

УДК 616-006.488-07:616.63-074

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАНЕФРИНОВ В СУТОЧНОЙ МОЧЕ ПРИ ОПУХОЛЯХ ХРОМАФФИННОЙ ТКАНИ

Л. П. Котельникова<sup>1</sup>, А. Н. Федачук<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,

<sup>2</sup>Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница, г. Пермь, Россия

## DIAGNOSTIC VALUE OF DAILY URINE METANEPHRIN TEST IN CHROMAFFIN TISSUE TUMORS

L. P. Kotelnikova<sup>1</sup>, A. N. Fedachuk<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after E. A. Wagner,

<sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital of the "Order of the Badge of Honour", Perm, Russian Federation

**Цель.** Установить чувствительность и специфичность определения метанефрина в суточной моче при опухолях хромаффинной ткани.

**Материалы и методы.** У 64 пациентов с опухолевыми заболеваниями надпочечников проведен анализ результатов лабораторных тестов – исследования метанефрина суточной мочи методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Чувствительность метода для феохромоцитомы составила 76,2 %, причем для злокачественных ее форм – 50 %. Специфичность метода – 65,1 %. Установлено значимое повышение уровня метанефрина в суточной моче при феохромоцитоме в сравнении с другими опухолевыми поражениями надпочечников ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ), а также у пациентов со значительным повышением артериального давления – гипертоническими кризами или персистирующим течением заболевания, как в группе с феохромоцитомами, так и с другими опухолями надпочечников ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$ ).

**Выводы.** Отмечена тенденция к снижению чувствительности метанефрина суточной мочи при повышении потенциала злокачественности опухоли по шкале PASS при опухолях хромаффинной ткани ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,14$ ). При анализе степени повышения метанефрина суточной мочи обнаружена статистически значимая зависимость наличия феохромоцитомы от уровня метанефрина ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,004$ ), которая достигает 100 % при повышении содержания метанефрина и нормметанефрина более чем в 4,6 раза.

**Ключевые слова.** Феохромоцитома, метанефрины, адреналэктомия.

**Aim.** To assess the sensibility and specificity of daily urine metanephrin test in chromaffin tissue tumors.

**Materials and methods.** The results of laboratory tests – daily urine metanephrins – were analyzed using immunoenzyme method in 64 patients with tumor diseases.

**Results.** The method sensibility for pheochromocytoma was 76,2 %, for its malignant forms – 50 %; the method specificity was 65,1 %. There was established a significant rise in metanephrin level in the daily urine in case of pheochromocytoma as compared with the other adrenal tumors ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ), as well as in patients with a significant increase in arterial pressure, hypertensive crises, or persistent course of disease both in the group with pheochromocytomas and in the group with the other adrenal tumors ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,1$ ).

© Котельникова Л. П., Федачук А. Н., 2015

e-mail: 89024747460@mail.ru

тел. 8 (342) 239 32 14

[Котельникова Л. П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии ДПО; Федачук А. Н. (\*контактное лицо) – врач-ординатор 1-го хирургического отделения].

The tendency to decrease in sensibility of daily urine metanephrens with growth in malignant tumor potential by PASS scale in case of chromaffin tissue tumors ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,14$ ) was noted. When analyzing the degree of elevation of daily urine metanephrens, significant dependence of pheochromocytoma available ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,004$ ) on matanephrin level ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,004$ ) was detected. The latter is reaching 100% in case of 4,6-fold increase in metanephrin and normetanephrin content.

**Key words.** Pheochromocytoma, metanephrens, adrenalectomy.

## ВВЕДЕНИЕ

Дооперационная диагностика феохромоцитомы имеет решающее значение для определения тактики ведения пациентов, показаний к оперативному лечению, целесообразности и объема предоперационной подготовки, а также выбора наиболее рационального хирургического доступа. В 1998 г. G. Eisenhofer обосновал патогенетическую связь повышенного уровня метанефринов плазмы, мочи и наличия хромоафинной опухоли. В настоящее время наиболее перспективным методом лабораторной диагностики гиперкатехоламинемии служит определение свободных метанефринов в плазме и конъюгированных – в суточной моче. По данным литературы, чувствительность метода колеблется от 89 % при исследовании конъюгированных метанефринов в суточной моче до 100 % при определении свободных метанефринов плазмы и снижается до 50 % при злокачественных феохромоцитомах [1, 5]. Нормальный уровень метанефринов в биологических жидкостях позволяет с высокой степенью вероятности отвергнуть симптоматический характер гипертонии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромоафинной опухолью. В то же время исследования специфичности данных методик указывают на значимое количество ложноположительных результатов – специфичность метода составляет от 65,7 [3] до 82 % [2]. Ложноположительные результаты при наличии инструментально визуализируемой опухоли до 3 см зачастую служат показанием к напрасному оперативному вмешательству. Для повышения точности дооперационной диагностики была разработана комплексная шкала вероятности

наличия хромоафинной опухоли, учитывающая уровень метанефринов, а также возраст пациента и размер опухоли. По мнению авторов, повышение уровня метанефринов с комбинации с опухолью более 33 мм в диаметре и возрастом пациента менее 50 лет повышает специфичность метода до 100 % [3]. В то же время феохромоцитомы встречаются и у молодых пациентов, а также у детей. Учитывая необходимость предоперационной подготовки пациентов с опухолями хромоафинной ткани, дальнейшая разработка способов дооперационной верификации морфологической структуры опухоли надпочечника остается актуальной.

*Цель* – определить чувствительность и специфичность определения метанефринов в суточной моче при опухолях хромоафинной ткани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование медицинской документации и проспективное исследование пациентов с опухолевым поражением надпочечников, перенесших адреналэктомию в Пермской краевой клинической больнице (ПККБ) в период с 2007 по 2015 г. Для анализа выбраны больные, у которых в ходе предоперационного обследования был определен уровень метанефринов суточной мочи методом иммуноферментного анализа. Полученные данные сравнили с результатами морфологического исследования удаленной опухоли надпочечника. Принимали во внимание пол, возраст пациентов, клинические проявления заболе-

вания, размер и плотность опухоли по данным дооперационной компьютерной томографии (КТ). При оценке злокачественности феохромоцитом учитывали клинико-морфологические критерии шкалы Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS). Накопление, обработку и анализ материала производили с использованием стандартных пакетов прикладных компьютерных программ Excel 2003, Statistica for Windows 6.0. Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Для определения значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики: определяли односторонний и двусторонний точный критерий Фишера для таблиц  $2 \times 2$ . Взаимосвязь между переменными и степень ее выраженности устанавливали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при величине ошибки  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 8 лет в ПМКБ оперировано 96 пациентов с опухолями надпочечников, 33 из них выполнена адреналэктомия «открытым способом», 63 произведено лапароскопическое удаление надпочечников. При морфологическом исследовании у 35 (36,5 %) из них диагностирована хромоаффинная опухоль: у 25 (26,0 %) феохромоцитомы, у 10 (10,4 %) – феохромобластомы. У остальных пациентов (63,5 %) были обнаружены светло-, темно- или смешанноклеточная аденома (32), киста (10), адреналокортикальный рак (7), метастазы рака почки, гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы (6), узловатая форма гиперплазии надпочечника (3), миелолипома (2), хроническая гематома (1).

У 64 пациентов в ходе предоперационного обследования был определен уровень метанефринов в суточной моче: у 21 из них после морфологического исследования диагностированы опухоли хромоаффинной ткани, у остальных 43 обнаружены другие опухолевые поражения надпочечников.

Повышение уровня метанефринов и норметанефринов в суточной моче выше референтных значений выявлено у 16 из 21 пациента с опухолями хромоаффинной ткани. Чувствительность метода составила 76,2 %. Из 5 пациентов с феохромоцитомой и нормальными показателями норметанефринов и метанефринов мочи у двух диагностирована немая форма заболевания, у трех обнаружена типичная клиническая картина – кризовое (в 1 случае) или персистирующее (в 2 случаях) повышение артериального давления, сердцебиение, нарушение толерантности к глюкозе. Размеры удаленной опухоли составили от 50 до 87 мм в диаметре. При злокачественных феохромоцитомах уровень метанефринов суточной мочи был повышен в три раза у двух их шести пациентов, в два раза – у одного пациента, а в трех случаях результат находился в пределах референтного интервала. Чувствительность метода при злокачественных формах феохромоцитомы в нашем исследовании составила лишь 50 %, что соответствует данным литературы [1, 5].

У 15 из 43 пациентов, у которых после морфологического исследования диагностированы опухоли надпочечников не из мозгового слоя, было обнаружено повышение уровня метанефринов в суточной моче. Ложноположительные результаты составили 34,9 %. В большинстве случаев (12) повышение было незначительным: метанефринов – в 1,5 раза, норметанефринов – в 1,4 раза. У трех больных содержание метанефринов в суточной моче было выше нормы в 3,0–4,5 раза, а при морфологическом исследовании удаленных опухолей надпочечников диагностировали адреналокортикальную аденому у двух и непаразитарную кисту у одного.

В остальных случаях ложноположительных результатов с незначительным повышением показателей обнаружена аденокортикальная аденома (9), аденокортикальный рак (2) и узловая гиперплазия (1). У всех больных до операции диагностирована артериальная гипертензия, они принимали гипотензивные препараты, а некоторые – комбинацию. Большинство использовали альфа-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. У трех пациентов размер удаленной опухоли был менее 3 см, и повышение уровня катехоламинов и метанефринов в суточной моче послужило основным показанием к проведению у них оперативного вмешательства.

По данным литературы, чувствительность определения метанефринов в суточной моче может колебаться от 63 до 99 %, а специфичность – от 81 до 89 % [3, 6–8]. Ложноположительные результаты варьируются от 8 до 88 % и обычно связаны с приемом некоторых лекарственных препаратов – антидепрессантов, феноксифензидамина, селективных альфа-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов [3, 4]. Среди наших пациентов с ложноположительными результатами все получали гипотензивные препараты длительное время – год и более.

Особые трудности в дооперационной дифференциальной диагностике опухолей хромаффинной ткани и коркового слоя возникают при незначительном повышении метанефринов. E. Przybylik-Mazurek и соавт. определили, что при уровне метанефрина в суточной моче выше 1500 мкг/сут., а норметанефрина выше 700 мкг/сут. точность диагностики феохромоцитомы повышается [8]. Мы также определили, что при повышении уровня метанефринов в суточной моче более чем в 4,6 раза чувствительность достигает 100 %.

Для улучшения точности диагностики лабораторные данные сопоставляют с результатами КТ и некоторыми клиническими

данными [3]. Мы подтвердили снижение чувствительности метода при злокачественных феохромоцитомах.

При статистической обработке материала установлено значимое повышение уровня метанефринов в сывороточной моче при феохромоцитоме в сравнении с другими опухолевыми поражениями надпочечников ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ), а также у пациентов со значительным повышением артериального давления – гипертоническими кризами или персистирующим течением заболевания, в группе как с феохромоцитомами, так и с другими опухолями надпочечников ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$ ).

Мы сопоставили клинические проявления, данные КТ и результаты морфологического исследования удаленных опухолей надпочечников пациентов с повышенным и нормальным уровнем метанефринов мочи. Оказалось, что гендерное соотношение ( $r = 0,13$ ;  $p = 0,27$ ) в группах, возраст ( $r = 0,06$ ;  $p = 0,58$ ), размеры опухоли ( $r = 0,005$ ;  $p = 0,96$ ), ее плотность ( $r = -0,05$ ;  $p = 0,84$ ) и наличие злокачественных опухолей ( $r = -0,013$ ;  $p = 0,91$ ) статистически значимых различий не имели. Отмечена тенденция к снижению чувствительности метанефринов суточной мочи при повышении потенциала злокачественности опухоли по шкале PASS при опухолях хромаффинной ткани ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,14$ ). При анализе степени повышения метанефринов суточной мочи обнаружена статистически значимая зависимость наличия феохромоцитомы от уровня метанефринов ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,004$ ), 100 % – при повышении содержания метанефрина и норметанефрина более чем в 4,6 раза.

## Выводы

1. Чувствительность определения метанефринов в суточной моче для диагностики опухолей хромаффинной ткани составляет 76,2 %, снижаясь при злокачественных до 50 %, а специфичность – 65,1 %.

2. Высокий уровень метанефринов в суточной моче увеличивает специфичность метода, которая достигает 100 % при показателях, превышающих норму более чем в 4,6 раз.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. Феохромоцитомы. М.: Практическая медицина 2005; 216.
2. Balog B., Tőke J., Róna K., Szücs N., Igaz P., Pusztai P., Sárman B., Gláz E., Kiss R., Patócs A., Rácz K., Tóth M. Analysis of laboratory data of 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndrome diagnosed during the past 20 years. *Orvosi Hetilap* 2015; 156 (16): 626–635.
3. Carr J. C., Spanbeimer P. M., Rajput M., Dabdaleh F. S., Lal G., Weigel R. J., Sugg S. L., Liao J., Howe J. R. Discriminating pheochromocytomas from other adrenal lesions: the dilemma of elevated catecholamines. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20 (12): 3855–3861.
4. Eisenhofer G., Goldstein D. S., Walthers M. M. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2003; 88: 2656–2666.
5. Gupta P., Khurana M. L., Khadgawat R., Bal C. S., Kumar G., Sharma S. C., Tandon N. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19 (5): 633–638.
6. Hickman P. E., Leong M., Chang J. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology* 2009; 41: 173–177.
7. Lender J. W., Pacak K., Walthers M. M. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2002; 970: 29–40.
8. Przybylik-Mazurek E., Buziak-Bereza M., Stochmal E. Diagnostic difficulties in recognizing of pheochromocytoma. *Przegl Lek* 2010; 67 (12): 1276–1281.

Материал поступил в редакцию 2.10.2015