

Л.В. Щекатурова

## ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Первинний гіперальдостеронізм (ПГА) – ендокринне захворювання, що характеризується автономною гіперпродукцією альдостерону корковою речовиною надниркових залоз (НЗ), є відносно незалежним від ренін-ангіотензинової системи і не зникає після натрієвого навантаження [1]. З історії відомо, що 1898 року Р. Тігерштедт та Ю. Бергман виділили ренін з ішемізованих нирок, 1939 року було винайдено натрієвий «чинник» в НЗ, а 1953 року отримано очищений альдостерон. Лише відносно нещодавно, 1954 року, американський вчений Д. Конн вперше описав випадок альдостерон-продукуючої аденоми НЗ, яку було емпірично діагностовано та видалено хірургічним шляхом.

Первинний гіперальдостеронізм цікавить нас у першу чергу з точки зору його місця серед низки причин симптоматичних артеріальних гіпертензій. За даними різних авторів, вторинні гіпертензії складають 10-30% усіх гіпертоній, ендокринні – до 50-70% усіх вторинних гіпертензій, а ПГА – до 90% ендокринних гіпертензій. Водночас точкою впливу альдостерону є не лише мінералокортикоїдні рецептори судин, але й серце, нирки, головний мозок, легені, кишечник. Їх пошкодження може призводити до інших, крім АГ, симптомів [7]. Серед усіх

артеріальних гіпертензій ПГА складає 6-15%, у тому числі є 3-5% пацієнтів з артеріальною гіпертензією без гіпокаліємії [6, 8, 9].

З огляду на 30% розповсюдженість АГ у популяції, можна припустити наявність щонайменше 1 млн. потенціальних пацієнтів в Україні.

### Форми ПГА

Найчастішою формою ПГА є ідіопатична двобічна гіперплазія НЗ (до 65-70% усіх випадків), аденоми трапляються у 30-35% випадків. Зрідка (<2%) виявляються також родинні форми ПГА (глюкокортикоїд-чутливі та нечутливі), їхньою особливістю є не лише генетична природа, але й те, що для їх лікування можуть бути ефективними малі дози дексаметазону [3-5] (табл. 1).

Таблиця 1

### Розповсюдженість різних форм первинного гіперальдостеронізму

Двобічна гіперплазія НЗ (ВАН)	65%
Альдостерон-продукуюча аденома (АРА)	35%
Однобічна гіперплазія НЗ, або первинна (РАН)	<1%
Альдостерон-продукуюча карцинома (АРС)	<1%

### Кому необхідно проводити скринінг на ПГА?

Кажучи про необхідність скринінгу ПГА, необхідно враховувати різну частоту захворювання для різних варіантів АГ [1] (табл. 2).

### Питання, які часто виникають у лікарів-ендокринологів:

1. Чи обов'язково відмінити гіпотензивні препарати перед визначенням альдостерон-ренінового співвідношення?
2. В яких випадках проводити проби підтвердження?
3. Що робити з пацієнтом, якщо за КТ немає чіткої візуалізації, а діагноз ПГА було встановлено?
4. Кому дійсно необхідно проводити роздільне відбирання крові з надниркових вен?



Рис. 1. Макропрепарат аденоми надниркової залози.

Розповсюдженість ПГА серед різних варіантів артеріальної гіпертензії

Групи пацієнтів	Розповсюдженість
Помірна/тяжка АГ	Всього: 6,1%
Класифікація АГ (18 років і більше):	
Стадія 1 (САТ 140-159 мм рт. ст., ДАТ 90-99 мм рт. ст.)	Стадія 1 (помірна) 2%
Стадія 2 (САТ 160-179 мм рт. ст., ДАТ 100-109 мм рт. ст.)	Стадія 2 (помірна) 8%
Стадія 3 (САТ >180 мм рт. ст., ДАТ >110 мм рт. ст.)	Стадія 3 (тяжка) 13%
Резистентна АГ: САТ >140 мм рт. ст., ДАТ >110 мм рт. ст. попри застосування 3 груп антигіпертензивних препаратів	17-23%
Поєднання АГ із довільною (або викликаною діуретиками) гіпокаліємією	Конкретних даних немає, але ПГА частіше має місце у цій групі
Поєднання АГ з інциденталомою, пухлина НЗ виявлена випадково під час обстеження з екстраадреналових причин	У середньому 2% (діапазон 1,1-10%)

**Діагностика первинного гіперальдостеронізму (необхідні передумови):**

1. Якщо ми підозрюємо ПГА, обов'язково необхідно відмінити препарати, які впливають на альдостерон-ренінове співвідношення (АРС; табл. 3). Забирання крові проводити на тлі приймання  $\alpha$ -адреноблокаторів і недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів протягом 1,5-3 тижнів.
2. Нормалізація гіпокаліємії, дієта без обмеження солі.

**Препарати з мінімальним впливом на рівень альдостерону:**

1. Недигідропіридинові блокатори Са каналів – дилтіазем.
2. Верапаміл – пролонгована форма.
3. Блокатори  $\alpha_1$ -адренорецептора (празозин, доксазозин).
4. Препарати центральної дії – клофелін, фізіотенз.

**Етапи діагностики гіперальдостеронізму:**

1. Калій крові.
2. Альдостерон крові (лежачи/стоячи).
3. Активність реніну плазми (активний ренін).
4. Співвідношення альдостерону та активності реніну (активного реніну) плазми.
5. Проби з навантаженням сіллю або з каптоприлом чи флудрокортизоном (підтвердження діагнозу).
6. Візуалізація (КТ, МРТ).
7. Роздільне відбирання крові з надниркових вен.

**Лабораторні показники за ПГА**

За ПГА гіпокаліємія менше від 3,5 ммоль/л трапляється лише у 20-40% випадків. За ПГА рівень альдостерону крові підвищується, а активність реніну знижується. Тому важливішим є співвідношення альдостерону та реніну, ніж їх абсолютні значення.

Норми альдостерону: стоячи – 40-310 пг/мл (4-31 нг/дл), лежачи – 10-160 пг/мл (10-16 нг/дл), активний ренін крові в нормі – 5,0-33,0 нг/л.

Таблиця 3

Вплив різних медикаментів і станів на АРС

↑Альдостерон	↓Альдостерон	↑Ренін	↓Ренін
Спіронолактон	ІАПФ	ІАПФ	$\beta$ -АБ
Сечогінні	Підвищення Na	Діуретики	Клонідин
Низькосольова дієта	Тривале лікування гепарином	Низькосольова дієта	Аспірин
Метоклопрамід	Гіпокаліємія	Стеноз ниркових артерій	Резерпін
Послаблюючі	Індометацин		Калій
Естрогени, КОКи	Лакриця		Індометацин

**Лабораторні показники за ПГА, співвідношення**

Альдостерон/активний ренін >60 за альдостерону >200 пг/мл (20 нг/дл), або альдостерон >150 (пг/мл) / активність реніну плазми (нг/мл/год.), співвідношення А:АРП > 20. Чутливість і специфічність – 100% [2]. Через те, що співвідношення альдостерон/ренін може бути хибно-позитивним у 30-40% випадків, необхідно використовувати тести підтвердження. Інформативність окремих підтверджуючих проб (із 4 запропонованих) є приблизно однаковою [1].

**Проби з навантаженням:**

**1) оральний тест навантаження сіллю** (3 доби вживання 6 г солі на тлі звичайного харчування з наступним визначенням альдостерону в добовій сечі): рівень екскреції альдостерону понад 12-14 мкг вважається позитивним для ПГА;

**2) інфузійний тест навантаження сіллю** (введення в/в 2 л фізіологічного 0,9% розчину NaCl протягом 4 годин із наступним визначенням концентрації альдостерону плазми): рівень <5 нг/дл вважається малоймовірним для ПГА, >10 нг/дл – позитивним результатом;

**3) флудрокортизон-стимулюючий тест** (вживання 0,1 мг флудрокортизону кожні 6 годин протягом 4 діб): у положенні стоячи рівень альдо-

стерону на 4-ту добу о 10:00 ранку >6 нг/дл підтверджує ПГА;

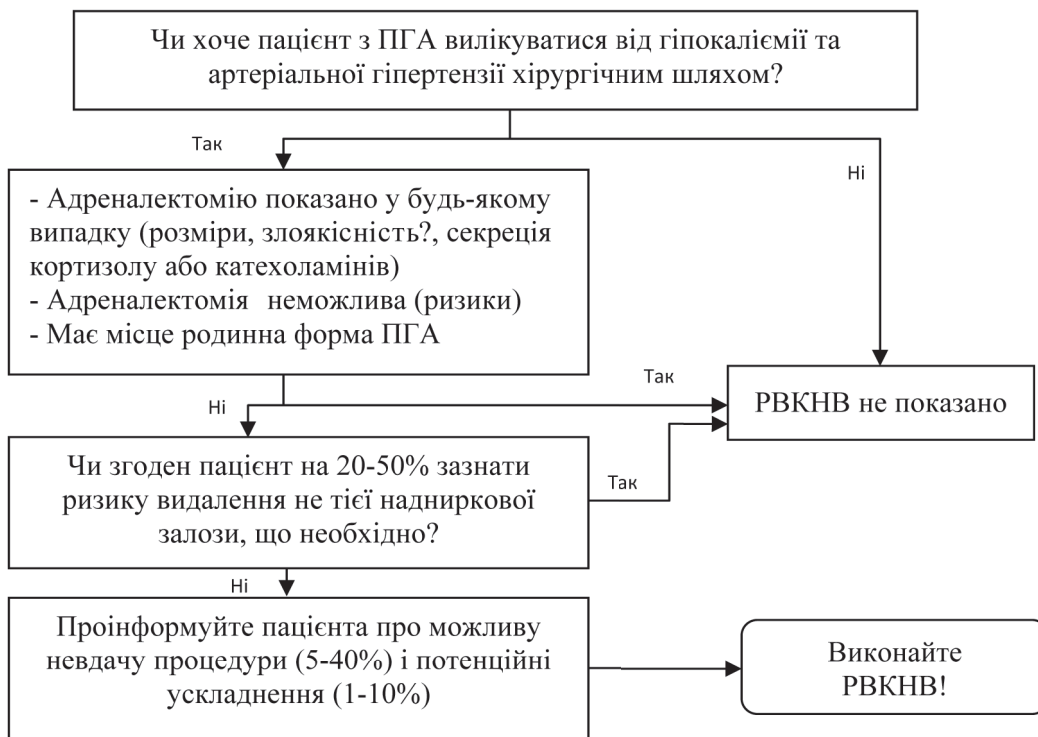
**4) проба з каптоприлом:** 25-50 мг каптоприлу орально після 1 години перебування у положенні сидячи – визначення концентрацій альдостерону, реніну, кортизолу перед прийманням каптоприлу, через 1 і 2 години: в нормі альдостерон пригнічується більше, ніж на 30%, а за ПГА залишається підвищеним, а ренін – супресованим (за ідіопатичної гіперплазії НЗ альдостерон може дещо пригнічуватись).

З метою латералізації процесу необхідно проведення роздільного відбирання крові з надниркових вен (РВКНВ) (рис. 2).

Проводиться катетеризація нижньої порожнистої вени та надниркових вен з обох боків, оцінка положення катетера у НВ за різницею кортизолу в 1,5-2 рази та більше порівняно с НПВ, латералізація процесу – за різницею у співвідношенні альдостерону та кортизолу щонайменше 3:1 або лише за альдостероном – у 10 разів.

**ВИСНОВКИ**

1. Лікарями не виконується загальноприйнятий діагностичний алгоритм.
2. До 80% хворих з АГ і ПГА не отримують патогенетичного лікування.



**Рис. 2.** Алгоритм обґрунтування доцільності роздільного відбирання крові з надниркових вен.

3. У 30% хворих із діагностованим ПГА виявляється стадія незворотних змін органів-мішеней (діастолічна дисфункція та гіпертрофія міокарда, інтерстиціальний нефрит, церебральні наслідки гострого порушення мозкового кровообігу).
4. Дотримання ретельного скринінгу ПГА серед хворих з АГ і виконання рекомендацій із діагностики ПГА – реальний шлях подолання існуючих проблем.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / J. W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3266-3281.
2. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass [Text] / N. Unger, I.L. Schmidt, C. Pitt [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150. – P. 517-523.
3. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism [Text] / J.D. Blumenfeld, J.E. Sealey, Y. Schlussek [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 121. – P. 877-885.
4. Ganguly A. Primary Aldosteronism [Text] / A. Ganguly // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 25. – P. 1828-1834.
5. Halperin F. Glucocorticoid-remediable aldosteronism [Text] / F. Halperin, R.G. Dluhy // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 333-341.
6. Montori V.M. Use of plasma aldosterone concentration to - plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature [Text] / V.M. Montori, W.F. Young Jr. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 31. – P. 619-632.
7. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology [Text] C.E. Fardella, L. Mosso, C.E. Gomez-Sanchez [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1863-1867.
8. Rossi G.P. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 20. – P. 385-400.
9. Schwarz G.L. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity [Text] / G.L. Schwarz, S.T. Turner // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51. – P. 386-394.

#### РЕЗЮМЕ

##### Проблемні питання діагностики первинного альдостеронізму

**Л.В. Щекатурова**

У лекції відображено основні сучасні проблеми скринінгу та діагностики первинного гіперальдостеронізму. Висвітлено більшість гострих практичних питань, включаючи проби з навантаженням і роздільне відбирання крові з надниркових вен. Для впровадження у клінічну практику запропоновано реальні шляхи вирішення суперечливих діагностичних моментів.

**Ключові слова:** первинний гіперальдостеронізм, діагностика.

#### РЕЗЮМЕ

##### Проблемные вопросы диагностики первичного гиперальдостеронизма

**Л.В. Щекатурова**

В краткой лекции освещены основные современные проблемы скрининга и диагностики первичного гиперальдостеронизма. Обсуждено большинство острых практических вопросов, включая подтверждающие пробы и раздельный забор крови из надпочечниковых вен. Для внедрения в клиническую практику предложены реальные пути решения существующих спорных диагностических моментов.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, диагностика.

#### SUMMARY

##### Essential issues of diagnostics of primary hyperaldosteronism

**L. Shchekaturova**

Short state-of-the-art review has underlined main problems of screening and diagnostics of primary hyperaldosteronism. Most practical issues, including confirmation of diagnosis and adrenal vein sampling were discussed. Actual solutions to overcome existing pitfalls were proposed to be implemented into the clinical practice.

**Key words:** primary hyperaldosteronism, diagnostics.

Дата надходження до редакції 25.02.2015 р.