

связь данных заболеваний между собой и с ожирением. С клинической точки зрения важно помнить о возможности сочетания СОАС и эндокринопатий, что особенно важно для гипотиреоза и акромегалии. Комплексное лечение указанных заболеваний может улучшить качество жизни и уменьшить риск развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. — М., 1987.
2. Подушков М. Г., Елигулашвили Т. С., Мельниченко Г. А., Веин А. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — № 5. — С. 11—14.
3. Åström C., Christensen L., Gjerris F., Trojaborg W. // Neuroendocrinology. — 1991. — Vol. 53. — P. 328—331.
4. Bay Y. // Chung. Kuo. I Hsueh. Yuan. Hsueh. Pao. — 1992. — Vol. 14. — P. 267—272.
5. Brooks B., Cistulli P. A., Borkman O. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 79. — P. 1681—1685.
6. Cadieux R., Kales A., Santen R. et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 55. — P. 18—22.
7. Cahan C., Denko C., Arnold J. // Chest. — 1990. — Vol. 98. — P. 122S.
8. Chanson P., Timsit J., Benoit O. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 1270—1271.
9. Chappel W., Booth J. // J. Laryng. — 1896. — Vol. 10. — P. 142—150.
10. Coffernils M., Ravez P., Riviere-Lorfèvre A. et al. // Rev. Med. Bruxelles. — 1989. — Vol. 10. — P. 89—93.
11. Davies R. J. O., Turner R., Crosby J., Stradling J. R. // J. Sleep Res. — 1994. — Vol. 3. — P. 180—185.
12. Facchini F., Stoohs R., Harter R. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 1. — Suppl. 1. — P. 71.
13. Grunstein R. R., Sullivan C. E. // Am. J. Med. — 1988. — Vol. 85. — P. 775—779.
14. Grunstein R. R., Ho K., Sullivan C. // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 527—562.
15. Grunstein R. R. // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 1296—1297.
16. Grunstein R. R., Ken K. Y., Ho M. D., Sullivan C. E. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 478—483.
17. Guilleminault C., van den Hoed J., Mitter M. M. // Sleep Apnea Syndromes / Eds C. Guilleminault, W. C. Dement. — New York, 1978. — P. 1—12.
18. Guilleminault C., Cumiskey J., Dement W. // Adv. Intern. Med. — 1980. — Vol. 26. — P. 347—372.
19. Guilleminault C., Simmons B., Motta J. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 985—988.
20. Harris A., Prestele H., Herold K., Boerlin V. // Sandostatin in the Treatment of Acromegaly / Eds S. Lamberts. — Berlin, 1988. — P. 117—125.
21. Hart T., Radow S., Blackard W. et al. // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 865—866.
22. He J., Kryger M., Zorick F. et al. // Chest. — 1988. — Vol. 94. — P. 9—14.

23. Katsumata K., Okada T., Miyao M., Ratsumata Y. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1991. — Vol. 3. — P. 45—52.
24. Larsen P. R., Ingbar S. H. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — 8-th Ed. — Philadelphia, 1992. — P. 357—489.
25. Leibowitz G., Sharpiro M. S., Salameh M., Glaser B. // J. Int. Med. — 1994. — Vol. 236. — P. 231—235.
26. Lin C. C., Tsan K. W., Chen P. J. // Chest. — 1992. — Vol. 102. — P. 1663—1667.
27. McNamara M. E., Southwick S. M., Fogel B. S. // J. Clin. Psychiatry. — 1987. — Vol. 48. — P. 164—165.
28. Massumi R. A., Winnacker J. L. // Am. J. Med. — 1964. — Vol. 36. — P. 876—882.
29. Meslier N., Giraud P., Person C. et al. // Eur. J. Med. — 1992. — Vol. 1. — P. 437—438.
30. Mezon B., West P., MacLean J., Kryger M. // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 615—618.
31. Mickelson S. A., Rosenthal L. D., Rock J. P. et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1994. — Vol. 111. — P. 25—30.
32. Millman R. P., Bevilacqua J., Peterson D. D., Pack A. I. // Am. Rev. Resp. Dis. — 1983. — Vol. 127. — P. 504—507.
33. Mondini S., Guilleminault C. // Ann. Neurol. — 1985. — Vol. 17. — P. 391—395.
34. Ohayon M. N., Guilleminault C., Priest R. G., Caulet M. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 860—863.
35. Orr W. C., Males J. L., Imes N. K. // Am. J. Med. — 1981. — Vol. 70. — P. 1061—1066.
36. Pekkarinen T., Partinen M., Pelkonen R., Iivanainen M. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 27. — P. 649—654.
37. Rjagopal K. R., Abbrecht P. H., Derderian S. S. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101. — P. 491—494.
38. Rees P. J., Prior J. G., Cochrane G. M., Clark T. J. // J. Roy. Soc. Med. — 1981. — Vol. 74. — P. 192—195.
39. Rosenow F., Reuter S., Szeliel B. et al. // Presse Med. — 1994. — Vol. 23. — P. 1203—1208.
40. Rosenow F., Reuter S., Szeliel B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45. — P. 563—569.
41. Rosenow F., McCarthy V., Cosmo Caruso A. // J. Sleep Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 3—11.
42. Rosenstock J., Doyle F., Joplin G. et al. // J. Roy. Soc. Med. — 1982. — Vol. 75. — P. 209—210.
43. Roxburgh F., Collis A. // Br. Med. J. — 1896. — P. 63—65.
44. Stoohs R. A., Facchini F., Guilleminault C. // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 154. — P. 170—174.
45. Strohl K. P., Novak R. D., Singer W. et al. // Sleep. — 1994. — Vol. 17. — P. 614—618.
46. VanDyck P., Chadband R., Chaudhary B., Stachura M. E. // Am. J. Med. Sci. — 1989. — Vol. 298. — P. 119—122.
47. Wilson W. R., Bedell G. N. // J. Clin. Invest. — 1960. — Vol. 39. — P. 42—55.
48. Winkelmann J. W., Goldman H., Piscatelli N. et al. // Sleep. — 1996. — Vol. 19. — P. 790—793.
49. Ziemer D., Dunlap D. // Am. J. Med. Sci. — 1988. — Vol. 295. — P. 49—51.
50. Zwillich C. W., Pierson D. J., Hofeldt F. D. et al. // New Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 292. — P. 662—665.

Поступила 27.04.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.453-008.61-06:616-008.932.21-07(048.8)

А. К. Павленко, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Первичный гиперальдостеронизм (ГП) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся низкорениновой гипокалиемической артериальной гипертензией (АГ), которая не зависит от нормальной ренин-ангиотензиновой регуляции.

Впервые АГ, сопровождающаяся гиперпродукцией альдостерона, в сочетании с опухолью коры

надпочечников была описана Джеромом Конном в 1954 г. [18, 19]. Он достаточно полно описал 145 случаев этого заболевания, включая клиническую картину и метаболические нарушения, на которые и по сей день опирается диагностика ГП [20, 21].

На настоящий момент нет единой, общепринятой классификации синдрома ГП. По нозологическому принципу выделяют:

Распространенность различных форм синдрома ПГ (в % от общего числа случаев ПГ)

Нозологическая форма	J. Irony и соавт. [42]	F. Mantero и соавт. [53]	Young, Hog-an (1994)
АПА	57	54	64
Ангиотензин II-чувствительная АПА	3	1,7	-
ИГ	35	41	32
Односторонняя надпочечниковая гиперплазия	5	0,8	< 2
ГПГ	< 1	1,5	< 2
Карцинома надпочечников	< 1	< 1	< 1
Общее количество случаев ПГ	154	115	-

1. Одиночную альдостеронпродуцирующую аденому (АПА) надпочечника (включая редко встречающуюся ангиотензин II (или ренин)-чувствительную АПА).

2. Идиопатический гиперальдостеронизм — ИГ (двусторонняя гиперплазия надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями или без таковых).

3. Одностороннюю надпочечниковую гиперплазию (первичную надпочечниковую гиперплазию).

4. Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм — ГПГ (дексаметазонподавляемый гиперальдостеронизм, глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм, семейный гиперальдостеронизм I типа).

5. АПА: а) надпочечниковую; б) вненадпочечниковую.

Существуют также классификации ПГ по анатомическому и патофизиологическому принципам. Анатомически могут быть выделены опухолевые формы ПГ (аденома и карцинома надпочечников и эктопические неоплазии) и неопухолевые (односторонняя и двусторонняя гиперплазия надпочечников, ГПГ). По патофизиологическому принципу выделяют ангиотензин II (или ренин)-чувствительные и ангиотензин II-нечувствительные формы. Установить истинную частоту различных форм ПГ довольно сложно, что связано с использованием различных диагностических критериев. В табл. 1 представлена относительная распространенность вариантов синдрома ПГ по данным разных авторов.

Данные о частоте ПГ в общей структуре причин АГ достаточно противоречивы, что отражает неоднородность этого синдрома и отсутствие четких критериев диагностики его вариантов. В большинстве руководств, изданных в 60—80-х годах, указывается цифра 0,5—2%. В настоящее время, по мнению большинства исследователей, она не отражает реальной, значительно большей распространенности ПГ. Пересмотр таких представлений необходим по следующим причинам, которые в то же время можно рассматривать в качестве факторов гиподиагностики ПГ.

1. Длительное время считалось, что уровень калия более 3,5 ммоль/л исключает диагноз ПГ. В дальнейшем было установлено, что существует нормокалиемический вариант ПГ, а АГ в сочетании с гипокалиемическим алкалозом, спонтанным или индуцированным диуретиками, характеризует в основном тяжелые формы ПГ.

2. Широкое использование диуретиков в прошлом для лечения АГ повышало выявляемость ПГ, поскольку диуретики провоцировали гипокалиемию при латентных формах заболевания. С появлением новых гипотензивных препаратов диуретики стали использоваться реже, что привело к снижению частоты и тяжести гипокалиемии у больных с АГ и, таким образом, уменьшению частоты выявления ПГ.

3. Открытие новых вариантов АГ, в патогенезе которых доминирует нарушение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

R. Gordon и соавт. обследовали 199 пациентов с "эссенциальной гипертензией" (ЭГ) и нормокалиемией и пришли к выводу о том, что частота ПГ среди них составляет от 5 до 15% [35]. Принимая во внимание эти цифры, гиперальдостеронизм нельзя

назвать редкой причиной АГ. Принципиальными причинами выделения синдрома ПГ, а также необходимости разработки оптимальных критериев его диагностики и лечения являются потенциальная излечимость заболевания (резекция опухоли, назначение патогенетической терапии при неопухолевых формах); развитие специфических (не связанных с АГ) осложнений ПГ: альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда, осложнений гипокалиемии.

Пациенты с ПГ, помимо риска развития осложнений, обусловленных АГ как таковой, имеют высокий риск развития специфического для гиперальдостеронизма осложнения — альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда [23]. В экспериментах на животных были четко разграничены гипертрофия и фиброз миокарда, вызванные избытком альдостерона и обусловленные АГ. При снижении АД у животных с помощью гипотензивных препаратов продолжалось влияние альдостерона на сердце и гипертрофия миокарда не уменьшалась [32]. Таким образом, нормализация АД без снижения уровня альдостерона может привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений. В диагностике синдрома ПГ необходимо выделить 3 этапа: 1) скрининговое обследование пациентов с АГ для исключения ПГ; 2) диагностику синдрома ПГ; 3) диагностику нозологической формы ПГ.

В клинической картине ПГ можно выделить 2 основные группы симптомов. К 1-й группе можно отнести проявления и осложнения АГ, 2-я группа симптомов более специфична и обусловлена гипокалиемией. Здесь выделяют почечные и нейромышечные симптомы. К нейромышечным расстройствам относят мышечную слабость, утомляемость, мышечные судороги. Клиническими проявлениями дистрофии почечных канальцев, развившейся на фоне гипокалиемии, являются полиурия, полидипсия, никтурия. Достаточно постоянным признаком ПГ считается щелочная реакция мочи. Клинически выраженная гипокалиемия встречается достаточно редко и свидетельствует о необратимых изменениях в почках и сердечно-сосудистой системе.

Среди всех пациентов с АГ необходимо выделить группу, у которой ПГ наиболее вероятен. В эту группу входят пациенты с АГ в сочетании с гипокалиемией; пациенты, у которых АГ сопровождается мышечной слабостью, парестезиями, снижением концентрационной функции почек; молодые пациенты; пациенты с семейным анамнезом АГ;

Влияние гипотензивных препаратов на секрецию ренина и альдостерона

Препараты	Секреция ренина	Секреция альдостерона
β-Адреноблокаторы	Подавляют	Подавляют
Ингибиторы АПФ	Стимулируют	То же
Диуретики	То же	Стимулируют
Миноксидил	***	То же

больные с тяжелой АГ; пациенты с рефрактерной к лечению АГ.

Предложение некоторых исследователей, определять, помимо уровня калия и натрия, активность ренина плазмы (АРП) у всех пациентов с АГ в качестве скрининга на ПГ [46] не получило всеобщего одобрения. Во-первых, проводить это исследование абсолютно всем пациентам — экономически не оправдано, а во-вторых, для достоверного определения АРП кровь должна быть взята с соблюдением определенных условий (пациент находится в положении лежа, кровь берут в пробирку с антикоагулянтом, сразу центрифугируют, отдельную плазму замораживают и доставляют в лабораторию), что не подходит для амбулаторного обследования. Кроме того, за 2—3 нед до исследования необходимо отменить проводимую гипотензивную терапию, поскольку эти лекарственные препараты могут изменять АРП и концентрацию альдостерона плазмы (КАП) в обоих направлениях (табл. 2). На это время обычно назначают клофелин или другие препараты центрального действия.

Спонтанное однократное исследование уровня альдостерона также не может служить скрининговым методом в диагностике ПГ. Этот показатель должен исследоваться и интерпретироваться только в сочетании с АРП. Кроме того, следует учитывать, что как у здоровых людей, так и у пациентов с АПА секреция альдостерона подчиняется определенному циркадному ритму [40, 45]. И, наконец, тяжелая гипокалиемия сама по себе заметно уменьшает синтез альдостерона и может препятствовать возникновению гиперальдостеронемии [65].

Экскреция альдостерона с мочой

Определение в моче кислотолабильных метаболитов альдостерона или 18-оксоглюкуронида не является достаточно чувствительным параметром, так как они составляют только 8—12% его метаболитов [29]. Эти показатели находились в пределах нормы у значительной части пациентов с ПГ [41, 68]. Диагноз у них был установлен с помощью других критериев, включая определение уровня тетрагидроальдостерона, на который приходится 30% всех метаболитов альдостерона [29, 41]. Определение уровня тетрагидроальдостерона является достаточно чувствительным методом диагностики ПГ, но это исследование недоступно большинству лабораторий.

Для установления диагноза синдрома ПГ (без указания на его конкретные формы) используется исследование соотношения уровней АРП и КАП, а также проведение ряда динамических тестов (с физиологическим раствором, флудрокортизоном и др.).

Отношение КАП к АРП

При ПГ увеличиваются секреция альдостерона и задержка в организме натрия. Увеличение объема циркулирующей плазмы приводит к подавлению секреции ренина почкой и уменьшению активности ренина плазмы. В 1981 г. Hiramatsu предложил измерять отношение КАП к АРП. Это соотношение более постоянно, чем каждый из показателей в отдельности, оно менее зависимо от количества натрия в пище, приема лекарственных препаратов, циркадных ритмов, положения человека [51].

В исследовании К. Hiramatsu и соавт. (1981) у 323 пациентов с ЭГ отношение КАП (в мг/л) к АРП (в мг/л/ч) составило менее 200 (0,55, если альдостерон выражен в нмоль/л) и оставалось в этих пределах при приеме гидралазина, метилдопы и β-адреноблокаторов. У 13 пациентов уровень альдостерона превышал 200 мг/л (0,554 нмоль/л), у 9 из них (с позднее доказанной АПА отношение КАП/АРП составило более 750 (2,07) [40]. Таким образом, значение отношения КАП/АРП более 750 с высокой вероятностью свидетельствовало о наличии АПА.

В исследовании, проведенном D. Lyons и соавт. (1983), отношение КАП (в нг/дл)/АРП было менее 50 у 9 здоровых лиц и у всех, кроме 1, из 10 пациентов с ЭГ, но более 50 у всех, кроме 1, из 7 больных с АПА и у 5 — с ИГ. Через 2 ч после приема 25 мг каптоприла это соотношение уменьшалось у всех пациентов с нормальным давлением и у пациентов с ЭГ и оставалось выше 50 у всех пациентов с АПА и у всех, кроме 1, — с ИГ [49].

S. Hamlet и соавт. (1985) обследовали 34 пациента, у 18 из которых ПГ был подтвержден (12 — с АПА, 4 — с ИГ, 2 — с ГПГ). Отношение КАП (в нг/дл)/АРП у этих пациентов колебалось от 25 до 667. У здоровых лиц диапазон этого показателя составил от 3,3 до 21. Позже, на основе опыта повседневного использования этого теста как скринингового авторы подняли пороговый уровень показателя КАП/АРП с 25 до 30 и среди 199 пациентов с АГ и нормокалиемией выявили 40, у которых отношение КАП/АРП превышало вышеуказанные цифры; у 15 из них позже был установлен окончательный диагноз ПГ [37].

В исследовании T. McKenna и соавт. (1991) показатель КАП (в пкмоль/л)/АРП у 98 здоровых добровольцев не превышал 950. Напротив, 10 пациентов с ПГ (включая 2 с АПА и 4 с ИГ) имели данное отношение более 950 [51].

J. Blumenfeld и соавт. (1994) при обследовании 82 пациентов с ПГ только у 3 обнаружили показатель КАП (в нг/дл)/АРП менее 50 (2 пациента с АПА и 1 — с ИГ). Среди пациентов с ЭГ этот показатель был выше 50 только у 2 [8].

Таким образом, отношение КАП/АРП, особенно когда КАП находится в пределах нормы [49], представляется простым и надежным скрининговым тестом в диагностике ПГ [35]. Этот тест является достаточно чувствительным для отличия ПГ от ЭГ, но не позволяет проводить дифференциальный диагноз различных вариантов ПГ (табл. 3).

Необходимо обратить внимание на возможность ложного повышения отношения КАП/АРП у пациентов с почечной недостаточностью (у 5 из 17 пациентов, по данным T. McKenna и соавт. [51]). Исследование может дать ложноположительные

Пороговый уровень отношения КАП/АРП (в мг/л/ч) для диагностики ПГ

Источник	Отношение КАП/АРП			
	единицы измерения КАП по данным разных авторов			
	мг/л	нг/дл	пмоль/л	нмоль/л
K. Hiramatsu и соавт. [40]	750	75	2081	2,08
D. Lyons и соавт. [49]	500	50	1385	1,38
S. Hamlet и соавт. [37]	300	30	831	0,83
T. McKenna и соавт. [51]	343	34	950	0,95
J. Blumenfeld [8]	500	50	1385	1,38

результаты и при лечении β -адреноблокаторами или диуретиками, а также при введении больших доз калия, что ведет к стимуляции биосинтеза альдостерона и снижению АРП [65]. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при назначении ингибиторов АПФ и, возможно, антагонистов кальция.

Динамические тесты

Динамические тесты, применяемые для диагностики ПГ, преследуют в основном 2 цели: продемонстрировать автономность секреции альдостерона; выявить полное или частичное подавление секреции ренина.

Тесты, демонстрирующие автономность секреции альдостерона

1. *Тест с инфузией физиологического раствора (тест с нагрузкой натрием)*. У пациентов с ПГ уровень натрия плазмы, несмотря на высокую концентрацию альдостерона, как правило, не превышает верхней границы нормы (феномен "ускальзывания"). В норме при внутривенном введении физиологического раствора уровень альдостерона снижается. При ПГ нагрузка натрием не приводит к соответствующему снижению КАП [41].

Наиболее распространен следующий протокол теста: пациенту, находящемуся в горизонтальном положении, на протяжении 4 ч вводят 2 л 0,9% раствора NaCl (500 мл в час), после чего исследуют КАП. Показатели КАП выше 5—10 нг/дл (138—276 пмоль/л) свидетельствуют об автономности секреции альдостерона [41, 68].

Необходимо отметить, что у пожилых пациентов и пациентов с тяжелой гипертензией тест следует проводить с большой осторожностью, учитывая возможные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Этот тест позволяет диагностировать ПГ, но с его помощью нельзя дифференцировать АПА и ИГ.

2. *Тест с 9 α -фторкортизолом (флоринеф, кортиннефф, 9 α -FF)*. Принцип этого теста аналогичен предыдущему, только в данном случае задержка натрия в организме провоцируется назначением препарата с мощным минералокортикоидным эффектом — 9 α -фторкортизола (9 α -FF) [35, 62]. Раньше с этой целью использовали дезоксикортикостерона ацетат [5].

В течение 3 дней пациент принимает 9 α -FF по 1 мг в день. Эта доза по минералокортикоидной активности превышает суточную секрецию альдостерона в 10 раз. КАП выше 5 нг/дл (или 138 пмоль/л) свидетельствует об автономности секреции альдостерона.

Некоторые авторы предлагают использовать 9 α -FF в дозе 0,4 мг/сут (по 0,1 мг через каждые 6 ч) с аналогичными результатами супрессии альдостерона. Необходимо отметить, что этот тест проводится на фоне диеты с повышенным содержанием натрия. Кроме того, пациенты должны получать препараты калия, для того чтобы не усугублять гипокалиемию. Противопоказанием к проведению этого теста, как и теста с физиологическим раство-

ром, является тяжелая гипертензия, особенно у пожилых пациентов.

3. *Тест с каптоприлом*. Этот тест имеет своих приверженцев, которые считают его весьма чувствительным в дифференциальной диагностике ЭГ и ПГ [65]. Принцип теста основан на том, что у здоровых лиц, а также у пациентов с ЭГ прием каптоприла приводит к уменьшению КАП, тогда как при ПГ изменения КАП минимальны. По данным D. Lyons и соавт. (1983), КАП через 2 ч после введения 25 мг каптоприла была ниже 15 нг/дл (0,41 нмоль/л) у всех пациентов с нормальным АД и у 9 из 10 с ЭГ, в то время как она была выше этого показателя у 6 пациентов с АПА и у 4 из 5 — с ИГ [49].

Thibonnier и соавт. (1982) также считают этот тест достаточно чувствительным. Измеряя уровень альдостерона плазмы через 3 ч после перорального приема каптоприла в дозе 1 мг на 1 кг массы, они обнаружили у 12 пациентов с АПА уровень альдостерона выше 665 пмоль/л (0,66 нмоль/л), в то время как у 6 пациентов с ИГ и у 13 с ЭГ уровень альдостерона был ниже этого порога. В этом исследовании тест с каптоприлом имел 100% чувствительность и специфичность, выигрывая по сравнению с тестом с физиологическим раствором, который у этих пациентов также был проведен.

T. Iwaoka и соавт. (1993) обнаружили, что КАП и АРП через 90 мин после приема внутрь 50 мг каптоприла позволяют окончательно дифференцировать ПГ (18 пациентов с АПА) от ЭГ (111 человек) и пациентов с другими формами вторичной гипертензии (63 человека) [43].

По наблюдениям Mantero и соавт. (1990), при измерении уровня альдостерона исходно и через 90 мин после приема 50 мг каптоприла у пациентов с ИГ имелась большая тенденция к снижению уровня альдостерона, чем у пациентов с АПА. По мнению этих исследователей, данный тест недостаточно чувствителен для дифференциального диагноза АПА и ИГ, но он может быть использован с этой целью в сочетании с маршевой пробой [52]. Существует вариант этого теста, когда после приема каптоприла исследуют АРП. При этом у всех пациентов с нормальным давлением АРП превышает 2 мг/л/ч, тогда как при ПГ уровень АРП сохраняется ниже 2 мг/л/ч. Однако этот тест не позволяет отличить ПГ от ЭГ, поэтому использование его как самостоятельного не рекомендуется [49].

Тесты, демонстрирующие подавление АРП

Комбинированная стимуляция АРП фуросемидом и ортостатической нагрузкой. Проводится тест следующим образом: пациент принимает 40 мг фуросемида внутрь на ночь и утром с последующей утренней 2-часовой ходьбой, после чего исследуют АРП. В норме ортостаз и гиповолемиа являются достаточно сильными стимуляторами АРП. При ПГ АРП остается подавленной ниже 1,5 мг/л/ч.

Таким образом, в качестве скринингового теста у пациентов, отобранных на I-м этапе диагностики, рекомендуется исследовать отношение КАП/АРП. По крайней мере за 2 нед до проведения этого теста необходимо отменить спиронолактон, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и некоторые блокаторы кальциевых каналов, хотя некоторые исследователи считают отмену препаратов не абсолютно обязательной [29].

Если у пациента имеются очевидные клинические признаки ПГ и значительное повышение показателя КАП (в нг/дл)/АРП (выше 70) или умеренное повышение этого показателя в двух последовательных тестах и уровень альдостерона плазмы выше 15 нг/дл (414 пмоль/л), то следующим этапом является диагностика нозологической формы ПГ. При наличии промежуточных показателей КАП/АРП (30—70) и менее выраженной клинической симптоматики показано проведение теста с физиологическим раствором или 9α -FF.

Некоторые авторы (M. Vallotton, 1996) [65] рекомендуют использовать в качестве первого этапа диагностики тест с фуросемидом и ортостатической нагрузкой. Отсутствие повышения АРП выше 1,5 мг/л/ч свидетельствует о подавленности секреции ренина избытком минералокортикоидов. Преимуществом этого теста является то, что он требует определения только одного параметра и может быть проведен в амбулаторных условиях, при этом нет необходимости прекращать антигипертензивную терапию, за исключением β -адреноблокаторов. Этот тест является менее специфичным по сравнению с определением отношения КАП/АРП, так как он будет положительным не только при ПГ, но и при синдроме кажущегося избытка минералокортикоидов (СКИМ), дезоксикортикостеронпродуцирующей аденоме, синдроме Лиддла. Сам автор, предложивший этот тест в качестве скринингового, отмечает, что определение КАП/АРП более надежно, и предлагает исследовать это отношение после проведения теста с фуросемидом и ортостатической нагрузкой.

Следующим этапом после подтверждения наличия синдрома ПГ является установление его нозологической формы. Значимость этого этапа диагностики состоит в том, что хирургическое удаление одного надпочечника при односторонней патологии дает хороший шанс на излечение гипертензии, тогда как адреналэктомия при двустороннем поражении обычно безрезультатна или приводит только к небольшому улучшению, при этом развивается надпочечниковая недостаточность. Для установления нозологической формы ПГ используют лабо-

раторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторная диагностика

1. Маршевая проба. Маршевая проба является наиболее простым и широко применяемым тестом для дифференциального диагноза АПА и ИГ. В основе ее лежит различная чувствительность коры надпочечников к стимулирующему действию ангиотензина II при этих двух заболеваниях [15]. Наиболее часто АПА не чувствительна к ангиотензину II и чувствительна к изменению уровня АКТГ, хотя длительное подавление АКТГ дексаметазоном не приводит к коррекции гиперсекреции альдостерона [56]. При ИГ, наоборот, обычно повышена чувствительность коры надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой АРП [60]. Следует еще раз подчеркнуть отсутствие информативности маршевой пробы в плане дифференцировки АПА и ИГ от ЭГ и других форм АГ.

Проводится маршевая проба следующим образом: определяется КАП в 8 ч у пациентов в положении лежа, после ночного сна, а затем после 4-часовой ходьбы. Некоторые авторы предлагают параллельно определять уровень кортизола плазмы, чтобы исключить влияние стресса и ложноположительные результаты пробы. В норме ортостатическая нагрузка стимулирует секрецию ренина и соответственно приводит к повышению КАП. У пациентов с ИГ в ходе маршевой пробы происходит увеличение КАП. Так, в исследовании, проведенном E. Biglieri и соавт. (1989), повышение уровня альдостерона наблюдалось у всех пациентов с ИГ [6], по данным E. Bravo и соавт. (1983) — у 9 из 10 пациентов с ИГ [10], по данным F. Mantero и соавт. (1991) — у 70% пациентов с ИГ [53]. Повышение уровня альдостерона в данном случае отражает стимулирующее влияние вертикального положения на секрецию ренина и повышенную чувствительность клубочковой зоны коры надпочечников к минимальному изменению концентрации ангиотензина II.

У большинства пациентов с АПА уровень альдостерона в 12 ч ниже, чем в 8 ч, что соответствует ритму секреции АКТГ, в результате маршевой пробы у таких пациентов наблюдается снижение КАП. В то же время у некоторых пациентов с АПА в ходе маршевой пробы происходит увеличение КАП: у 14 из 33 пациентов с АПА, по данным E. Bravo и соавт. (1983) [10], у 25% пациентов с АПА по наблюдениям F. Mantero и соавт. (1991) [53]. Эта разновидность АПА с положительным ответом на ортостатическую нагрузку или инфузию ангиотензина II названа ангиотензин II-чувствительной АПА [6, 35, 53].

По мнению Gordon и соавт., ответ АПА на ангиотензин II зависит от морфологии опухоли: аденомы преимущественно из клеток пучковой зоны не отвечают на ангиотензин II, а преимущественно из клеток клубочковой зоны чувствительны к ангиотензину II.

Существует также группа пациентов с ИГ, у которых уровень альдостерона в ходе маршевой пробы меняется аналогично пациентам с классической АПА, не чувствительной к ангиотензину II.

При односторонней надпочечниковой гиперплазии концентрация альдостерона в ответ на ортостатическую нагрузку либо не меняется, либо снижается [42, 53], либо увеличивается у 25% больных (у 2 из 8 пациентов, по данным Ganguly и соавт., 1980) [3, 27].

2. *Суточный ритм секреции альдостерона.* Ранее наблюдалось, что у пациентов с АПА сохраняется циркадный ритм секреции альдостерона, аналогичный кортизолу, а при ИГ этот ритм частично утрачивается [26, 45]. Ряд авторов сомневаются в значении этих данных для дифференцировки АПА и ИГ (Neif и соавт., 1979). Другие исследователи предлагают определять КАП вместе с кортизолом в 8, 10, 12 и 16 ч, чтобы выяснить, снижается концентрация альдостерона в течение дня или не изменяется.

3. *Уровень 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ) плазмы.* Определение 18-ОНВ плазмы можно использовать для дифференцировки ИГ и ангиотензин II-чувствительных и не чувствительных форм АПА. Уровень 18-ОНВ у пациентов с АПА, не чувствительными к ангиотензину II, обычно превышает 50 нг/дл, а чаще выше 100 нг/дл. При ИГ уровень 18-ОНВ в плазме ниже 100 нг/дл (как правило, не превышает 50 нг/дл) [36, 42].

18-ОНВ является одним из промежуточных соединений на пути синтеза альдостерона из дезокортикостерона (ДОК) под действием альдостеронсинтазы (СУР11В2). Альдостеронсинтаза, воздействуя на ДОК, катализирует последовательное 11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-оксидирование субстрата, в результате чего образуется альдостерон.

Избыточная концентрация в плазме 18-ОНВ при АПА по сравнению с ИГ с сопоставимым уровнем альдостерона может быть объяснена коэкспрессией альдостеронсинтазы (СУР11В2) и 11 β -гидроксилазы (СУР11В1) в опухолевой ткани [58]. В норме 11 β -гидроксилаза не экспрессируется в клубочковой зоне с альдостеронсинтазой [25]. Под действием 11 β -гидроксилазы в опухолевой ткани образуется большое количество кортикостерона, который активирует альдостеронсинтазу, в результате чего образуется большее количество 18-ОНВ, чем альдостерона, по сравнению с использованием нормального субстрата — ДОК [71].

Увеличение отношения 18-ОНВ/альдостерон было доказано экспериментально. В ДНК крыс встраивали ген альдостеронсинтазы человека и эти клетки инкубировали с кортикостероном, при этом отношение 18-ОНВ/альдостерон было значительно выше, чем в том случае, если эти же клетки инкубировали с ДОК [71]. К сожалению, исследование уровня 18-ОНВ в плазме доступно только немногим лабораториям.

4. *Экскреция с мочой 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола.* Ulick и Чап в 1982 и 1989 гг. описали увеличение экскреции с мочой 18-оксометаболитов кортизола — 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола у пациентов с АПА [17, 64]. Повышенная экскреция этих метаболитов обнаружена при АПА, не чувствительных к ангиотензину II, при ППГ (см. ниже), но не при ИГ. Эти гибридные стероиды являются результатом утраты нормального функционирования зон ко-

ры надпочечников. В опухолевой ткани происходит коэкспрессия генов, кодирующих ферменты альдостеронсинтазу и 17 α -гидроксилазу, в результате чего опухоль приобретает способность синтезировать кортизол, который под действием альдостеронсинтазы превращается в 18-оксокортизол и 18-гидроксикортизол [30]. Экскреция с мочой 18-оксокортизола более 15 мг/сут и 18-гидроксикортизола более 60 мг/сут позволяет отличить аденому от гиперплазии с высокой чувствительностью [8].

По данным J. Blumenfeld (1994), у 2 пациентов с АПА, у которых уровень 18-оксиметаболитов кортизола соответствовал ИГ, результаты маршевой пробы также были отрицательные. После адреналэктомии АД у них несколько снизилось, но не нормализовалось [8]. Эти данные соответствуют результатам исследований R. Gordon и соавт. (1987): пациенты с АПА, у которых после 4-часовой ходьбы или инфузии ангиотензина II секреция альдостерона увеличивалась, имели низкий уровень 18-оксиметаболитов кортизола [34]. Таким образом, этот тест может использоваться для прогнозирования хирургического излечения пациентов с ПГ.

Интересно отметить, что при обеих разновидностях АПА (ангиотензин II-чувствительные и нечувствительные) кортизол синтезируют в примерно одинаковых количествах [61], но только при ангиотензин II-нечувствительных АПА продуцируется избыток 18-оксо- и 18-гидроксокортизола. Объяснения этому явлению пока не найдено. Лабораторное определение 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола, так же как и 18-ОНВ еще не вошло в клиническую практику.

Визуализация надпочечников

Топическая диагностика ПГ проводится только после лабораторного подтверждения наличия этого синдрома.

1. *Компьютерная томография (КТ).* КТ является наиболее часто используемым методом визуализации надпочечников. КТ позволяет визуализировать аденому более 8 мм в диаметре. Обнаружение одностороннего образования чаще всего свидетельствует об аденоме. По современным данным, четкое увеличение показателя КАП/АРП у пациентов с гипертензией и гипокалиемией в сочетании с наличием объемного образования в надпочечнике по данным КТ (МРТ) свидетельствует об АПА, и такого пациента можно направлять на адреналэктомию.

При обнаружении на КТ аденомы противоположный надпочечник может быть нормальных размеров, но функционально гиперактивен, что приводит к сохранению ПГ после удаления надпочечника, содержащего опухоль.

Диагностика проблематична, когда по результатам лабораторных исследований предполагается наличие АПА (классической, ангиотензин II-независимой), а на КТ объемного образования в надпочечниках не выявляется. Наиболее частой причиной таких расхождений является АПА малых размеров, но в данном случае возможно также наличие односторонней надпочечниковой гиперплазии. Такие расхождения между результатами лабо-

раторных исследований и данными КТ лучше всего разрешить с помощью катетеризации надпочечниковых вен. Если у пациента при КТ обнаружено образование в надпочечнике и при этом выявлена чувствительность к ангиотензину II по данным маршевой пробы и имеется нормальный уровень 18-гидрокортикостерона, необходимо помнить, что это может быть ИГ с нефункционирующей аденемой или ИГ с макронодулярной гиперплазией, с одной стороны, и макронодулярной гиперплазией — с другой.

Дифференциальный диагноз АПА и ИГ может быть затруднен даже при гистологическом исследовании, так как некоторые аденомы имеют нефункционирующую гиперплазию клубочковой зоны, включая микроузлы [67].

Обнаруженные на КТ двусторонние узловые образования в надпочечниках могут представлять собой не макронодулярную гиперплазию, а являться истинной двусторонней аденемой. Двусторонняя надпочечниковая аденома считается очень редким заболеванием; гистологически ее трудно дифференцировать с макронодулярной гиперплазией. При обнаружении на КТ узловых образований в обоих надпочечниках следует проводить дифференциальный диагноз между ИГ, который не чувствителен к ангиотензину II и ведет себя подобно классической аденоме, односторонней аденемой с контралатеральной инсиденталомой и двусторонней надпочечниковой аденемой. Катетеризация надпочечниковых вен помогает установить наличие только односторонней АПА с контралатеральной инсиденталомой. У таких пациентов с двусторонними объемными образованиями в надпочечниках предпочтительнее проводить медикаментозное лечение, чем хирургическое.

МРТ не имеет каких-либо преимуществ перед КТ в диагностике объемных образований надпочечников, поэтому с целью экономии средств для визуализации надпочечников предпочтительнее использовать КТ.

Таким образом, в нозологической диагностике синдрома ПГ КТ не имеет самостоятельного значения и ее данные должны интерпретироваться в соответствии с результатами лабораторных исследований.

2. Катетеризация надпочечниковых вен. Исследование уровня секреции альдостерона путем катетеризации надпочечниковых вен играет важную роль в диагностике АПА, первичной надпочечниковой гиперплазии и ИГ. Эта процедура важна, когда на КТ обнаруживаются двусторонние узловые образования. Так, у пожилых людей высока частота инсиденталом надпочечников, что может затруднять установление правильного диагноза. По данным разных авторов, частота инсиденталом в общей популяции составляет от 1 до 8% [50]. При положительной маршевой пробе и обнаружении одностороннего объемного образования на КТ возможно наличие крупной инсиденталомы с одной стороны и небольшой АПА с противоположной. Катетеризация надпочечниковых вен в данном случае позволяет выявить, с какой стороны имеется гиперсекреция.

До проведения катетеризации надпочечниковых вен должны быть отменены гипотензивные препараты: диуретики — за 4 нед (спиронолактон — за 6

нед), ингибиторы АПФ — за 3 дня. За 5 дней до исследования пациента переводят на диету с повышенным содержанием натрия. Катетеризация является инвазивным исследованием и требует большого опыта и мастерства хирурга. Если левая надпочечниковая вена впадает в левую почечную вену и относительно проста для катетеризации, то варьирующая анатомия правой (правых) надпочечниковых вен и их небольшой диаметр создают трудности. Уровень кортизола в 2 раза выше, чем в нижней полой вене, свидетельствует о том, что катетер находится в надпочечниковой вене. Затем определяют отношение альдостерон/кортизол в нижней полой вене и в обеих надпочечниковых венах. Результаты интерпретируют следующим образом: 5-кратное увеличение отношения альдостерон/кортизол с одной стороны окончательно подтверждает диагноз АПА; 3-кратное увеличение этого соотношения с одной стороны — диагноз АПА считается предположительным; менее, чем 3-кратное увеличение данного показателя свидетельствует об ИГ.

3. Сцинтиграфия надпочечников. В качестве радиофармпрепарата при сцинтиграфии надпочечников используют I-131-6 β -йодметилхолестерол. За 4 дня до приема радиоактивного вещества пациент начинает прием дексаметазона по 0,5 мг 4 раза в день (в общей сложности в течение 10 дней), чтобы подавить секрецию АКТГ и вызвать селективное поглощение изотопа пучковой зоной. Перед инъекцией радиоактивного вещества определяют концентрацию альдостерона в моче и плазме. При наличии опухоли имеется асимметрия (латерализация) накопления изотопа в надпочечниках. Совпадение данных сцинтиграфии с данными КТ, по мнению M. Vallotton [66], F. Mantero [52], является четким признаком АПА. Другие авторы предлагают использовать это исследование в случаях, когда предполагается наличие ИГ и на КТ надпочечников нет признаков аденомы. Аналогичная процедура позволяет определить дексаметазонзависимые формы альдостеронизма и псевдогиперальдостеронизма.

Неопухолевые формы ПГ

Неопухолевые формы ПГ представляют особый интерес, во-первых, в связи с тем, что на них, вероятно, приходится большинство случаев гиподиагностики ПГ, а во-вторых, со значительным прогрессом в изучении этого вопроса и ограниченным числом работ в отечественной литературе.

1. Идиопатический гиперальдостеронизм. ИГ характеризуется неопухоловой двусторонней диффузной или узловой гиперплазией клеток клубочковой зоны коры надпочечников. Особенностью этой нозологической формы ПГ являются умеренное угнетение АРП, сохранение функциональной активности между ренин-ангиотензиновой системой и секрецией альдостерона, нерезкие биохимические сдвиги и отсутствие эффекта от адrenaлэктомии.

ИГ является второй по распространенности после АПА нозологической формой синдрома ПГ и составляет 30—40%. Принимая во внимание разные подходы к лечению этих двух вариантов ПГ, их дифференциальная диагностика имеет принципи-

альное значение. Критериями диагноза ИГ являются отсутствие опухоли надпочечника по данным КТ, отрицательная маршевая проба, исключение других вариантов ПГ.

Предпринято много попыток поиска фактора, вызывающего стимуляцию и гиперплазию клубочковой зоны коры надпочечников по аналогии с гиперплазией пучковой зоны, вызывающей синдром Кушинга. Ни один из известных стимуляторов секреции альдостерона не вызывает гиперплазию клубочковой зоны. В 70-х годах из мочи человека был выделен альдостеронстимулирующий фактор [12, 16]. Предполагалось, что он является фрагментом химиотрипсиногена [39], но дальнейших исследований в этом направлении не проводилось. Недавно обнаружен новый потенциальный кандидат на роль альдостеронстимулирующего фактора. Это вещество вырабатывается эндотелиальными клетками, но структура его остается неизвестной [59].

2. *Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм.* ГПГ является одним из редких вариантов синдрома ПГ. По данным разных авторов, частота его составляет от 1 до 3%. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, причем заметно, что у пациентов, получивших "дефектный" ген от матери, уровни АД и альдостерона плазмы выше, чем у пациентов, получивших этот ген от отца.

У большинства пациентов с ГПГ гипертензия обнаруживается в молодом (до 25 лет), часто в подростковом, возрасте. Выраженность АГ у родственников может быть различной, вплоть до нормального АД, что обусловлено влиянием других наследственных факторов регуляции АД, количеством натрия в пище. АГ при ГПГ часто рефрактерна к обычной антигипертензивной терапии [4, 48].

Причиной ГПГ является мутация генов, кодирующих ферменты 11 β -гидроксилазу (CYP11B1) и альдостеронсинтазу (CYP11B2). Эти гены располагаются на хромосоме 8 близко друг от друга и на 90% гомологичны [63]. В норме ген, кодирующий 11 β -гидроксилазу, экспрессируется только в пучковой зоне под действием АКТГ и отвечает за синтез глюкокортикоидов. Ген, кодирующий альдостеронсинтазу, экспрессируется исключительно в клубочковой зоне, и только в этой зоне синтезируется альдостерон. Экспрессия этого гена контролируется ангиотензином II и ионами калия. При ГПГ в результате неравного кроссинговера во время мейоза образуется химерный ген, который содержит АКТГ-регулирующую область 11 β -гидроксилазы и структурную часть гена альдостеронсинтазы. В результате этой мутации альдостерон начинает продуцироваться в сетчатой зоне коры надпочечников, где в норме синтезируются только глюкокортикоиды. Повышенная секреция альдостерона приводит к усилению реабсорбции ионов натрия, увеличению объема циркулирующей крови, повышению АД. Увеличение объема циркулирующей крови ведет к подавлению секреции ренина, снижению продукции ангиотензина II и соответственно к снижению секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Однако это не приводит к подавлению продукции альдостерона в сетчатой зоне, поскольку в данном случае его секреция контроли-

руется АКТГ. Терапия глюкокортикоидами направлена на подавление секреции АКТГ и восстановление нормальной работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Современный уровень развития молекулярной биологии позволяет выявить первичный генетический дефект, приводящий к развитию ГПГ. Этот метод обладает 100% чувствительностью и специфичностью [22]. Тем не менее перед генетическим исследованием необходимо провести ряд исследований, которые являются своего рода скринингом на ГПГ. Раньше, до того как появилась возможность проводить генетическое тестирование, диагноз ГПГ ставили по совокупности результатов исследования АРП, КАП, уровня калия, экскреции с мочой 18-оксо- и 18-гидрокортизола. теста с дексаметазоном.

1. Пациенты с ГПГ имеют сниженную АРП. Отсутствие подавления АРП — веский аргумент против диагноза ГПГ. Уровни альдостерона и калия плазмы при ГПГ обычно в пределах нормы и не являются диагностически значимыми критериями синдрома.

2. Экскреция с мочой 18-оксо- и 18-гидрокортизола значительно повышена (в 20—30 раз превышает норму), что является специфическим признаком ГПГ. Избыточная секреция 18-оксокортизола и 18-гидрокортизола характерна и для АПА, но в этом случае их уровень лишь умеренно повышен [31].

3. Тест с дексаметазоном. У большинства пациентов после приема дексаметазона в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 1—14 дней нормализуется уровень АД, снижается КАП (часто до неопределяемого уровня). Очень короткий период приема дексаметазона может привести к ложноположительным результатам (у пациентов с АПА), в то время как при длительном приеме дексаметазона можно получить ложноотрицательные результаты за счет реактивации ренин-ангиотензиновой системы и нормализации секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Время, необходимое для восстановления активности подавленной клубочковой зоны и ренин-ангиотензиновой системы, в значительной степени индивидуально, поэтому нет четких критериев продолжительности теста с дексаметазоном. В литературе существуют данные о приеме дексаметазона от 2 дней до 4 нед.

Традиционно подавление АКТГ дексаметазоном используют для лечения АГ, обусловленной ГПГ, но подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции не всегда приводит к нормализации АД при ГПГ. Это может быть обусловлено продолжительностью гипертензии, осложнениями гипертензии или автономной продукцией альдостерона у пациентов с длительно существующим ГПГ.

Если принято решение лечить пациента глюкокортикоидами, необходимо начинать с наименьших доз таких препаратов, как преднизолон или гидрокортизон. Начальная доза должна определяться с учетом площади поверхности тела (8—10 мг гидрокортизона на 1 м² в день). Для лечения детей гидрокортизон является препаратом выбора, поскольку длительный прием синтетических

Таблица 4

Синдромы, имитирующие ПГ

Синдром	Дефицит фермента	Стероид, обуславливающий АГ	Лечение
СКИМ I типа	11 β -Гидроксистероиддегидрогеназа	Кортизол	Дексаметазон
СКИМ II типа	Редукция А-кольца кортизола (?)	"	"
Злоупотребление лакрицей	11 β -Гидроксистероиддегидрогеназа	"	Преращение приема лакрицы
Синдром Кушинга	"	"	Хирургическое, кетоканазол, митотан
Врожденный дефицит P450c11	11 β -Гидроксиллаза	ДОК, 11-дезоксикортизол	Дексаметазон
Врожденный дефицит P450c17	17 α -Гидроксиллаза	ДОК	"
Синдром Лиддла	β - или γ -субъединица натриевых каналов, приводящая к их постоянной активации	Нет	Амилорид, триамтерен
Синдром резистентности к кортизолу	Уменьшение числа или аффинности кортизоловых рецепторов	ДОК	Дексаметазон

кортикостероидов может приводить к задержке роста.

Помимо глюкокортикоидов, для лечения ГПГ могут использоваться и другие группы препаратов. Так, спиронолактон, являющийся препаратом первого ряда при консервативном лечении других форм ПГ, может быть эффективен и при ГПГ. Начинают лечение с приема 50 мг 2 раза в день во время еды с последующим постепенным повышением дозы под контролем АД (обычно до 200—400 мг/сут). Необходимо помнить, что спиронолактон блокирует биосинтез тестостерона, что приводит к эректильной дисфункции, снижению либидо и гинекомастии у мужчин и нарушениям менструального цикла у женщин. Диспепсические явления, чаще встречающиеся при приеме высоких доз, могут быть уменьшены приемом препарата во время еды.

Амилорид, являющийся калийсберегающим диуретиком, может служить альтернативой спиронолактону в лечении ГПГ. Прием амилорида приводит к нормализации уровня калия у пациентов с гипокалиемией, но для нормализации АД, как правило, требуется добавление других антигипертензивных препаратов. Начальная доза составляет 5 мг 2 раза в день, максимальная — 15 мг 2 раза в день. Триамтерен по механизму действия аналогичен амилориду. Максимальная доза не должна превышать 300 мг/сут. Использование его в комбинации с амилоридом или спиронолактоном не рекомендуется из-за опасности развития гиперкалиемии. Следует обратить внимание на то, что начинать лечение ГПГ нужно с минимальных доз препаратов, постепенно увеличивая дозу под контролем АД. При первоначальном приеме больших доз возможно развитие гипокортицизма с дефицитом натрия, гипотонией, гиперкалиемией вследствие длительной супрессии ренин-ангио-

тензиновой системы и атрофии клубочковой зоны.

В ходе обследования пациентов, у которых предполагается ренинзависимый избыток минералокортикоидов, необходимо помнить о некоторых формах псевдогиперальдостеронизма и различных генетических формах низкоренинового избытка альдостерона.

Псевдогиперальдостеронизм

Термин "псевдогиперальдостеронизм" объединяет состояния, характеризующиеся гипертензией с гипокалиемическим алкалозом и низкой, нестимулируемой АРП, сходные с классическим альдостеронизмом, но характеризующиеся низким уровнем альдостерона плазмы (табл. 4).

Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов. Этот синдром развивается в результате врожденного или приобретенного дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (β -OHSD). Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам. Однако кортизол, связавшись с рецептором минералокортикоидов, сразу превращается в неактивный кортизон при помощи фермента β -OHSD [54]. Существование такого механизма "защищает" минералокортикоидные рецепторы от активации их кортизолом, приводя к избирательной стимуляции их альдостероном. При дефиците 11 β -OHSD ослабляется превращение кортизола в кортизон и наблюдается снижение отношения тетрагидрокортизона к тетрагидрокортизолу [24]. Кортизол начинает оказывать минералокортикоидное действие, по силе равное таковому для альдостерона. В этом плане принципиально, что объем секреции кортизола превышает секрецию альдостерона в 200 раз. Таким образом, в зависимости от уровня дефицита фермента развиваются симптоматика и лабораторные сдвиги, характерные для ПГ при отсутствии гиперсекреции альдостерона. Указанный феномен имеет практическое значение: 9 α -FF (кортинефф, флоринеф) отличается от кортизола всего на 1 атом фтора. Тем не менее такое изменение химической структуры делает это соединение недоступным для 11 β -OHSD, и 9 α -FF дает мощный минералокортикоидный эффект.

Дексаметазон путем ингибирования эндогенного АКТГ приводит к подавлению продукции эндогенного кортизола, который по сути и вызывает АГ. Таким образом, прием дексаметазона корригирует электролитные сдвиги и устраняет клинические симптомы гиперминералокортицизма. Прием амилорида или спиронолактона также корригирует электролитные нарушения и гипертензию.

Этот синдром может быть результатом врожденного дефекта фермента, иногда семейного (СКИМ I типа). Чаще встречается относительное ингибирование 11 β -OHSD лакрицей, в результате чего воспроизводятся все симптомы СКИМ I типа (Stewart и соавт., 1987). Впервые лакрициндуцированный псевдоальдостеронизм был описан в 60-е годы [55]. Вероятно, это наиболее частая форма псевдогиперальдостеронизма, и вызвана она злоупотреблением содержащих лакрицу продуктов (жевательный табак, цукаты, слабительное, раз-

личные безалкогольные напитки) [7]. В диагностике этой формы псевдоальдостеронизма, которая может быть излечена просто прекращением приема лакрицы, важное значение имеет тщательно собранный анамнез.

АГ и гипокалиемический алкалоз — классические признаки синдрома Кушинга, однако при этом заболевании никогда не было обнаружено избытка минералокортикоидов. Особенно выражены симптомы гиперминералокортицизма при эктопической продукции АКТГ. При этом варианте синдрома Кушинга отношение кортизол/кортизон намного выше, чем в норме или при других вариантах этого синдрома [11, 44]. Объясняется это тем, что АКТГ может либо напрямую ослаблять активность 11β -ОНSD, либо делать это через неизвестные кортикотропинзависимые стероиды (Walker и соавт., 1992; Stewart и соавт., 1995). Кроме того, значительный избыток кортизола полностью блокирует 11β -ОНSD и часть гормона непосредственно активирует рецепторы альдостерона в почке. По аналогии хорошо известен факт, что при надпочечниковой недостаточности гидрокортизон в дозе порядка 100 мг/сут полностью замещает как глюкокортикоидный, так и минералокортикоидный дефицит.

Совсем недавно был описан СКИМ II типа. Причиной его являются различные дефекты периферического метаболизма кортизола, указывающие на снижение активности 5-редуктазы, и поэтому отношение тетракортизол + аллотетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон нормальное [64]. Этот синдром воспроизводится путем приема карбенексолона (Stewart и соавт.) и может быть обусловлен редукцией стероидного А-кольца, вследствие чего задерживается удаление кортизола из рецептора и тем самым выявляется его потенциальный агонизм [52], хотя это объяснение спорно (Walker и Edwards, 1994). Для лечения СКИМ II типа используют небольшие дозы дексаметазона, которые устраняют все симптомы гиперминералокортицизма.

Недавно был клонирован ген, кодирующий синтез 11β -ОНSD [1, 2]. Существуют 2 изоформы этого фермента [1, 70]. Первая НАДФ-зависимая, может быть выделена из печени (11β -HSD L, B1, или 1-й тип); кодирующий ее ген локализуется на хромосоме 1. Вторая изоформа, НАД-зависимая, может быть выделена из почек (11β -HSD K, B2, или 2-й тип); кодирующий ее ген располагается на хромосоме 16. СКИМ обусловлен дефектом именно 2-го типа 11β -HSD. Описано несколько мутаций гена, кодирующего 11β -HSD2 [57, 70], которые могут объяснить происхождение СКИМ, а также наличие при этом синдроме семейных и врожденных случаев (Milford и соавт., 1994; Stewart и соавт., 1996).

Синдром Лидлла. Лидлл и соавт. в 1963 г. описали наследственное почечное заболевание со всеми признаками ПГ, кроме избыточной секреции альдостерона. Концентрация альдостерона плазмы при этом заболевании была низкой, заболевание не поддавалось лечению антагонистами минералокортикоидных рецепторов, но все нарушения корригировались на фоне низкосолевой диеты в сочетании с приемом антагонистов натриевых каналов дистального нефрона, таких как

триамтерен [47]. Botero-Velez и соавт. в 1994 г. обследовали пациента с синдромом Лидлла, у которого развилась терминальная почечная недостаточность в возрасте 45 лет. Проведенная трансплантация почки доказала, что дефект локализовался в нефроне. Авторы обнаружили избыточное поступление натрия внутрь В-лимфоцитов и калия наружу даже в базальных условиях, когда не было дополнительной стимуляции 8-хлорофенилтио-цАМФ. При приеме амилорида эти ионные потоки ингибировались [9].

До 1971 г. было только несколько отдельных сообщений (Veugat и соавт., 1970; Gardner и соавт., 1971), подтверждающих первоначальные данные Лидлла и соавт. и указывающих на нарушение транспорта натрия через мембрану эритроцитов [13, 28]. С тех пор было выявлено около 50 случаев, изучение которых позволило изменить понимание этого заболевания.

Мутация на хромосоме 16 либо вводит стоп-кодон, либо рамка смещается в ген, кодирующий β -субъединицу натриевого канала (Shimkets и соавт., 1994). Кроме того, возможно введение стоп-кодона, приводящее к сокращению карбоксильного конца γ -ур-субъединицы [38] амилоридчувствительного эпителиального натриевого канала [14], что приводит к их общей активации. Наследуется это заболевание аутосомно-доминантно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A. K., Rogerson F. M., Mune T., White P. C. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 55. — P. 473—479.
2. Albiston A. L., Obeyesekere V. R., Smith R. E., Krozowski Z. S. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1994. — Vol. 105. — P. 11—17.
3. Banks W. A., Kastin A. J., Biglieri E. G., Ruiz A. E. // J. Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 58. — P. 783—785.
4. Baxter J. D., Perloff D., Hsueh W., Biglieri E. G. // Endocrinology and Metabolism / Eds Ph. Felig et al. — 3-rd Ed. — New York, 1995. — P. 749—853.
5. Biglieri E. G., Slaton P. E., Kronfield S. J., Schambelan M. // J. A. M. A. — 1967. — Vol. 201. — P. 510—514.
6. Biglieri E. G., Irony I., Kater C. E. // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 32. — P. 199—204.
7. Blanchley J. D., Knoche J. P. // New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 874—875.
8. Blumenfeld J. D., Sealey J. E., Schlussek Y. et al. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121, N 11. — P. 887—885.
9. Botero-Velez M., Curtis J. J., Warnock D. G. // New Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 178—181.
10. Bravo E. L., Tarazi R. S., Dustan H. P. et al. // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 74. — P. 641—651.
11. Bronnegard M., Carlstedt-Duke J. // Trends Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 6. — P. 160—164.
12. Brown R. D., Wisgerhof M., Carpenter P. C. et al. // J. Steroid Biochem. — 1979. — Vol. 11. — P. 1043—1050.
13. Babien B. K., Ismailov I. I., Bardiev B. K. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. 208—213.
14. Canessa C. M., Schild L., Buell G. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 463—467.
15. Capponi A. M., Rossier M. F. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 248—257.
16. Carey R. M., Sen S. // Rec. Prog. Horm. Res. — 1986. — Vol. 42. — P. 251—289.
17. Chu M. D., Ulick S. // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 2218—2224.
18. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3—17.
19. Conn J. W. // Ibid. — P. 661—664.
20. Conn J. W., Knorr R. F., Nesbit R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159—172.
21. Conn J. W., Cohen E. L., Rovner D. R., Nesbit R. M. // J. A. M. A. — 1965. — Vol. 193. — P. 200—206.
22. Dluhy R. G., Lifton R. P. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 593—612.
23. Dupres D. A., Bauwens F. R., De Buygere M. L. et al. // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 71. — P. 17A—20A.

24. Edwards C. R. W., Stewart P. M. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39. — P. 859–865.
25. Erdmann B., Denner K., Gerst H. et al. // Endocr. Res. — 1995. — Vol. 21. — P. 425–435.
26. Ganguly A., Melada G. A., Luetscher J. A., Dowdy A. J. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 37. — P. 765–775.
27. Ganguly A., Zager P. G., Luetscher J. A. // Ibid. — 1980. — Vol. 51. — P. 1190–1194.
28. Gardner J. D., Lapey A., Simopoulos A. P., Bravo E. L. // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol. 50. — P. 2253–2258.
29. Gomez-Sanchez C. E., Holland O. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52. — P. 214–219.
30. Gomez-Sanchez C. E. // Endocr. Res. — 1984–1985. — Vol. 10, N 3–4. — P. 609–615.
31. Gomez-Sanchez C. E., Montgomery M., Ganguly A. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 59. — P. 1022–1024.
32. Gomez-Sanchez E. P., Zhou M. Y., Gomez-Sanchez C. E. // Steroids. — 1996. — Vol. 61. — P. 184–188.
33. Gomez-Sanchez C. E. // Cardiovasc. Res. — 1998. — Vol. 37. — P. 8–13.
34. Gordon R. D., Gomez-Sanchez C. E., Hamlet S. M. et al. // J. Hypertens. — 1987. — Vol. 5. — Suppl. 5. — P. S103–S106.
35. Gordon R. D., Stowasser M., Klemm S. A., Tunny T. J. // Textbook of Hypertension / Ed. J. D. Swales. — London, 1994. — P. 865–892.
36. Gordon R. D. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 495–511.
37. Hamlet S. M., Tunny T. J., Woodland E., Gordon R. D. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1985. — Vol. 12. — P. 249–252.
38. Hansson J. H., Nelson-Williams C., Suzuki H. et al. // Nature Genet. — 1995. — Vol. 11. — P. 76–82.
39. Higaki J., Bravo E. L. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1993. — Vol. 20. — P. 292–295.
40. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589–1593.
41. Holland O., Brown H., Kuhnert L. et al. // Hypertension. — 1984. — Vol. 6. — P. 717–723.
42. Irony I., Kater C. E., Biglieri E. G., Shackleton C. H. L. // Am. J. Hypertens. — 1990. — Vol. 3. — P. 576–582.
43. Iwaoka T., Umeda T., Naomi S. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 6. — P. 899–906.
44. Karl M., Lamberts S. W. J., Detera-Wadleigh S. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 76. — P. 683–689.
45. Kem D. S., Weinberger M. H., Gomez-Sanchez C. E. et al. // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52. — P. 2272–2277.
46. Lagarh J. H. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 44. — P. 1163–1175.
47. Liddle G. W., Blesdoe T., Coppage W. S. // Trans. Assoc. Am. cr. Phycns. — 1963. — Vol. 76. — P. 199–213.
48. Litchfield W. R., Dluhy R. G. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 265–270.
49. Lyons D. F., Kern D. C., Brown R. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 57. — P. 892–896.
50. McAlister F. A., Lewanczuk R. Z. // Can. J. Surg. — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 299–305.
51. McKenna T. J., Sequeira S. J., Heffernan A. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39. — P. 859–865.
52. Mantero F., Armanini D., Bionan A. et al. // Hormone Res. — 1990. — Vol. 34, N 10. — P. 175–180.
53. Mantero F., Armanini D., Boscaro M. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 40. — P. 35–44.
54. Milford D. V., Shackleton C. H. L., Stewart P. M. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 43. — P. 241–246.
55. Mollaret D. V., Goulon M., Tournilhac M. // Bull. Soc. Hop. — 1960. — Vol. 76. — P. 491–512.
56. Nomura K., Toraya S., Horiba N. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 75. — P. 323–327.
57. Obeyesekere V. R., Ferrari P., Andrews R. K. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 3381–3383.
58. Ogishima T., Shibata H., Shimada H. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 10731–10734.
59. Rosolowsky L. J., Campbell W. B. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266. — P. E101–E107.
60. Russell R. P., Masi A. T., Richter E. D. // Medicine. — 1972. — Vol. 51, N 3. — P. 211–225.
61. Stowasser M., Tunny T. J., Klemm S. A., Gordon R. D. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1993. — Vol. 20. — P. 292–295.
62. Streeten D. H., Tomues N., Anderson G. H. // Am. J. Med. — 1979. — Vol. 67. — P. 403–413.
63. Thibonnier M., Schork N. J. // Curr. Opin. Genet. Dev. — 1995. — Vol. 5. — P. 362–370.
64. Ulick S., Chan C. K. // The Adrenal and Hypertension: From Cloning to Clinic / Eds F. Mantero, R. Takeda. — New York, 1989. — P. 313–322.
65. Vallotton M. B. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 7. — P. 47–52.
66. Vallotton M. B. // Ibid. — P. 53–60.
67. Watanabe N., Tsunoda K., Sasano H. et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 179. — P. 123–129.
68. Weinberger M. H., Grim C. E., Hollifield J. W. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 90. — P. 386–391.
69. White P. C. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 220–226.
70. Wilson R. C., Mercado A. B., Cheng K. C., New M. I. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 80. — P. 2322–2329.
71. Zhou M., Xue D., Foescing R. F., Gomez-Sanchez C. E. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 52. — P. 523–528.

Получила 04.11.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.441-006.55(048.8)

П. С. Ветшев, Д. И. Габаудзе, О. В. Баранова

АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — проф. С. А. Далвани), кафедра патологической анатомии (зав. — акад. РАН М. А. Пальцев) ММА им. И. М. Сеченова

Дифференциальная диагностика солитарных эутиреоидных образований щитовидной железы (ШЖ) является актуальной проблемой. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние годы в лечении пациентов с указанными поражениями, сохраняется неудовлетворенность врачей, особенно хирургов, его результатами. Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что на современном этапе развития клинической медицины для успешного лечения узловых образований ШЖ необходимо владеть достоверной информацией об их морфологической структуре [3–5, 7–9, 11, 12, 14, 17, 24, 25, 37, 78]. Именно знание морфологической формы узлового эутиреоидного образования ШЖ является основой для выбора адекватной тактики ле-

чения каждого конкретного больного, позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства, что в свою очередь ведет к снижению числа неадекватных и повторных оперативных вмешательств и частоты рецидивов заболевания [1, 6–9, 15, 16, 29, 41, 52, 65, 77]. В широкой клинической практике до сих пор нередко используются такие неопределенные, малоинформативные термины, как так называемый узловой эутиреоидный зоб (УЭЗ), либо "многоузловой зоб", часто встречающиеся в печатных изданиях и применяемые без необходимой морфологической конкретизации [1, 7, 17, 23 и др.]. Более того, нередко можно встретить примеры того, как диагноз "узловой эутиреоидный зоб" является окончательным клиническим диагно-