

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.154:577.175.532]–008.61–06:616.12–008.331.1]–079.4

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, А. Р. Ирмакова

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА И ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

**Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)** — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся низкорениновой гиперальдостеронемией в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Распространенность ПГА у больных с АГ составляет до 17% от всех случаев АГ и до 35% случаев вторичных (симптоматических) АГ [1, 11, 15, 18, 21]. Источником повышенной концентрации альдостерона являются опухолевые или гиперпластические изменения в коре надпочечников.

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу [5, 11].

**Одиночная альдостеронпродуцирующая аденоэма (АПА) надпочечника** — солитарная опухоль (аденоэма) коркового слоя коры надпочечника, секрецирующая альдостерон. Около 80% альдостероном являются абсолютно автономным источником продукции альдостерона в связи с полной утратой механизма обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой (РАС); 20% аденоэма надпочечника, секрецирующих альдостерон, являются в разной степени чувствительными к ангиотензину II [7, 8]. Распространенность альдостероном в структуре синдрома ПГА оценивается неоднозначно и составляет от 40 до 85%, в среднем около 60% [1, 4, 7, 15]. При морфологическом исследовании АПА представлена крупными светлыми и/или темными клетками на фоне неизмененной, атрофированной или гиперплазированной ткани надпочечника.

Кроме того, выделяют альдостеронпродуцирующую карциному (0,3–1% случаев), в силу низкой дифференцировки клеток опухоли отмечается полная резистентность к ангиотензину II. В то же время клиническое значение этой формы ПГА необходимо оценивать в рамках адренокортиального рака с минералкортикоидной активностью. Показания к операции и объем оперативного лечения определяются в этом случае, исходя из онкологической ситуации.

**Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА)** — двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия — второй по распространенности вариант в структуре синдрома ПГА. Удельный вес этой нозологической формы ПГА составляет по различным оценкам от 20 до 55%, в среднем около 1/3 больных ПГА [1, 4–7, 15]. При морфологическом исследовании выявляется двусторонняя микро- или макронодулярная гиперплазия [7, 13, 24]. Основной отличительной чертой ИГА от альдостерономы надпочечника является функциональная зависимость клеток коры надпочечника от уровня ангиотензина II даже при самых низких значениях активности ренина плазмы (АРП) — в подавляющем числе наблюдений.

**Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА)** — семейный гиперальдостеронизм I типа — встречается крайне редко (1–2% случаев) [9]. Это заболевание относится к числу наследственных, с аутосомно-доминантным типом наследования. При ГПГА синтез альдостерона происходит в пучковой зоне коры надпочечника под регуляторным влиянием АКТГ в отличие от других форм, когда альдостерон синтезируется в клубочковой зоне. При ГПГА отмечается отчетливый терапев-

тический эффект глюкокортикоидов. ГПГА является резистентным к ангиотензину II.

**Синдром эктопированной продукции альдостерона** — описаны единичные наблюдения с локализацией опухоли в щитовидной железе, яичниках, поджелудочной железе, кишке и др. [8].

Особого внимания заслуживает понятие "низкорениновая форма АГ". Под этим термином подразумеваются АГ, сопровождающиеся низкой АРП, нормальной концентрацией альдостерона плазмы (КАП) при отсутствии изменений в надпочечниках. Как и при ИГА, при низкорениновой форме АГ не утрачена взаимосвязь с РАС. В свете приведенной выше функционально-морфологической классификации форм ПГА можно с высокой вероятностью предположить, что низкорениновая форма АГ является начальной стадией ИГА и самостоятельного значения не имеет.

Необходимо отметить, что главная цель в диагностике нозологических вариантов ПГА состоит в дифференцировке между АПА и ИГА как наиболее часто встречающимися формами ПГА (до 95% наблюдений). Различные лечебные подходы в отношении альдостерономы и ИГА, плохой прогноз при неправильно выбранном варианте лечения делают эту проблему крайне актуальной.

**Клиническая картина гиперальдостеронизма.** ПГА протекает с клиническими проявлениями, обусловленными следующими тремя основными синдромами: сердечно-сосудистым, нейромышечным и почечным.

Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ, ее частота составляет от 75 до 98% [3, 9, 17]. Тем не менее примерно у 4% пациентов отмечается нормальное давление [3, 5, 7]. Частота злокачественной гипертонии при ПГА составляет 6–9% [7], о чем свидетельствует развитие дегенеративных изменений в сетчатке за сроки более короткие, чем при эссенциальной гипертензии [7, 17]. Частота сосудистых осложнений составляет 20–25%. У 50% больных наблюдается поражение сосудов глазного дна, у 20% — нарушение функции зрения вследствие трофических изменений [17].

Другие синдромы встречаются значительно реже. Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезии) встречается в 38–75% наблюдений [13], почечный синдром — в 50–70% случаев и проявляется снижением концентрационной способности почек, полиуреей, полидипсией, никтурией [3, 6, 7].

На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования [4, 5, 11, 15]. Необходимо подчеркнуть, что все вышеописанные клинические синдромы являются неспецифичными по отношению к формам ПГА. Дифференциальный диагноз АГ с ориентацией на одни лишь клинические проявления невозможен.

**Лабораторная диагностика ПГА.** В первую очередь необходимо лабораторное подтверждение низкоренинового гиперальдостеронизма.

Важно отметить, что КАП и АРП могут зависеть от ряда факторов. Одним из основных является прием ле-



Алгоритм дифференциальной диагностики ПГА.

карственных препаратов антигипертензивного действия, который приводит к нормализации и перераспределению объема циркулирующей жидкости, что благоприятно влияет на функционирование РАС и положительно с лечебной точки зрения, однако приводит как к ложно-положительным, так и к ложноотрицательным результатам лабораторных тестов и функциональных проб. Антагонисты альдостерона,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики, слабительные, препараты калия необходимо исключить за 10–14 дней до исследования.

В период отмены перечисленных средств для гипотензивной терапии возможно использование препаратов центрального действия (клонидин, метилдофа) [10, 21].

Важный фактор, влияющий на гормональную диагностику ПГА, — это нефропатия, обусловленная длительно существующей АГ (в том числе при ПГА). Необходимо помнить о возможных самостоятельных заболеваниях, которые приводят к повышению АРП, — стенозе почечных артерий различного генеза, гломерулонефrite, феохромоцитоме.

Для выявления ПГА важны не столько абсолютные значения этих показателей, сколько соотношение КАП/АРП. Согласно данным многочисленных исследований соотношение КАП/АРП является простым и надежным скрининговым тестом в диагностике ПГА [6, 11, 18, 19, 25]. Диагноз ПГА подтверждается, если КАП (нг/дл)/АРП (нг/мл/ч) выше 50 [20]; если оно находится в пределах 25–50, проводят функциональные и нагрузочные пробы (проба с физиологическим раствором, проба с флудро-кортизоном, проба с фуросемидом и ортостатической нагрузкой), с помощью которых можно выявить автономность секреции альдостерона, а также полное или частичное подавление секреции ренина [2, 13]. При определении КАП в пмоль/л необходимо применить увеличивающий коэффициент 27,6 (при пересчете из нг/дл) или коэффициент 2,76 (при пересчете из пг/мл). При ис-

пользовании указанных единиц измерения диагностическое соотношение КАП/АРП при ПГА составляет более 1400 или 140 соответственно.

В настоящее время установлено, что существует нормокалиемический вариант ПГА и около 30–80% ПГА протекают с нормальным уровнем калия в сыворотке [4, 6, 9, 19, 22], а выраженная гипокалиемия встречается редко и свидетельствует о необратимых изменениях в почках и сердечно-сосудистой системе [11].

Необходимо помнить, что до 5% в популяции имеют низкую АРП. При отсутствии проявлений АГ в этих наблюдениях в дальнейшем диагностическом поиске нет необходимости.

Важным фактором, влияющим на результаты определения базальных значений АРП и КАП, является строгое соблюдение условий забора крови: в горизонтальном положении после ночного сна, доставка и хранение плазмы в холодовом режиме. Несоблюдение этих требований приводит к гипердиагностике ПГА.

При формировании лечебной тактики основным этапом после подтверждения ПГА является установление его нозологической формы.

**Дифференциальная диагностика ПГА.** Для дифференциальной диагностики АПА и ИГА проводят маршевую пробу — наиболее простой и широко используемый тест. В основе пробы лежит различная чувствительность гиперплазированного клубочкового слоя коры надпочечников и АПА к стимулирующему действию ангиотензина II.

При проведении маршевой пробы у здоровых людей с сохраненной функцией РАС отмечается повышение КАП и АРП. Это связано со снижением почечного кровотока в результате перераспределения объема циркулирующей крови; снижением скорости метаболического клиренса альдостерона; повышением скорости секреции альдостерона. При проведении пробы у больных с агрессивностью к компонентам РАС регистрируется "парadoxальное" отсутствие повышения КАП после ходьбы. У пациентов с ИГА этот показатель возрастает, коррели-

руя с цифрами АРП. Чувствительность маршевой пробы в выявлении АПА составляет около 60–70% [6, 9, 11, 15].

Для дифференциальной диагностики между АПА и ИГА используют определение уровня 18-гидроксикортикоэстера в плазме (18-ГКС), который является одним из промежуточных соединений синтеза альдостерона из дезоксикортикоэстера под действием альдостеронсингтетазы (СУРНВ2). Уровень 18-ГКС более 100 нг/дл отмечается при АПА [24]. При ИГА уровень 18-ГКС в плазме ниже 100 нг/дл (как правило, не превышает 50 нг/дл). Чувствительность исследования 18-ГКС в диагностике АПА составляет 82% [23].

**Топическая диагностика.** Первым этапом диагностики у больных с заболеваниями надпочечников должно быть проведение ультразвукового исследования (полипозиционное УЗИ, УЗИ с цветным допплеровским картированием). Чувствительность УЗИ составляет до 96% при выявлении АПА и до 76% при диффузной гиперплазии [8]. Наиболее часто используемыми методами являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Новейшие методы КТ (спиральная КТ, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией, КТ с контрастированием) обладают высокой чувствительностью (97% при АПА, 78% при диффузной гиперплазии) [3].

Нельзя не упомянуть и о сцинтиграфии с 131-I-19-йодхолестеролом в выявлении альдостероном. Так же как и УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия не является специфичной, не несет дополнительной информации о морфологической структуре опухоли надпочечника.

При сомнительных данных о функциональной автономности опухоли, что и является сутью дифференциального диагноза АПА и ИГА, наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников является флегография с суперселективным забором крови непосредственно из надпочечниковых вен [2, 3, 6, 24]. Выявление опухоли надпочечника при ПГА не гарантирует того, что это не ИГА в сочетании с макроаденоматозом или односторонней гормонально-неактивной опухолью. Отправным моментом в интерпретации результатов исследования является контроль точности расположения катетера во время процедуры [25]. Такой контроль осуществляется с помощью одновременного определения кортизола и концентрации альдостерона в одних и тех же пробах крови. Исследование уровня кортизола позволяет избежать ошибки, связанной с эффектом разведения крови, полученной при неселективном заборе. В крови, собранной непосредственно в надпочечниковой вене, концентрация свободного кортизола в несколько раз выше концентрации в нижней полой вене. Затем определяют отношение альдостерон/кортизол в нижней полой вене и в обеих надпочечниковых венах. Необходимо отметить, что определение АРП в селективных пробах не имеет диагностического смысла. Следует учитывать, что в настоящее время отсутствует единый общепринятый протокол интерпретации результатов этого исследования, что создает существенные сложности при пограничных значениях и, следовательно, в принятии решения о выборе дальнейшей тактики лечения [6, 24]. Объективные трудности связаны с тем, что в 10–50% наблюдений не удается катетеризовать правую центральную надпочечниковую вену, что обусловлено ее небольшой длиной и острым углом впадения в нижнюю полую вену. По данным литературы, результативность венозного забора крови составляет 70–80%, при правильной интерпретации результатов чувствительность метода достигает 90% [3, 12], специфичность — 87–92%.

В схематическом виде алгоритм диагностики ПГА представлен на рисунке.

Необходимо обратить внимание на то, что при опухоли надпочечника, лабораторно доказанном ПГА веро-

ятность того, что источником повышенной продукции альдостерона является опухоль, а не окружающая кора надпочечника, составляет 60–65%. Таким образом, вероятность необоснованной операции составляет до 40% (!), что подчеркивает необходимость тщательного дифференциального диагноза вариантов ПГА даже в таких "очевидных" наблюдениях.

При сомнительных данных дифференциального диагноза ПГА решение о необходимости оперативного лечения принимается, исходя из прогностических критериев эффективности хирургического лечения. В настоящее время таковыми служат следующие показатели: возраст пациента, длительность и характер течения АГ, индивидуальный риск операции и анестезиологического пособия, характер поражения органов-мишеней ПГА (артериолосклеротический нефросклероз, гипертрофия миокарда, кардиофиброз и т. д.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Чихладзе Н. М. // Кардиология — 1991. — № 12. — С. 90–95.
2. Борнстейн С. Р., Стратакис К. А., Крусос Дж. П. // Международ. журн. мед. практики. — 2000. — № 11. — С. 30–43.
3. Ветшев П. С., Шкраб О. С., Ипполитов Л. И., Полунин Г. В. // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 33–40.
4. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Соловьева Н. А. и др. // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 7–16.
5. Ветшев С. П., Полунин Г. В., Сотникова В. А. // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 61–69.
6. Ветшев С. П., Полунин Г. В. // Хирургия. — 2006. — № 1. — С. 17–21.
7. Калинин А. П., Майстренко Н. А. Хирургия надпочечников. — М., 2000.
8. Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы / Калинин А. П., Тишенина Р. С., Богатырев О. П. и др. — М., 2000.
9. Лукьянчиков В. С., Калинин А. П., Гарагезова А. Р. // Мед. газета. — 1999.
10. Маколкин В. И., Подзолков В. И. Гипертоническая болезнь. — М., 2000.
11. Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 2. — С. 15–25.
12. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 10, № 2.
13. Чихладзе Н. М. // Врач. — 1992. — № 5. — С. 21–23.
14. Чихладзе Н. М., Лебедева Н. В., Чопикашвили Д. В., Чазова И. Е. // Кардиология. — 2003. — № 3.
15. Шхвабая И. К., Чихладзе Н. М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония (Диагностика и лечение). — М., 1984.
16. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3–17.
17. Conn J. W., Knopf R. F., Nesbit R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159–172.
18. Gordon R. D., Stowasser M., Tunney T. J. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315–318.
19. Gordon R. D. // Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 48, N 5.
20. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589–1593.
21. Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 353–361.
22. Stowasser M. // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 363–366.
23. Young W. F., Hogan M. J., Klee G. G. // Mayo Clin. Proc. — 1990. — Vol. 65. — P. 96.
24. Young W. F. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 801–827.
25. Young W. F. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, N 6. — P. 2208–2213.

Поступила 02.02.07