



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **65073** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48 (2006.01)**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ТОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО АЛЬДОСТЕРОНІЗМУ, ВИКЛИКАНОГО НАДНИРКОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ, ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОЇ ПОМІРНОЇ ГІПЕРКОРТИЗОЛЕМІЇ**

1

2

(21) u201105413

(22) 27.04.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ШЕКАТУРОВА ЛЮЧІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА, ЛА-РІН ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ, ЧЕРЕНЬКО СЕР-ГІЙ МАКАРОВИЧ

(73) ШЕКАТУРОВА ЛЮЧІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА, ЛА-РІН ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ, ЧЕРЕНЬКО СЕР-ГІЙ МАКАРОВИЧ, УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ

(57) Спосіб топічної діагностики первинного альдостеронізму, викликаного наднирковою гіперплазією, за умов одночасної помірної гіперкортизолемії, який **відрізняється** тим, що пацієнтам із діагностованим первинним альдостеронізмом піс-

ля проведення комп'ютерного томографічного до-слідження надниркових залоз, яке виключає одно-бічну аденому, планують проведення ангіографіч-ного відбору крові з надниркових вен з наступним визначенням концентрацій альдостерону та корти-золу в кожній із проб, якому передують проведення тесту на рівень кортизолу крові після нічної декса-метазонової проби, а виявлення прихованої гіпер-кортизолемії (відсутність супресії секреції кортизо-лу дексаметазоном) робить недоцільною пробу з роздільним відбором крові з надниркових вен, при цьому питання щодо вибору способу лікування та доцільності хірургічного втручання вирішується на підставі ретельного аналізу даних комп'ютерної томографії та виявлення однобічного (або виразно асиметричного) збільшення (гіперплазії) наднир-кової залози.

Корисна модель належить до медицини, а са-ме до ендокринології (в тому числі - ендокринної хірургії), і може бути застосована для покращання топічної діагностики первинного альдостеронізму (латералізації патологічно зміненої гіперфункці-онуючої надниркової залози) серед пацієнтів, які демонструють одночасно ознаки альдостеронізму та помірної гіперкортизолемії (субклінічного синд-рому Кушинга).

На сьогодні дослідження питань діагностики і лікування хворих на первинний альдостеронізм належить до числа пріоритетних завдань вітчизня-ної медицини, враховуючи суттєвий (до 80 %) вне-сок цього захворювання у розвиток симптоматич-них артеріальних гіпертензій. Гіперкортизолемія є хоча й більш рідкісною, але досить поширеною формою порушення гормонального надниркового гомеостазу. Клінічно виразні випадки гіперкорти-золемії (так званий синдром Кушинга) виявляють-ся рідко - 2-4 на 1 млн. населення на рік, але при-ховані форми (субклінічний синдром Кушинга) є доволі частою знахідкою [Nieman L.K., Biller B.M. K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., P.M. Stewart, Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's

Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - V.93. - P.1526-1540]. Поєднання цих двох захворювань може призвести до хибно-негативних результатів стандартних діагностичних проб та, відповідно, до затримки з вибором адекватного способу лікуван-ня та помилок у визначенні сторони ураження.

За даними низки популяційних скринінгових досліджень частота первинного альдостеронізму становить близько 6-15 % популяції хворих з артеріальною гіпертензією, а серед пацієнтів із резистентною гіпертензією - 20 % [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]. Частота виявлення прихованого си-ндрому Кушинга складає близько 1 % когорт па-цієнтів із артеріальною гіпертензією та 11 % похи-лих осіб з остеопорозом та переломами хребців [Nieman L.K., Biller B.M. K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., P.M. Stewart, Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol

(13) **U**

(11) **65073**

(19) **UA**

Metab. - 2008. - V.93. - P.1526-1540]. Тобто, орієнтовна частота поєднання двох цих синдромів може становити 10 %.

Стандартна послідовність діагностичних кроків для хворих із первинним альдостеронізмом передбачає проведення скринінгового дослідження рівнів альдостерону та реніну плазми (з визначенням їх співвідношення), підтвердження діагнозу шляхом проведення однієї з провокаційних або супресивних проб (переважно - із навантаженням сіллю) та застосування візуалізаційних методів (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) з метою визначити структурні зміни надниркових залоз та відокремити випадки, які викликані їх пухлинним ураженням. Водночас лише 30-40 % всіх випадків первинного альдостеронізму викликані поодиноким пухлиною - аденомою кори надниркової залози, а переважна більшість (60-70 %) пов'язана з гіперплазією кори одного або обох наднирків. Для диференціювання випадків однобічної та двобічної гіперплазії та визначення способу лікування (хірургічна адреналектомія за однобічних уражень, та консервативне лікування - за двобічних) за прийнятими міжнародними рекомендаціями використовують роздільний ангіографічний відбір крові з надниркових вен для визначення в кожній з проб концентрації альдостерону та кортизолу. Сам по собі метод ангіографічного відбору крові з надниркових вен є досить складною, відповідальною та не завжди безпечною інвазивною процедурою, яка потребує сучасного складного обладнання та участі досвідченого фахівця рентгенолога.

Таким чином, питання вдосконалення протоколу лабораторної та інструментальної діагностики первинного альдостеронізму для відокремлення випадків однобічної та двобічної гіперплазії, а також пухлин надниркових залоз, залишається актуальним та відкритим. В той же час, дифузна або вузлова гіперплазія кори надниркової залози може призводити також і до гіперкортизолемії (синдрому Кушинга), що суттєво ускладнює інтерпретацію результатів. Діагностика синдрому Кушинга (автономної гіперкортизолемії) проводиться декількома лабораторними тестами (добова екскреція вільного кортизола з сечею, нічна дексаметазонова проба, проба з малим навантаженням дексаметазоном для супресії кортизолу, концентрація кортизолу в слині тощо), найбільш поширеним з яких є нічна проба супресії кортизолу 1 мг дексаметазону. Порогове значення кортизолу крові вранці (8-00) після прийому 1 мг дексаметазону в 23-00 напередодні становить 1,8 мкг/дл, а показники вище цього рівня вказують на наявність гіперкортизолемії [Nieman L.K., Biller B.M. K., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., P.M. Stewart, Montori V.M. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - V.93.P. 1526-1540].

Як вже згадувалось вище, для диференціювання однобічної та двобічної гіперплазії кори надниркових залоз за підтвердженого первинного альдостеронізму пропонується метод роздільного ангіографічного відбору крові з надниркових вен та нижньої порожнистої вени з наступним визначен-

ням концентрацій альдостерону та кортизолу в кожній із проб. Співвідношення альдостерону і кортизолу вважається більш точним у порівнянні із визначенням тільки альдостерону через різне розведення гормону током крові (ліворуч - більше, внаслідок анатомічної особливості - впадіння надниркової вени до ниркової вени). Висновок щодо однобічного ураження надниркової залози робиться у випадку, якщо співвідношення альдостерон/кортизол є більшим у 3-4 рази з одного боку у порівнянні з іншим боком. Відповідно для цих пацієнтів пропонується хірургічний метод лікування з видаленням ураженої надниркової залози [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,N. 9. - P.3266-3281].

Таким чином, як найближчий аналог корисної моделі, що пропонується авторами для топічної діагностики первинного альдостеронізму, стандартно використовується ангіографічний відбір крові з надниркових вен з наступним визначенням концентрацій альдостерону та кортизолу в кожній із проб. Висновок щодо однобічного ураження надниркової залози робиться у випадку, якщо співвідношення рівнів альдостерону і кортизолу є більшим у 3-4 рази з одного боку у порівнянні з іншим боком.

До недоліків цього способу (крім потенційної небезпеки ангіографії, як інвазивної процедури із застосуванням рентгеноконтрастних речовин та внутрішньосудинного катетера) слід віднести неможливість вірної оцінки співвідношення альдостерон/кортизол у випадках, якщо гіперплазований наднирник виробляє не тільки надлишок альдостерону, але й кортизолу. Тоді обчислювальний показник співвідношення альдостерону і кортизолу з боку ураженої надниркової залози виявиться хибно заниженим. Внаслідок такої ситуації порівняння цього показника з показником відібраної крові з вени іншого наднирника буде зроблено помилковий висновок щодо відсутності різниці синтезу альдостерону однією з надниркових залоз, або навіть хибне визначення здорової надниркової залози, як такої, що є патологічно гіперфункціуючою. Результатом цього стане невинуватене видалення здорової надниркової залози та персистенція захворювання.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу удосконалити спосіб доопераційної діагностики сторони ураження надниркової залози за первинного альдостеронізму в умовах одночасної гіперсекреції кортизолу гіперплазованим наднирком шляхом проведення додаткового тесту на рівень кортизолу крові після нічної дексаметазонової проби та відповідної корекції лікувальної програми.

Поставлена задача вирішується тим, що у запропонованому способі у пацієнтів із лабораторно доведеним первинним альдостеронізмом та відсутністю однобічної пухлини надниркової залози за даними комп'ютерної томографії додатково (перед проведенням роздільного відбору крові з наднир-

кових вен) проводиться тест на рівень кортизолу крові після нічної дексаметазонової проби. Наявність прихованої гіперкортизолемії (відсутність супресії секреції дексаметазоном) робить недоцільною пробу з роздільним відбором крові з надниркових вен. Натомість питання щодо можливого хірургічного лікування вирішується на підставі виявлення однобічного (або виразно асиметричного) збільшення (гіперплазії) правої або лівої надниркової залози за даними комп'ютерної томографії.

В літературних джерелах відсутні дані щодо застосування такого удосконаленого підходу до діагностики сторони ураження надниркової залози шляхом роздільного відбору крові з надниркових вен, що ґрунтується на припущенні можливої прихованої гіперкортизолемії.

Спосіб здійснюють таким чином.

Пацієнтам з діагностованим первинним альдостеронізмом проводять комп'ютерне томографічне дослідження надниркових залоз. За виявлення однобічної аденоми на тлі відсутніх структурних змін протилежної надниркової залози планують хірургічне лікування. За відсутності пухлинних змін або за наявних гіперпластичних змін однієї чи обох надниркових залоз планують проведення ангіографічного відбору крові з надниркових вен з наступним визначенням концентрацій альдостерону та кортизолу в кожній із проб. Додатково, перед цим, проводять тест на рівень кортизолу крові після нічної дексаметазонової проби. Виявлення прихованої гіперкортизолемії (відсутність супресії секреції кортизолу дексаметазоном) робить недоцільною пробу з роздільним відбором крові з надниркових вен. Питання щодо вибору способу лікування та доцільності хірургічного втручання вирішується на підставі ретельного аналізу даних комп'ютерної томографії та виявлення однобічного (або виразно асиметричного) збільшення (гіперплазії) надниркової залози.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-найближчим аналогом). Хвора Н., 51 рік, історія хвороби № ..., була прийнята на обстеження та лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 2.11.2010 р. з діагнозом "первинний альдостеронізм, гіперплазія/пухлина лівої надниркової залози". Було встановлено рівень альдостерону 367 та рівень реніну 0,5. Після проведення роздільного відбору крові з надниркових вен визначено співвідношення альдостерон ренін 580/63 ліворуч та 480/9 праворуч, що підтверджувало переважну гіперплазію та гіперфункцію кори правої надниркової залози. Дексаметазонова проба не проводилася через відсутність клінічних проявів гіперкортизолемії. Виконано правобічну адреналектомію, яка викрила помірну гіперплазію надниркової залози. Покращання стану пацієнтки (зниження артеріального тиску та полегшення контролю симптомів альдостеронізму) відбулося лише протягом перших 3-4 тижнів з поступовим подальшим відновлення вихідної клінічної картини. Запізніле визначення рівня кортизолу після супресії

дексаметазоном виявило приховану гіперкортизолемію, що вочевидь викривило первинні дані обстеження та призвело до недоцільного видалення надниркової залози. Пацієнтка отримує симптоматичне лікування.

Приклад 2 (за способом, що заявляється). Хвора В., 46 років, історія хвороби № ..., була прийнята на лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 14.10.2010р. з діагнозом первинний альдостеронізм, гіперплазія обох надниркових залоз (більше ліворуч) за даними комп'ютерної томографії, цукровий діабет II типу, ожиріння 2 ступеня, симптоматична артеріальна гіпертензія IIб. Перед виконанням запланованого роздільного відбору крові з надниркових вен було проведено нічну дексаметазонову пробу, яка довела відсутність пригнічення секреції кортизолу 1 мг дексаметазону. Роздільний відбір крові було скасовано. За даними ревізії знімків комп'ютерної томографії визначено більшу гіперплазію лівого наднирка, який згодом був видалений шляхом лапароскопічної адреналектомії. Хвора продемонструвала поступове повільне одужання із зниженням артеріального тиску, зменшенням ваги тіла, нормалізацією глюкози в крові. Позитивні результати лікування вочевидь пов'язані з вірним діагностичним алгоритмом та вчасним визначенням прихованої гіперкортизолемії, що дозволило уникнути непотрібної інвазивної процедури - роздільного відбору крові з надниркових вен - та вибрати вірний напрямок хірургічного втручання за даними комп'ютерної томографії.

Запропонований спосіб був застосований у 14 пацієнтів з первинним альдостеронізмом, де підозрювали наявність автономної прихованої гіперкортизолемії (основна група). Групу підвищеного ризику виявлення прихованого синдрому Кушинга формували насамперед пацієнти з підвищеною вагою тіла, зниженням толерантності до глюкози/діабетом, зовнішніми ознаками гіперкортизолемії (специфічний перерозподіл жирової клітковини, специфічний "горбик" у верхній частині спини, схильність до синців тощо). Контролем ефективності запропонованого способу були 16 пацієнтів з первинним альдостеронізмом, яких обстежували та лікували за способом-прототипом (контрольна група), незважаючи на імовірність поєданого прихованого синдрому Кушинга.

При застосуванні запропонованого способу було виявлено 4 (29 %) випадків гіперкортизолемії, що позбавило необхідності продовжувати обстеження із застосуванням інвазивної методики роздільного відбору крові з надниркових вен. У 3 з цих хворих на підставі аналізу даних комп'ютерної томографії встановлено переважно однобічну 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. В контрольній групі визначено відсут-

ність асиметричної гіперсекреції альдостерону у 13 з 16 пацієнтів. Проте серед 3 прооперованих хворих з асиметричною гіперфункцією наднирка негативний результат лікування отримано у 1 пацієнта (33 %), що імовірно пов'язано з невірним тлумаченням результатів роздільного відбору крові через гіперкортизолемію, яку було діагностовано пізніше.

Таким чином, на відміну від найближчого аналога, запропонований спосіб дозволяє шляхом простого, доступного та ефективного тесту - нічної дексаметазонової проби - визначити частину пацієнтів, для яких проведення роздільного відбору

крові з надниркових вен буде неінформативним та недоцільним, що дозволить уникнути у 10-20 % пацієнтів складного інвазивного та потенційно небезпечного ангіографічного дослідження, покращити наслідки лікування через оцінку ступеня гіперплазії надниркових залоз за даними комп'ютерної томографії, вибрати адекватний спосіб терапії або хірургічної ліпароскопічної адреналектомії.

Корисна модель, що заявляється, може знайти застосування в закладах практичної охорони здоров'я ендокринологічного та спеціалізованого ендокринно-хірургічного профілю.