациентов с сочетанным наличием объемного образования надпочечника и артериальной гипертензии”.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания результатов исследования и их обсуждения,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 104 страницах, содержит 19 таблиц, 11 рисунков, 1 формулу. Список литературы содержит 118 источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2008 по 2010 гг. в ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ обследовано 100 пациентов с АГ и различными опухолевыми изменениями в надпочечниках.

Всем пациентам на подготовительном этапе была рекомендована либерализованная солевая диета (прием не менее 5 г NaCl). При наличии гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л), проводилось восстановление уровня калия до нормальных значений (более 3,5 ммоль/л). При приеме пациентами гипотензивных препаратов, потенциально влияющих на уровень А, АРП и, как следствие, АРС, данные препараты были отменены на 3-4 недели. Контроль артериального давления (АД) осуществлялся гипотензивными препаратами из группы недигидропиридиновых блокаторов Ca⁺⁺ каналов (Верапамил), α -адреноблокаторов (Доксазозин).

Задачей амбулаторного этапа явилось проведение теста скрининга в группе пациентов с АГ и различными опухолевыми изменениями в надпочечниках, включающее в себя определение А, АРП с последующим расчетом АРС. Забор крови осуществлялся в утренние часы (с 8 до 10) при соблюдении условий подготовительного этапа и нахождении пациента в сидячем положении в течении 10-15 минут непосредственно перед венопункцией. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ПГА (Clinical Practice Guidelines, 2008) диагностически значимой величиной по наличию ПГА нами было принято АРС более 30 (или 750 при измерении альдостерона в СИ). По результатам амбулаторного этапа пациенты были распределены следующим образом – 64 пациента вошли в группу пациентов с АГ и высоким АРС, а 36 пациентов – в группу пациентов с АГ и нормальным АРС (контрольная группа).

В первой группе пациентов изменения в надпочечниках по данным инструментальных методов исследования (КТ, МРТ) были распределены следующим образом:

- одностороннее объемное образование – 48 пациентов (75%);
- двусторонние объемные образования – 16 пациентов (25%);

Во второй группе пациентов изменения в надпочечниках по данным инструментальных методов исследования (КТ, МРТ) были распределены следующим образом:

- одностороннее объемное образование – 28 пациентов (78%);
- двусторонние объемные образования – 8 пациентов (22%);

Задачей первого этапа исследования явилось определение А, АРП с последующим расчетом АРС в разные временные интервалы:

1. Базально, то есть при условии нахождения пациента в горизонтальном положении перед пробуждением (как минимум в течение 6-8 часов);
2. Через 2 и 4 часа пребывания пациента в вертикальном положении.

Задачей второго этапа исследования явилось проведение 2-х функциональных верифицирующих тестов (теста с физиологическим раствором и теста с капотеном) и их сравнение.

Методика проведения тестов, подтверждающих ПГА.

Методика проведения теста с физиологическим раствором.

Пациент находится в горизонтальном положении в течение часа до начала проведения теста, то есть, забора крови на А, калий в базальной точке с 8:00 до 9:30. Далее производится внутривенное медленное введение 2 л 0,9% раствора NaCl в течение 4 часов, по окончании которого осуществляется повторный забор крови на А, калий. Во время проведения теста необходим мониторинг АД, пульса.

Методика проведения теста с капотеном.

Пациент находится в горизонтальном положении в течение часа до начала проведения теста, то есть, забора крови на А, АРП в базальной точке с 8:00 до 9:30. Далее пациент принимает капотен 25 мг с последующим определением А, АРП через час после приема капотена. Во время проведения теста необходим мониторинг АД, пульса. В течение всего теста пациент продолжает находиться в горизонтальном положении.

Таким образом, всем пациентам были проведены подтверждающие тесты (тест с физиологическим раствором, тест с капотеном), а также тест с постуральной нагрузкой при условии обязательной госпитализации.

При результатах теста с внутривенной натриевой нагрузкой в группу пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА вошли 42 человека, в

группу с эссенциальной АГ – 17 человек, в группу пациентов с результатами, соответствующими “серой зоне” (СЗ), - 5 человек.

На третьем этапе исследования всем пациентам при условии лабораторно подтвержденного диагноза по данным теста с физиологическим раствором, отсутствия необратимого поражения органов-мишеней, а также желания пациента на проведение оперативного лечения проводился ССВЗК.

Методика проведения ССВЗК.

ССВЗК производился в ранние утренние часы на фоне эндогенной стимуляции адренкортикотропного гормона (АКТГ). Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера. С помощью проводника диагностического STORQ, интродюсера 5F, а также катетеров SIMMONS, COBRA, HOOK осуществлялась катетеризация обеих надпочечниковых вен. Положение наконечника катетера проверялось аккуратным введением минимального количества контрастного вещества. При удовлетворительном положении катетера, введение контрастного вещества прекращалось. Катетеризация начиналась с правой надпочечниковой вены. Забор крови слева типично производился в точке соединения нижней диафрагмальной и левой надпочечниковой вен. Перед забором крови из надпочечниковых вен контрастное вещество из системы полностью удалялось.

На первом этапе ССВЗК оценивалась селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови, то есть нижней полой веной (НПВ). В соответствии с Clinical Practise Guidelines, 2008, удовлетворительным коэффициентом селективности мы считали 3:1.

При получении достоверного коэффициента селективности на втором этапе определялся градиент латерализации, который мы рассчитывали по формуле 1.

Формула 1. А(Д)/кортизол(Д) к А(Н)/кортизол(Н)

А – концентрация альдостерона плазмы

Д – доминантная сторона

Н – недоминантная сторона

Градиент латерализации более 2 свидетельствовал об односторонней продукции альдостерона, менее 2 - о двустороннем поражении надпочечников.

Согласно **Методике-I** одновременный забор крови на альдостерон и кортизол осуществлялся из одного образца крови справа, слева и НПВ.

В соответствии с **Методикой-II** вначале производился забор крови на кортизол из максимально возможного количества точек справа (как правило, 5), одного образца крови слева и НПВ, с последующим определением альдостерона только в образцах крови с достоверным градиентом селективности.

Методы исследования

Клинический метод.

При поступлении пациента он включал в себя сбор анамнеза, стандартное клиническое обследование по органам и системам.

Лабораторные методы.

Исследование уровней биохимических и гормональных показателей в сыворотке крови выполнялось в лаборатории клинической биохимии ФГУ ЭНЦ (руководитель – А.В. Ильин), а также в гормональной лаборатории ФГУ ЭНЦ (руководители – профессор Н.П. Гончаров, профессор Г.С. Колесникова). Лабораторные методы включали в себя:

- биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина, калия и натрия;
- гормональный анализ крови с определением альдостерона и активности ренина плазмы методом радиоиммунологического анализа на автоматическом анализаторе (фирма "Immunotech" Франция/Чехия), а также кортизола методом усиленной хемилюминисценции с помощью автоматизированной системы Vitros ECi (фирма Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания).

Инструментальные методы.

- радиологический, который включал в себя оценку структурных изменений надпочечников при проведении компьютерной томографии забрюшинного пространства с помощью объемно-динамического мультиспирального компьютерного томографа Aquilion One-320.
- ангиографический, который включал в себя проведение ССВЗК с использованием интродюсера 5F, катетера Кобра 5F и 4F, катетера Simon1, проводника диагностического STORQ (стандарт, софт), позитронно-эмиссионного

томографа, контрастного вещества (Визипак).

Статистический метод.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0» («SPSS: An IBMCompany» США). Количественные непрерывные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, квартили [25%-75%] и min-max. Для сравнения независимых выборок применялись непараметрические критерии Манна-Уитни (U). Для сравнения зависимых выборок - непараметрический критерии Уилкоксона и Фридмана. Расчёты прогностической значимости функциональных проб (проба с физиологическим раствором, проба с капотеном) выполнялись с использованием «латинского квадрата» (таблицы сопряжённости). Результат или разница значений считалась достоверной при уровне значимости ($p < 0,05$). Для расчёта коэффициента корреляции применялся ранговый метод Спирмена и метод частичной корреляции с учётом дополнительных показателей.

Результаты собственных исследований.

Общая характеристика пациентов.

В основной проспективный этап исследования вошли 64 пациента с АГ, повышенным АРС на амбулаторном этапе, односторонними и/или двусторонними микро- и/или макронодулярными изменениями, а также 36 пациентов контрольной группы. Из 64 пациентов у 28 пациентов была зафиксирована гипокалиемия (калий менее 3,5 ммоль/л) на амбулаторном этапе, в связи с чем, проводилось восполнение уровня калия, как минимум до 3,5 ммоль/л. Ни у одного пациента в контрольной группе гипокалиемии зафиксировано не было. Всем пациентам проводилось определение АРС в трех временных интервалах при условии обязательной госпитализации, а также подтверждающие функциональные тесты – тест с физиологическим раствором и тест с капотеном, а также их сравнительный анализ.

Первый этап исследования – стандартизация АРС.

На первом этапе исследования проводили определение АРС базально (до подъема пациента с кровати), через 2 и 4 часа пребывания пациента в вертикальном положении. Расчет АРС осуществлялся на основании абсолютных значений уровня

А и АРП в разных временных точках. Оценка чувствительности и специфичности диагностических величин А, АРП, калия и АРС в первичной диагностике ПГА осуществлялась по отношению к тесту с физиологическим раствором, который был принят нами в качестве “золотого стандарта”. По результатам теста с физиологическим раствором в группе 64 пациентов с АГ и высоким АРС у 42 пациентов был диагностирован ПГА, 5 пациентов попали в “серую зону” (СЗ), у 17 пациентов – АГ.

Расчет уровня калия.

В группе пациентов с лабораторно верифицированным диагнозом ПГА у 27 на преаналитическом этапе отмечалась гипокалиемия. В группах с АГ, СЗ и контрольной группе (КГ) у всех пациентов на преаналитическом этапе уровень калия был в пределах нормальных значений.

Таб. 1. Уровень калия на амбулаторном этапе.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	3,330±0,624	2,3	4,6	3,2(2,8-3,625)	42
АГ	4,241±0,429	3,6	5,2	4,2(3,9-4,6)	17
СЗ	3,920±0,540	3,1	4,5	4,1(3,4-4,35)	5
КГ	4,022±0,268	3,8	4,7	3,95(3,8-4,175)	36

При сравнении уровня калия достоверные различия были зафиксированы между группой пациентов с ПГА и остальными группами пациентов, а также между группами пациентов с АГ и контрольной группой пациентов ($p < 0.01$, достоверность определялась с помощью критерия Манна — Уитни). Медиана уровня калия в группе пациентов с ПГА находилась в зоне гипокалиемии, в то время как в других группах пациентов – в диапазоне нормальных значений.

Расчет уровня альдостерона.

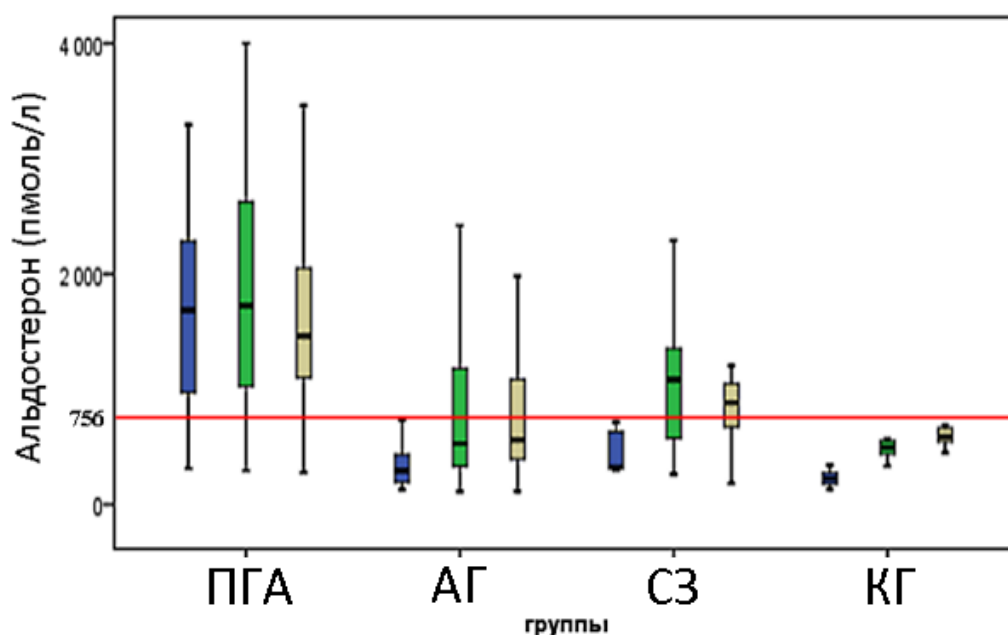
В группе пациентов с ПГА медиана уровня альдостерона в базальной точке составляет – 1684 пмоль/л, крайние квартили – 962,45 и 2295,2 пмоль/л, в группе пациентов с АГ медиана альдостерона – 293 пмоль/л, крайние квартили – 179,95 и 452 пмоль/л, в подгруппе пациентов СЗ медиана альдостерона – 322 пмоль/л, крайние квартили 304,5 и 672,5 пмоль/л, в контрольной группе пациентов данные показатели 223 пмоль/л, 166,75 и 276 пмоль/л соответственно.

Таб.2. Уровень альдостерона в базальной точке.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	1858,3±1322,9	312	6546	1684,0(962,45-2295,2)	42
АГ	369,04±273,00	131	1200	293,00(179,95-452,00)	17
СЗ	455,20±200,74	296	714	322,00(304,50-672,50)	5
КГ	229,97±66,849	134	340	223,00(166,75-276,00)	36

При определении альдостерона в базальной точке все группы пациентов, кроме группы пациентов с АГ и СЗ, а также группы с АГ с контрольной группой пациентов достоверно различались между собой ($p < 0.01$, достоверность определялась с помощью критерия Манна — Уитни). В группе пациентов с ПГА разброс значений альдостерона был максимальным, в остальных группах — минимальным. Все значения альдостерона, кроме группы пациентов с ПГА, находились ниже верхней границы нормальных значений.

Рис.1. Уровень альдостерона в базальной точке, через 2 и 4 часа ортостаза.



- Альдостерон базальная точка
- Альдостерон через 2 часа ортостаза
- Альдостерон через 4 часа ортостаза

Уровень альдостерона в группе пациентов с ПГА был достоверно повышен в трех временных интервалах. В группах пациентов с АГ и СЗ уровень альдостерона в базальной точке находился в диапазоне высоконормальных значений, а в точках 2 и 4 часа ортостаза отмечалась тенденция к повышению его уровня. В контрольной группе пациентов уровень альдостерона в трех временных интервалах не достигал верхней границы нормы. Достоверные различия в уровне альдостерона в разные временные интервалы были выявлены в группе пациентов с АГ ($p = 0,015$) и контрольной группе пациентов ($p < 0,001$) (достоверность определялась с помощью критерия Фридмана).

Расчет уровня АРП.

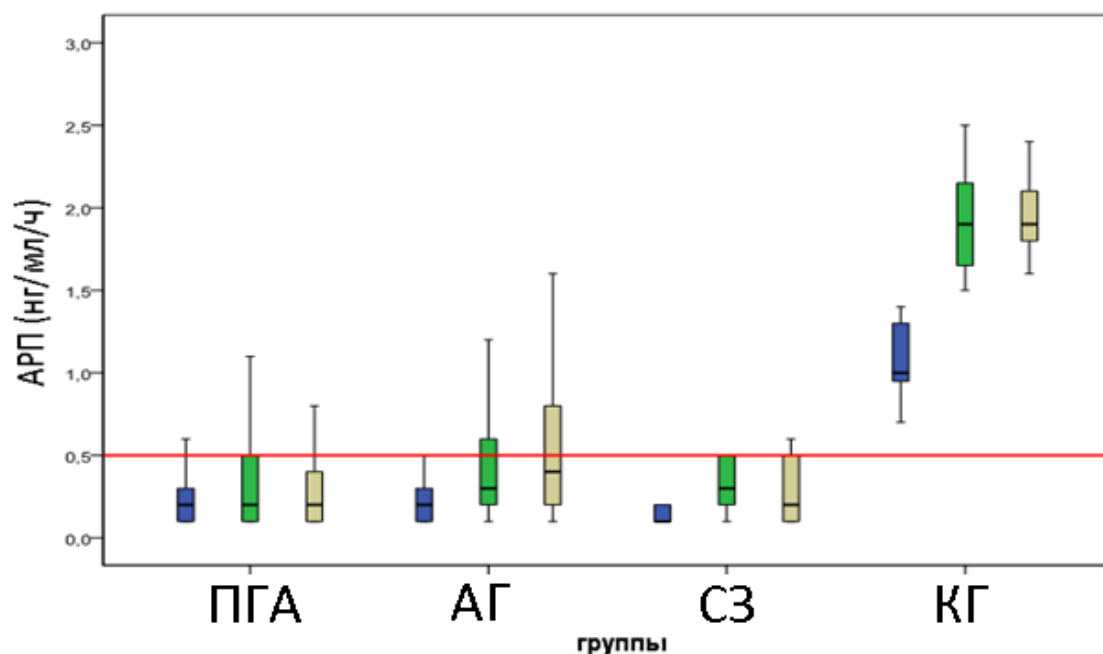
В группе пациентов с ПГА медиана уровня АРП в базальной точке составляет $0,2$ нг/мл/ч, крайние квартили $0,1$ и $0,3$ нг/мл/ч, в группе пациентов с АГ медиана АРП $0,2$ нг/мл/ч, крайние квартили $0,1$ и $0,35$ нг/мл/ч, в группе пациентов СЗ медиана АРП $0,1$ нг/мл/ч, крайние квартили $0,1$ и $0,35$ нг/мл/ч, в контрольной группе пациентов данные показатели $1,0$, $0,925$ и $1,30$ нг/мл/ч соответственно.

Таб.3. АРП в базальной точке.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	0,312±0,377	0,1	1,9	0,200(0,100-0,300)	42
АГ	0,229±0,131	0,1	0,5	0,200(0,100-0,350)	17
СЗ	0,200±0,173	0,1	0,5	0,100(0,100-0,350)	5
КГ	1,08±0,232	0,7	1,4	1,00(0,925-1,30)	36

При определении АРП в базальной точке достоверно различались группы пациентов с ПГА, АГ, СЗ с контрольной группой ($p < 0,01$, достоверность определялась с помощью критерия Манна — Уитни). Разброс значений АРП в контрольной группе пациентов находился выше нижней границы нормы, в то время как медиана уровня АРП в остальных группах пациентов находилась ниже нижней границы нормальных значений.

Рис.2. Уровень АРП в базальной точке, через 2 и 4 часа “ортостаза”.



- АРП базальная точка
- АРП 2 часа после
- АРП 4 часа после

Достоверные различия в уровне АРП в разные временные интервалы были отмечены внутри групп пациентов с ПГА ($p = 0,008$), АГ ($p = 0,003$), контрольной группе пациентов ($p = 0,001$, достоверность определялась с помощью критерия Фридмана).

Расчет уровня АРС.

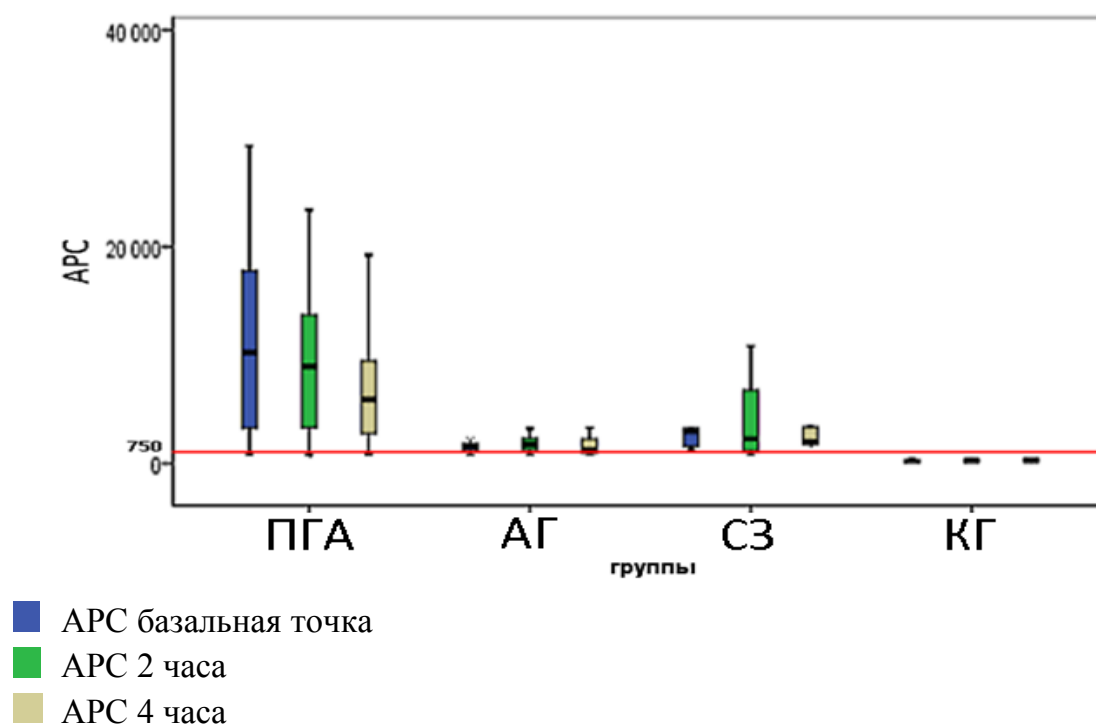
При определении АРС в базальной точке в группе пациентов с ПГА медиана АРС составляет 10242, крайние квартили 3198 и 18447, в группе пациентов с АГ медиана - 1617, крайние квартили - 1221 и 1868,5, в группе пациентов с СЗ медиана - 2960, крайние квартили - 1413,5 и 5180. В контрольной группе пациентов вышеуказанные показатели 222, 166,25 и 285,5 соответственно

Таб.4. АРС в базальной точке.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	13147±13330	906	65460	10242(3198,0-18447)	42
ЭАГ	1686,8±685,1	853	3380	1617,0(1221,0-1868,5)	17
СЗ	3229,4±2345,5	1262	7140	2960,0(1413,5-5180,0)	5
КГ	222,67±79,232	103	377	222,00(166,25-285,50)	36

При определении АРС в базальной точке все группы пациентов, кроме пациентов с АГ с СЗ, достоверно различались между собой $p < 0.01$ (достоверность определялась с помощью критерия Манна — Уитни). В группе пациентов с ПГА и СЗ ($p=0,049$, т.е. $<0,05$).

Рис.3. АРС в базальной точке, через 2 и 4 часа “ортостаза”.



Достоверные различия в уровне АРС были зафиксированы только в контрольной группе пациентов ($P < 0.001$). В группах пациентов с ПГА, АГ и СЗ статистически значимых различий в уровне АРС в разные временные интервалы получено не было (достоверность определялась с помощью критерия Фридмана).

АРС продемонстрировало наибольшую чувствительность (93,44%) в первичной диагностике ПГА по сравнению с альдостероном (87,22%), АРП

(70,18%) и калием (80%) в первичной диагностике ПГА по отношению к тесту с физиологическим раствором.

Второй этап исследования.

Тест с внутривенной натриевой нагрузкой (тест с физиологическим раствором).

На втором этапе обеим группам пациентов проводили подтверждающие функциональные тесты – тест с физиологическим раствором и тест с капотеном. Согласно Clinical Practice Guidelines, 2008.

Результаты теста с физиологическим раствором:

1. постинфузионный уровень альдостерона более 277 пмоль/л в ходе теста с физиологическим раствором соответствует положительному диагнозу ПГА;
2. постинфузионный уровень альдостерона от 139 до 277 пмоль/л соответствует “серой зоне” (СЗ);
3. постинфузионный уровень альдостерона менее 139 пмоль/л соответствует отрицательному диагнозу ПГА;

В соответствии с вышеуказанными критериями при проведении теста с внутривенной натриевой нагрузкой в группе из 64 пациентов с повышенным АРС диагноз ПГА был подтвержден у 42 пациентов, 17 пациентов рассматривались как пациенты с АГ, 6 пациентов попали в “серую зону”.

Таб.5. Уровень альдостерона до проведения теста с физиологическим раствором.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	1568,2±1076,5	236	5430	1440,5(878,00-1843,7)	42
АГ	409,12±438,56	66	1984	312,00(186,95-492,00)	17
СЗ	470,38±71,773	388	581	452,00(414,50-535,45)	5
КГ	300,17±71,233	230	450	300,00(235,00-323,00)	36

Таб.6. Постинфузионный уровень альдостерона в ходе теста с физиологическим раствором.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	1071,9±813,24	257	4700	997,00(501,00-1346,7)	42
АГ	70,429±42,697	18	128	62,000(23,500-112,00)	17
СЗ	201,60±35,204	162	239	209,00(165,00-234,50)	5
КГ	113,11±9,9248	98	135	110,00(105,00-118,00)	36

Достоверные различия между уровнем альдостерона до проведения теста и постинфузионным уровнем альдостерона были зафиксированы во всех группах - ПГА (p <0.01), АГ (p <0.01), СЗ (p <0,05), КГ (p <0.01) (достоверность определялась с помощью критерия Уилкоксона). Разброс значений постинфузионного уровня альдостерона в группе пациентов с ПГА оставался достоверно повышенным. В контрольной группе пациентов и группе пациентов с АГ все значения альдостерона через 4 часа после проведения теста располагались ниже диагностической величины 139 пмоль/л.

Чувствительность и специфичность теста с внутривенной натриевой нагрузкой составила 65,96% и 100% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата 100%, прогностическая ценность отрицательного результата 76,81%).

Тест с капотеном.

Также всем пациентам был проведен тест с капотеном. Clinical Practice Guidelines, 2008, не дают четких критериев интерпретации результатов теста с капотеном. Согласно клиническим рекомендациям у пациентов с ПГА уровень альдостерона остается повышенным, а уровень АРП – сниженным, в то время как в норме капотен снижает уровень альдостерона более чем на 30%. Таким образом, снижение уровня альдостерона через час после приема 25 мг капотена на 30% и более рассматривалось нами как отсутствие ПГА. Из 31 пациента с хирургически верифицированной АПА и подтвержденным диагнозом ПГА на основании теста с физиологическим раствором у 11 пациентов наблюдалось снижение уровня

альдостерона при тесте с капотеном на 30% и более, то есть получен ложноотрицательный результат.

В группе из 17 пациентов с АГ у 5 пациентов не наблюдалось должного снижения альдостерона.

Результаты теста с капотеном в группе пациентов СЗ не анализировались, в связи с неуточненной диагностической концепцией.

В контрольной группе из 36 пациентов у 9 не наблюдалось должного снижения уровня альдостерона через час после приема 25 мг капотена, то есть получены ложноположительные заключения ПГА.

Таб.7. Уровень альдостерона до проведения теста с капотеном.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	1522,1±1090,7	252	5320	1331,5(762,25-1844,7)	42
АГ	299,10±176,62	100	723	234,00(160,40-406,00)	17
СЗ	302,54±143,98	114	487,7	275,00(177,50-441,35)	5
КГ	312,44±77,034	212	465	320,00(250,00-320,00)	36

Таб.8. Уровень альдостерона после проведения теста с капотеном.

	M±SD	Min	Max	Md(25%-75%)	N
ПГА	1289,5±1006,4	110	5210	1053,5(717,50-1676,75)	42
АГ	183,26±146,10	28	65	146,00(94,200-196,00)	17
СЗ	324,64±183,44	100	611,2	300,00(193,50-468,10)	5
КГ	180,89±48,65	98	290	185,00(134,00-212,00)	36

Достоверные различия между уровнем альдостерона до и после проведения теста с капотеном были выявлены в группах пациентов с ПГА, АГ и контрольной группе ($p < 0.0$, достоверность определялась с помощью критерия Уилкоксона).

Чувствительность и специфичность теста с капотеном составила 47,37% и 72,84% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата 29,03%, прогностическая ценность отрицательного результата 85,51%.

Третий этап исследования.

На третьем этапе всем пациентам с лабораторно верифицированным диагнозом, при отсутствии необратимого поражения органов-мишеней, а также при желании пациентов прооперироваться в случае выявления односторонней формы заболевания был выполнен ССВЗК.

10 пациентам был выполнен ССВЗК по Методике-I. Результативность составила 10%.

21 пациенту ССВЗК был выполнен по Методике-II. В данной группе пациентов по данным КТ у 15 было выявлено одностороннее образование надпочечника, у 6 – двусторонние микро- и макронодулярные изменения в надпочечниках.

Обе надпочечниковые вены были успешно катетеризированы у 15 пациентов, таким образом, результативность процедуры составила 70%. Среднее значение **Кортизол над/п вена/Кортизол НПВ** справа было 5 (2,8; 33,2), слева 3,6 (2,5; 23,9). Уровень кортизола справа был выше, чем слева у 11 пациентов (78,5% пациентов). У 2 пациентов рассчитать эффект разведения было затруднительно. У 2 пациентов градиент селективности слева был выше, чем справа (15,2 и 9,2, слева, 2,8 и 3,6 справа соответственно). Среднее значение кортизол справа/кортизол слева составило 1,4.

Из 15 пациентов с успешно проведенным ССВЗК у 11 пациентов была выявлена односторонняя гиперпродукция альдостерона, у 2 пациентов – двусторонняя гиперпродукция альдостерона. У 2 пациентов ССВЗК был выполнен селективно, с учетом достоверного градиента селективности 3:1 на первом этапе. Однако на втором этапе, получить абсолютные значения кортизола и альдостерона не удалось. Это было связано с предельно допустимым разведением сыворотки (в 10 раз), а значит, с высокой вероятностью получения ошибки при подсчете показателей альдостерона и кортизола при дальнейшем разведении. В данном случае следует вести речь о ССВЗК, выполненном селективно, но нерезультативно, в связи с невозможностью получения результата исследования. Данным пациентам планируется повторное проведение ССВЗК.

Из 12 пациентов с односторонним объемным образованием по данным КТ у 10 по данным ССВЗК была выявлена унилатеральная гиперпродукция альдостерона, которая соответствовала ипсилатеральной стороне поражения. У 2 пациентов с односторонним образованием по КТ в ходе ССВЗК была выявлена двусторонняя гиперпродукция альдостерона. У 1 пациента с двусторонними изменениями в надпочечниках по данным КТ была выявлена латерализация гиперпродукции альдостерона по ССВЗК

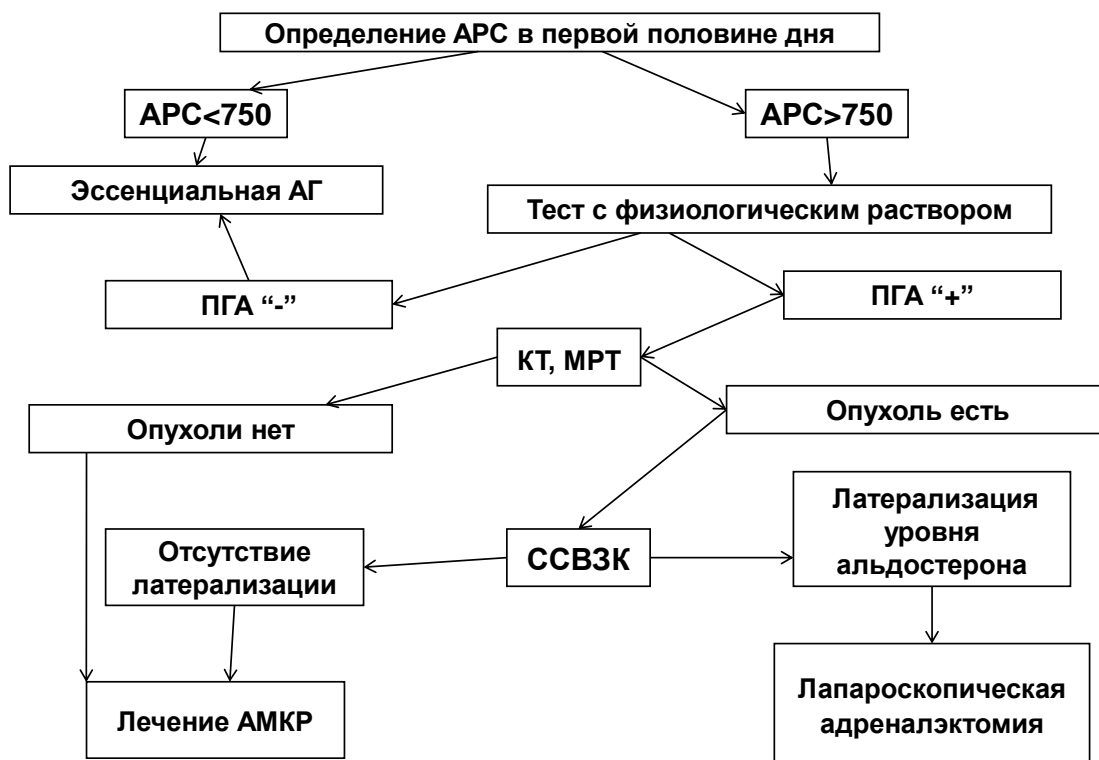
Всем 12 пациентам с унилатеральной гиперпродукцией альдостерона по данным ССВЗК была выполнена односторонняя адреналэктомия. У пациентов с хирургически верифицированной АПА среднее значение альдостерона в ипсилатеральной надпочечниковой вене составило 19911 пмоль/л (7007,1 – 79069) и 3233,3 пмоль/л (573 – 18929) на контрлатеральной стороне. Среднее значение кортизол скорректированного уровня альдостерона, или градиента латерализации, составило 5,8 (АПА:нормальный надпочечник) (2,2 – 23). Таким образом, все пациенты с хирургически подтвержденной АПА имели индекс латерализации более 2.

При проведении ССВЗК у 1 пациента зафиксирован пароксизм мерцательной аритмии, который в дальнейшем был успешно фармакологически купирован. Во всех остальных случаях таких осложнений, как диссекция надпочечниковой вены, кровоизлияние в надпочечник, экстравазация контрастного вещества с образованием гематомы в парасупраренальном пространстве нами выявлено не было.

Из 42 пациентов с лабораторно верифицированным ПГА 31 пациенту выполнена односторонняя адреналэктомия с нивелированием клинических и биохимических показателей в послеоперационном периоде, 2 пациента отказались от оперативного лечения, 3 пациентам планируется повторное выполнение ССВЗК с определением дальнейшей тактики ведения, 6 пациентам проводится консервативная терапия с учетом двусторонних изменений в надпочечниках и положительного эффекта на фоне приема Верошпирона.

Приложение.

Алгоритм обследования пациентов с АГ и объемным образованием надпочечника



Выводы:

1. АРС обладает наибольшей чувствительностью в первичной диагностике ПГА у пациентов с АГ и одно- или двусторонними изменениями в надпочечниках.
2. При сравнении АРС, рассчитанного в базальной точке, а также через 2 и 4 часа ортостаза, достоверных различий получено не было.
3. Тест с физиологическим раствором продемонстрировал большую специфичность (100%) по сравнению с тестом с капотеном (72,84%) на диагностическом этапе подтверждения ПГА. Тест позволяет выявить ложноположительные результаты ПГА, полученные на этапе первичной диагностики.
4. Двухэтапная методика ССВЗК продемонстрировала наибольшую результативность в дифференциальной диагностике форм ПГА.
5. Двухэтапный протокол продемонстрировал наибольшую эффективность в диагностике ПГА.

Практические рекомендации:

1. При наличии показаний к диагностике ПГА в качестве первичного теста может быть предложено АРС.
2. Возможно амбулаторное определение АРС, вне зависимости от времени проведенного пациентом в вертикальном положении, в первую половину дня до 12 часов (с учетом стимулирующего влияния АКТГ).
3. Проведение верифицирующего теста является обязательным. В качестве наиболее удобного и высокоспецифичного может быть предложен тест с физиологическим раствором.
4. ССВЗК рекомендовано проводить поэтапно с определением градиента селективности на первом этапе (рассчитанного по уровню кортизола) и градиента латерализации на втором этапе (рассчитанного по уровню альдостерона).
5. Диагностику ПГА рекомендовано проводить на основании двухэтапной методики – определения высокочувствительного АРС на первом этапе и выполнения высокоспецифичного верифицирующего теста на втором этапе.

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

1. Е.Ю.Рогаль, Д.Г. Бельцевич, В.В. Фадеев, Н.В. Молашенко, Г.А. Мельниченко “Диагностика первичного гиперальдостеронизма”. Проблемы эндокринологии, №2-2010, 47-52.
2. В.В. Фадеев, Д.Г. Бельцевич, Е.Ю.Рогаль, Н.В. Молашенко, Г.А. Мельниченко “Лечение первичного гиперальдостеронизма”. Проблемы эндокринологии, №3-2010, 41-46.
3. И.И.Ситкин, В.В. Фадеев, Д.Г.Бельцевич, Е.Ю. Рогаль, Н.В.Молашенко, Г.С. Колесникова “Дифференциальный диагноз первичного гиперальдостеронизма: роль и место сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен”. Проблемы эндокринологии, №2-2011, 52-56.
4. И.И.Ситкин, В.В.Фадеев, Д.Г.Бельцевич, Е.Ю. Рогаль, Н.В.Молашенко, Г.С. Колесникова “Сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен – критический взгляд на проблему”. Диагностическая и интервенционная радиология, №2-2011, 45-55.

Список принятых сокращений

1. А – концентрация альдостерона плазмы;
2. АГ – артериальная гипертензия;
3. АД – артериальное давление;
4. АКТГ – адренкортикотропный гормон;
5. АПА – альдостерон-продуцирующая аденома;
6. АРП – активность ренина плазмы;
7. АРС – альдостерон-рениновое соотношение;
8. ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм;
9. КТ – компьютерная томография;
10. КГ – контрольная группа;
11. МРТ – магнитно-резонансная томография;
12. Над/п вена – надпочечниковая вена;
13. НПВ – нижняя полая вена;
14. ПГА – первичный гиперальдостеронизм;
15. СЗ – серая зона;
16. ССВЗК – сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен;