

©С. Й. Рибаків, В. О. Шідловський, О. В. Шідловський

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

## ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ – ЯК ЙОГО ДІАГНОСТУВАТИ

**Резюме.** Діагностика первинного гіперальдостеронізму базується на аналізі декількох блоків даних: клінічної картини (анамнез, фізикальний огляд); результатів лабораторного (в основному гормони, функціональні проби) й інструментального обстеження (топічна діагностика). Клінічна картина захворювання, на жаль, надає мало опорних даних для діагностики цієї патології. Процедура діагностики первинного гіперальдостеронізму при підозрі на наявність цієї патології складається з трьох основних етапів: I – встановлення наявності гіперальдостеронізму шляхом визначення концентрації альдостерону, активності реніну в плазмі крові; II – виконання одного або декількох тестів, що підтверджують діагноз; III – визначення форми (варіанта) гіперальдостеронізму за допомогою деяких гормональних проб, функціональних тестів, методів топичної діагностики.

**Мета дослідження** – ознайомити лікарів-кардіологів, ендокринологів, лаборантів, променевих діагностів з методами і принципами діагностики гіперальдостеронізму.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано опубліковані результати досліджень багатьох авторів, які присвячені діагностиці гіперальдостеронізму.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В огляді проведено аналіз діагностики гіперальдостеронізму за трьома напрямками – клінічним, лабораторним та інструментальним. Кожний із цих напрямків розглянуто з метою встановлення наявності гіперальдостеронізму, виконання підтверджувальних тестів і проб, виявлення його варіанта або форми і топичної діагностики. Крім того, розглянуто різні варіанти співвідношення результатів пропонованих тестів і їх використання для встановлення діагнозу.

**Висновки.** Діагностика гіперальдостеронізму базується на клінічних тестах. Перевагу у встановленні діагнозу віддають функціональним пробам, лабораторно-інструментальному обстеженню, а в топичній діагностиці – результатам МРТ, КТ, сцинтиграфії.

**Ключові слова:** первинний гіперальдостеронізм; клінічна, лабораторна, променева діагностика.

Діагностика первинного гіперальдостеронізму базується на аналізі декількох блоків даних: клінічної картини (анамнез, фізикальний огляд); результатів лабораторного (в основному гормони, функціональні проби) й інструментального обстеження (топічна діагностика). Клінічна картина захворювання, на жаль, надає мало опорних даних для діагностики цієї патології. Описані гіпертензивний, нейром'язовий і нирковий синдроми при первинному гіперальдостеронізмі спостерігають у різних поєднаннях, з різним ступенем вираження; деякі взагалі можуть бути відсутні. Відрізнити первинний гіперальдостеронізм від есенціальної гіпертонічної хвороби без підтвердження даними спеціального обстеження в більшості випадків неможливо.

Процедура діагностики первинного гіперальдостеронізму при підозрі на наявність цієї патології складається з трьох основних етапів: I – встановлення наявності гіперальдостеронізму шляхом визначення концентрації альдостерону (PAC – plasma aldosteron concentration), активності реніну (plasma renin activity – PRA) в плазмі крові й обчислення співвідношення PAC/PRA; II – виконання одного або декількох тестів, що підтверджують діагноз; III – визначення форми (варіанта) гіперальдостеронізму за допомогою деяких гормональних проб, функціональних тестів, методів топичної діагностики.

У недалекому минулому гіпокаліємію (<3,5 ммоль/л) при неускладненій артеріальній гіпертензії вважали однією з найвагоміших підстав для припущення наявності первинного гіперальдостеронізму. Значимість її збільшувалася при поєднанні з гіпернатріємією (140–145 ммоль/л), метаболічним алкалозом (pH>7,42, рівнем бікарбонатів у сироватці понад 28–31 ммоль/л), підвищеним калійурезом (>30,0 ммоль/добу), гіпомагnezемією. Показовим вважали співвідношення натрій/калій у слині. У нормі цей показник вищий 0,5. При гіперальдостеронізмі він нижчий 0,3. Ознаками прихованої гіпокаліємії є характерні зміни ЕКГ (часті шлуночкові екстрасистолі,

подовження сегмента QRS, зниження інтервалу ST, низький сплющений зубець T, виражений зубець U).

Однак ще в 1965 р. J. Conn звернув увагу на існування випадків гіперальдостеронізму без гіпокаліємії. У численних дослідженнях останніх років показано, що в крові більш ніж половини хворих зберігається нормальний рівень калію при цій патології. Наприклад, у репрезентативному дослідженні P. Mulatero та ін. [1] зазначено, що гіпокаліємію виявили тільки в 9–37 % хворих на первинний альдостеронізм. Ще в ряді робіт [2–7] повідомлялося, що зниження калію менше 3,5 ммоль/л спостерігали лише в половині пацієнтів із синдромом Конна й у 17 % – з ідіопатичним гіперальдостеронізмом. Паралельно гіпокаліємія може розвиватися при есенціальній гіпертонічній хворобі в 7–10 % випадків [6–8]. Отже, даний показник не є об'єктивним для діагностики пацієнтів, у яких підозрюють гіперальдостеронізм. Гіпокаліємія та інші біохімічні ознаки фактично відображають ефект підвищеного продукування альдостерону. Вони досить мінливі, їх можна розглядати як показник порушень гомеостазу при гіперальдостеронізмі, але не як діагностичний тест. Роль цих ознак визначається як показання до скринінгу хворих з метою подальшого пошуку гіперальдостеронізму. Низький рівень калію в крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією може бути спонукальним моментом для пошуку гіперальдостеронізму, але і його відсутність не виключає проведення останнього, особливо при наявності певних супутніх клінічних ознак або патологічних станів (молодий вік хворих на артеріальну гіпертензію, стійкість до гіпотензивних засобів, поєднання із цукровим діабетом та ін.).

Ізольоване однократне визначення вмісту альдостерону в крові або сечі також не може бути достовірним тестом, який підтверджує наявність первинного гіперальдостеронізму, тому що його рівень може зростати ще при ряді захворювань і патологічних станів (вторинний гіперальдостеронізм, деякі серцево-судинні, ниркові, печінкові захворювання; синдром Кушинга, есенціальна гіпертонічна

на хвороба та ін.). Деякі дослідники [9] рекомендують повторно визначати альдостерон у крові протягом доби й обчислювати середню величину – інтегральний показник. Існують певні правила підготовки та методики взяття проб крові для визначення альдостерону. Недотримання їх призводить до спотворення результатів дослідження. У здорових осіб вміст альдостерону в плазмі менший 15,0 нг/дл. При показнику, вищому 22,0 нг/дл, і зниженій активності реніну можна запідозрити гіперальдостеронізм. Слід пам'ятати, що рівень альдостерону мінливий і приблизно в 40 % хворих при повторних визначеннях перебуває в межах верхніх коливань норми. Надійнішим є визначення альдостерону в сечі, тому що воно відображає величину сумарного продукування гормону за певний відрізок часу. При гіперальдостеронізмі екскреція альдостерону із сечею в більшості хворих вища 14,0 мкг/добу, в 7–10 % – вона нормальна. Чи не є діагностично значущим ізольоване визначення активності реніну в плазмі крові? Нерідко вона знижена при есенціальній та інших формах артеріальної гіпертензії. Цінність реніну велика при диференціації первинного і вторинного гіперальдостеронізму: при первинному – знижена, при вторинному – підвищена.

У зв'язку з цим, дослідники шукають більш об'єктивні та специфічні показники, що підтверджують наявність гіперальдостеронізму. Системи ренін – ангіотензин – альдостерон (РААС) і калікреїн – брадикінін – простагландини забезпечують підтримку в нормі стану кровообігу за рахунок судинозвужувального ефекту дії першої і судинорозширювального – другої. Порушення їх взаємодії, як і зрушення всередині кожної з них, можуть спричинити розлади гемодинаміки, однією з форм яких є артеріальна гіпертензія.

Найбільш показовими є порушення в РААС, де зміни інтенсивності та співвідношень ряду компонентів (продукція реніну, альдостерону, ангіотензину, порушення показників мінерального метаболізму) спричиняють розвиток артеріальної гіпертензії. Серед них можна назвати автономне, нерегульоване гіперпродукування альдостерону, яке за принципами механізмів зворотного зв'язку, гальмує вплив на секрецію реніну, що сприяє конвертації ангіотензиногену в ангіотензин I і II. Було встановлено, що зміни показника співвідношення PAC/PRA в плазмі крові за рахунок підвищення першого і зниження другого досить об'єктивно відображають характерне для первинного гіперальдостеронізму підвищене автономне продукування цього гормону. На даний час показник співвідношення PAC/PRA є найбільш об'єктивним тестом для підтвердження наявності або виключення первинного гіперальдостеронізму. Цей тест був розроблений і запропонований для практичних цілей у 1981 р. К. Hiramatsu та ін. [10].

Існує ряд методичних і технічних вимог, дотримання яких може забезпечити об'єктивність проведеного тесту. Для визначення концентрації альдостерону та активності реніну рекомендовано брати кров у хворого з підозрою на гіперальдостеронізм вранці, переважно між 8<sup>00</sup> і 10<sup>00</sup>, після перебування у вертикальному положенні протягом 2 год і при подальшому перебуванні в сидячій позі 15 хв. При взятті проб крові слід, за можливості, уникати накладення джгута, стискання кулака; якщо не вдається, то починати забір крові не менше ніж через 5–10 с після пункції вени. Існують певні правила обробки проб крові, яких повинні дотримуватися лабораторні працівники.

Особливої уваги потребує дотримання режимів приймання ряду медикаментозних препаратів, якими корис-

туються хворі для лікування гіпертензії. Приймання деяких з них обмежують або припиняють протягом певного часу до дослідження. Гіпокаліємія сприяє зниженню секреції альдостерону, тому рекомендовано заздалегідь, за можливості, нормалізувати її шляхом приймання препаратів калію. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон) і амilorид, діуретики впливають на результати дослідження, їх рекомендують попередньо скасувати, не менше ніж за 4–6 тижнів. Інгібітори ангіотензинперетворювальних ферментів, антагоністи рецепторів ангіотензину, β-адреноблокатори, центральні α-адреноміметики (клонідин), блокатори кальцієвих каналів можуть сприяти "помилковому" підвищенню PRA. У зв'язку з цим, у хворих, які отримують дані препарати, визначають рівень PRA або низький показник PAC/PRA не виключає діагнозу первинного гіперальдостеронізму. Якщо PRA не визначається, підозра на первинний гіперальдостеронізм значно зростає. Отже, скасування названих препаратів не є обов'язковим [11–13]. Адренергічні інгібітори (β-адренергічні блокатори, центральні α-2-агоністи) у здорових осіб пригнічують PRA і, меншою мірою, секрецію альдостерону. Таким чином, хоча PAC/PRA може зростати у хворих на артеріальну гіпертензію, але без гіперальдостеронізму, ці величини не впливають на ймовірність виявлення гіперальдостеронізму [13].

Тест визначення співвідношення PAC/PRA базується на принципі парного дослідження гормонів, і при його трактуванні можливі варіанти. Наприклад, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпокаліємією, якщо PAC і PRA одночасно підвищені й співвідношення PAC/PRA менше 10, можна запідозрити вторинний гіперальдостеронізм. Коли обидва показники знижені (пригнічені), ймовірно є наявність альтернативного джерела блокади мінералокортикоїдних рецепторів. І нарешті, можна стверджувати, що первинний гіперальдостеронізм виникає тоді, коли PAC підвищена і PRA знижена, а співвідношення PAC/PRA становить 20–30.

Вияткове значення для діагностики первинного гіперальдостеронізму має правильна оцінка величин співвідношення PAC/PRA. Залежно від використовуваних одиниць вимірювання рівня альдостерону і показника активності реніну діагностична порогова величина (cut-off) для первинного гіперальдостеронізму може виражатися різними цифрами. За даними 16-ти серій досліджень [11], що включали 3136 учасників, ці величини коливалися в межах 7,2–100. Чутливість і специфічність діагностики альдостеронпродукуючих аденом становили 64–100 та 87–100 % відповідно. На даний час у більшості клінік в різних країнах як діагностичний поріг встановлюють співвідношення PAC/PRA (за умови їх визначення в одиницях CI), що дорівнює 20. Якщо ця величина нижча 20, діагноз первинного гіперальдостеронізму можна виключити. Величини в межах 20–40 вважають доказовими, але необхідне проведення одного з підтверджувальних функціональних тестів. Показник понад 50 є практично достовірним для первинного гіперальдостеронізму, але більшість клініцистів вважає виконання таких тестів обов'язковим.

Слід пам'ятати про існування ряду факторів, що впливають на результати дослідження та їх інтерпретацію. Секреція альдостерону зростає при зниженому надходженні натрію, вертикальному положенні пацієнта. Вона знижується при зменшенні рівня калію в плазмі та зі

збільшенням віку. Вік понад 65 років негативно впливає на рівень реніну, призводячи до його зниження. У результаті величина співвідношення штучно завищується. Рівень реніну також зростає при зниженні надходження натрію. На результати дослідження впливають порушення режимів попередньої медикаментозної терапії, про що сказано вище, забір проб крові в інший час дня і порушення техніки процедури.

Для уточнення єдиних меж коливань вказаного співвідношення значення мають деякі технічні аспекти. Різні лабораторії користуються варіантами методик і різними режимами радіоімунологічного визначення альдостерону та активності реніну, застосовують різні одиниці вимірювань при підрахунках, що не сприяє отриманню загальноприйнятих показників, які дозволяли б чітко розмежувати норму і патологію. Останнім часом багато лабораторій перейшло на пряме визначення вмісту реніну в крові за допомогою моноклональних антитіл. Деякі дослідники вважають, що збільшення діагностичної достовірності співвідношення PAC/PRA можна досягнути в тих випадках, коли вміст альдостерону в крові перевищує 416 пмоль/л [3, 8].

Таким чином, незважаючи на патофізіологічну обґрунтованість тесту визначення співвідношення рівень альдостерону та активність реніну в плазмі, існує ряд факторів, які можуть впливати на його результати й обмежують його абсолютну достовірність. За даними 7-ми серій досліджень, він є чутливим, але не цілком специфічним показником. У сучасній практиці при отриманні значень тесту понад 20–40 (у різних клініках) в обов'язковому порядку проводять один або кілька функціональних, підтверджувальних тестів для верифікації діагнозу первинного гіперальдостеронізму.

Найчастіше широко застосовують 4 основних тести для підтвердження діагнозу первинного гіперальдостеронізму: з пероральним або внутрішньовенним навантаженням хлористим натрієм, з флюдрокортизоном, з каптоприлом. Перші два фактично є варіантами одного тесту і розрізняються методикою проведення. Патофізіологічним обґрунтуванням тестів з навантаженням хлористим натрієм є той факт, що збільшення внутрішньосудинного об'єму рідини пригнічує виділення реніну і, відповідно, призводить до зниження продукування альдостерону у хворих без первинного гіперальдостеронізму. При автономному гіперпродукуванні альдостерону цього не відбувається. Під час виконання тестів, що підтверджують гіперальдостеронізм, необхідно дотримуватися всіх режимів приймання медикаментів, як і при визначенні співвідношення концентрація альдостерону в плазмі/активність реніну в плазмі (PAC/PRA).

При проведенні перорального навантаження натрієм хворий протягом 3-х днів приймає по 6,0 г (>200 ммоль) хлористого натрію (кухонної солі) під контролем добової екскреції натрію, рівня каліємії і приймання препаратів калію за показаннями. Протягом 3-ї доби тесту збирають сечу, в якій визначають вміст альдостерону, натрію і креатиніну. Діагноз первинного гіперальдостеронізму вважають високоймовірним при добовій екскреції альдостерону вище 12,0 мг (33,3 нмоль) та збереженні натрійурії понад 200 ммоль і відсутності у хворого хронічної ниркової недостатності. Такі величини вказують на наявність джерела автономної, непригніченої секреції альдостерону. Показник вмісту альдостерону в сечі, нижчий 10,0 мг (27,7 нмоль), свідчить про низьку ймовір-

ність діагнозу (33,3 нмоль) [3, 5, 8, 11, 15, 16]. Існують методичні варіанти проведення проби. Зокрема, продовжують її до 4-х діб, рекомендують приймати по 12,0 г натрію хлориду, вміст альдостерону в сечі визначають на 3-тю і 4-ту доби.

Проба з внутрішньовенним навантаженням хлористим натрієм за своїм механізмом ідентична з попередньою. Хворому, який попередньо перебуває в лежачому положенні протягом 1 год вранці, починаючи з 8<sup>00</sup>–9<sup>30</sup>, здійснюють внутрішньовенну інфузію 2,0 л 0,9 % розчину хлористого натрію (фізіологічний розчин) протягом 4 год. Кров для дослідження реніну, альдостерону, кортизолу, калію беруть перед початком вливання і після його завершення. Під час проведення тесту контролюють артеріальний тиск і частоту пульсу. Діагноз первинного гіперальдостеронізму можна виключити при постінфузійному рівні альдостерону, нижчому 5 нг/дл, і вважають підтвердженим при рівні альдостерону, вищому 10 нг/дл [3, 5, 14, 15, 18]. Зона невизначеності проби (сіра шкала) перебуває в інтервалі показників між 5 і 10 нг/дл. Обидва тести протипоказані при тяжких формах артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, аритмії, ниркової недостатності, глибокої гіпокаліємії.

Супресивний тест із флюдрокортизоном методично складніший, але його вважають найбільш достовірним і чутливим для підтвердження первинного гіперальдостеронізму. Протягом 4-х діб хворий перорально приймає по 0,1 мг флюдрокортизону з інтервалом у 6 год. Призначають дієту з високим вмістом солі (2,0 г через 8 год) і тричі на добу внутрішньовенно вводять по 30 ммоль (1,8 г) розчину хлористого натрію з цільовим підтриманням натрійурії в межах 3,0 ммоль/кг м.т. Контролюють вміст і приймають (за показаннями) калій кожні 6 год з метою збереження його рівня в крові 4,0 ммоль/л. Відсутність пригнічення рівня альдостерону на 4-й день менше 6,0 нг/дл (166 пмоль/л) при активності реніну <1,0 нг/мл/год і рівні кортизолу, який о 10<sup>00</sup> не нижчий, ніж о 7<sup>00</sup>, підтверджує діагноз первинного гіперальдостеронізму [14, 17–20].

Тест із каптоприлом оснований на тому, що дана сполука є інгібітором ферментів, які сприяють перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. У нормі зниження вмісту ангіотензину II супроводжується зменшенням продукування альдостерону і зростанням активності реніну. При гіперальдостеронізмі, незважаючи на пригнічення продукування ангіотензину II, інтенсивна автономна секреція альдостерону зберігається [21]. Методика тесту досить проста. Хворий не раніше ніж через 1 год після пробудження приймає 25–50 мг каптоприлу. Забір проб крові для дослідження альдостерону, реніну, кортизолу здійснюють до і через 1–2 год після приймання препарату. Уесь цей час пацієнт перебуває в сидячому положенні. У нормі каптоприл викликає зниження рівня альдостерону більш ніж на 30 % від початкового. При первинному гіперальдостеронізмі цей показник не змінюється. Активність реніну в плазмі залишається низькою. Незначне зменшення альдостерону можна спостерігати при ідіопатичному гіперальдостеронізмі [3, 14, 18, 21]. Показано, що аналогічний каптоприлу препарат "Лазортан" більш ефективний [22]. Тест вигідно відрізняється від проби з навантаженням хлористим натрієм, яка через ряд причин може бути протипоказана (серцева недостатність та ін.). Приймання каптоприлу може викликати різку гіпотензію, у зв'язку з чим необхідний постійний моніторинг артеріального тиску, як і при проведенні інших проб. Проби з

верошпіроном, калієм, альдактоном, які проводили в недавньому минулому, на сьогодні практично не використовують з огляду на їх невисоку доказовість та інформативність.

Третій етап обстеження хворого з доведеним первинним гіперальдостеронізмом передбачає визначення його форми – альдостерома/карцинома або ідіопатичний гіперальдостеронізм і встановлення локалізації вогнища патології (латералізація) в разі одностороннього процесу. З цією метою проводять додаткові гормональні дослідження, ортостатичну функціональну пробу, методи візуалізації надниркових залоз та селективну катетеризацію центральних вен обох надниркових залоз із заборою проб крові для визначення альдостерону і кортизолу.

За клінічними характеристиками диференціювати альдостеронсекретуючі пухлини й ідіопатичний гіперальдостеронізм вкрай важко і ненадійно. Можна лише відзначити, що хворі з альдостеромою бувають молодшими, гіпертензія в них перебігає тяжче, рівень альдостерону вищий, гіпокаліємія більш виражена, елементи центральної регуляції зберігаються, реакцію на спіронолактони спостерігають частіше, вона чіткіша порівняно з пацієнтами з ідіопатичним гіперальдостеронізмом. На жаль, усі ці ознаки не завжди наявні в повному обсязі й не є специфічними, щоб забезпечити ефективну диференціацію даних форм гіперальдостеронізму.

Підтвердити діагноз первинного гіперальдостеронізму зазвичай можна шляхом визначення співвідношення PAC/PRA і виконання однієї з вищеписаних підтверджувальних проб. Вибір тесту переважно залежить від величини показника PAC/PRA, досвіду і можливостей клініки, що проводить дослідження. Кращими в більшості установ є проби з навантаженням хлористим натрієм, особливо внутрішньовенна, меншою мірою – з флюдрокортизоном і каптоприлом.

Виявлення односторонньої (вкрай рідко двосторонньої) альдостеронпродукуючої аденоми, карциноми, односторонньої гіперплазії надниркових залоз із клінікою гіперальдостеронізму дає можливість проводити хірургічні лікування з перспективою одужання або значного поліпшення стану хворих. Діагноз ідіопатичного первинного гіперальдостеронізму – двосторонньої гіперплазії надниркових залоз, сімейних варіантів захворювання передбачає проведення постійної медикаментозної терапії, результати якої поступаються хірургічному методу лікування. За даними 7-ми серій спостережень останніх років, приблизно 1/3 випадків первинного гіперальдостеронізму бувають зумовлені синдромом Конна і 2/3 – ідіопатичним гіперальдостеронізмом без урахування інших форм, що рідко зустрічаються.

Для диференціації цих станів ще в 70-х роках було запропоновано функціональну ортостатичну пробу з 4-годинною ходьбою (маршову пробу), визначення в плазмі 18-гідроксикортикостерону (18-ОНВ) і сканування надниркових залоз за допомогою препарату [6 $\beta$ -<sup>131</sup>I] Iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59), показання для яких останнім часом значно звужено.

Відомо, що альдостерома в основному є автономною від функціонування системи ренін – ангіотензин – альдостерон, але часто реагує на циркадний ритм АКТГ. Хворі з ідіопатичним гіперальдостеронізмом чутливі навіть до незначного підвищення рівня ангіотензину II, яке спостерігають у вертикальному положенні. Відповідно, при ідіопатичному гіперальдостеронізмі після 4-годинно-

го перебування у вертикальному положенні (ходьба) рівень альдостерону зростає, тоді як у пацієнтів з альдостеромою він знижується. Методика тесту досить проста. Після пробудження о 7<sup>00</sup> хворому встановлюють внутрішньовенний катетер. О 8<sup>00</sup> беруть кров для визначення альдостерону, реніну, кортизолу. Після 4-годинного перебування у вертикальному положенні (деякі рекомендують 2 год) знову беруть кров для дослідження. Показники рівня альдостерону о 12<sup>00</sup> при аденомі будуть без змін або нижчими, ніж о 8<sup>00</sup>, відповідно до показників циркадного ритму (кортизол). Достовірними їх вважають при паралельному зменшенні кортизолу, що відображає збереження циркадного ритму. В огляді 16 публікацій, що включає відомості про 246 хворих, точність діагностики альдостероми в середньому дорівнювала 85 % [23]. Недоліками проби є те, що частина аденом чутлива до ангіотензину, а в деяких випадках ідіопатичного гіперальдостеронізму реакція на нього відсутня.

При первинному гіперальдостеронізмі в крові хворих, крім основного мінералокортикоїду – альдостерону, містяться в різній кількості його попередники. Зокрема, 18-гідроксикортикостерон вважають не тільки безпосереднім попередником альдостерону, а й окремим кінцевим продуктом, який утворюється після 18-гідроксилювання кортикостерону. Більш виражені ці процеси при альдостеронпродукуючій аденомі. Рівень 18-гідроксикортикостерону в плазмі, вищий 100 нг/дл, о 8<sup>00</sup> при лежачому положенні хворого вважають характерним для альдостероми. При ідіопатичному гіперальдостеронізмі він зазвичай нижчий 100 нг/дл. Однак діагностична точність даного тесту невелика і наближається до 80 % [23, 24].

Сцинтиграфія надниркових залоз із препаратом NP-59 являє собою досить складну і тривалу процедуру, що вимагає дотримання ряду умов, додаткового приймання деяких препаратів, серйозного технічного забезпечення і майже 2-тижневого проміжку часу для виконання. При наявності точного діагнозу первинного гіперальдостеронізму за різницею накопичення ізотопу в обох залозах судять про їх функціональну активність. Переважне накопичення в одній з надниркових залоз і зниження або відсутність його в іншій свідчать про наявність альдостеронпродукуючої аденоми [25]. Серйозним недоліком методики є труднощі або навіть неможливість визначення пухлини, меншої 1,5 см, тоді як розмір більшості альдостером <2,0 см. Сцинтиграфія також не дає можливості визначити наявність багатозузлової гіперплазії надниркових залоз. Ступінь захоплення радіофармапрепарату також залежить від ступеня активності аденоми [26, 27]. З появою нових високоточних методик візуалізації надниркових залоз радіоізотопне сканування втратило свою діагностичну цінність, але її проводять з метою пошуку рецидивів і метастазів злویкісних пухлин, особливо на ранніх етапах.

Результати гормональних досліджень і функціональних проб на сучасному етапі дають майже 100 % можливість діагностувати первинний гіперальдостеронізм. Особливості цієї патології вимагають відповіді ще на одне запитання: Де знаходиться джерело гіперпродукування альдостерону – в одній наднирковій залозі (аденома, карцинома, одностороння гіперплазія) чи у двох (двостороння гіперплазія)? При доведеному діагнозі первинного гіперальдостеронізму не завжди вдається відповісти на дане запитання, навіть за допомогою високоточних методів топичної діагностики. Результатом буває відмова від односторонньої адреналектомії тоді, коли вона по-

казана, або виключення хворих, які потребують операції. Кількість подібних випадків може досягати 14–19 % [27, 28]. Висловлюються думки, що за допомогою КТ і МРТ реальне судження про джерело гіперсекреції альдостерону можливе в 60–65 % випадків [29].

Результати візуалізації надниркових залоз при підтвердженому гіперальдостеронізмі можна трактувати по-різному. В молодих пацієнтів (<40 років) виявлення в одній з надниркових залоз солітарного утвору (>1,0 см) з КТ-характеристиками доброякісної аденоми (форма, контури, щільність), нормальним або зменшеним розміром і структурою контрастальної залози свідчить на користь діагнозу синдрому Конна і про необхідність проведення односторонньої адреналектомії. Інша ситуація виникає при виявленні двостороннього збільшення обох залоз або їх нормального розміру, одного чи декількох утворів, менших 1,0 см, особливо в осіб старшого віку. Існування солітарної аденоми в одній з надниркових залоз не виключає можливості гіперпродукування альдостерону в протилежній залозі або одночасно в обох. Різний розмір надниркових залоз, навіть при відсутності в них солітарного утвору, ще не дає підстав говорити про гіперпродукування альдостерону в одній з них, навіть збільшеній. У такому випадку джерелом гіперсекреції альдостерону можуть бути обидві надниркові залози або одна з них, і відповіді на дане запитання за допомогою тільки комп'ютерної томографії немає можливості.

Вирішити це завдання можна за допомогою роздільної (селективної) катетеризації вен обох залоз і забору проб крові для визначення альдостерону. Дану методику запропонували в 1967 р. J. Melby та ін. [30]. У наступні роки її було вдосконалено і модифіковано, але принцип залишився незмінним. Наявність градієнта (різниці) концентрації гормону в узятих з кожної залози пробах крові дозволяє латералізувати вогнище патології та остаточно підтвердити діагноз аденоми, ідіопатичного гіперальдостеронізму на основі дво- або односторонньої гіперплазії. Відповідно, при першому і третьому варіантах показана адреналектомія, а при другому – медикаментозна терапія. Наприклад, у клініці Мейо [31] 203 хворим з гіперальдостеронізмом було виконано комп'ютерну томографію і селективний забір крові з судин надниркових залоз. Ефективність латералізації вогнища патології становила 95 %. Було відзначено цікаву деталь – при комп'ютерній томографії в 51 % пацієнтів з односторонньою мікроаденомою ( $\leq 1,0$  см) гіперпродукування альдостерону спостерігали і в протилежній залозі. Виконання тільки однієї комп'ютерної томографії без забору проб крові у 22 % випадків стало підставою для відмови від адреналектомії, а з іншого боку – 25 % пацієнтів призначали операцію без достатніх підстав. Огляд 7-ми серій спостережень, проведених в останні роки, свідчить про те, що більшість фахівців вважає результати комп'ютерної томографії недостатніми для судження про остаточний діагноз.

Селективна одномоментна катетеризація вен надниркових залоз із визначенням концентрації альдостерону в крові, що відтікає, є найбільш об'єктивним тестом виявлення і латералізації вогнища патології при первинному гіперальдостеронізмі. Методика даного інвазивного дослідження складна. Його повинні виконувати досвідчені фахівці в спеціалізованих клініках. Воно супроводжується ризиком появи певних ускладнень і вимагає спеціального технічного забезпечення. Особливо важливе значення мають досвід і кваліфікація дослідника. За зведеними даними 47 повідомлень, що включають відомості про 384 хворих на первинний альдостеронізм, успішну селективну катетеризацію адреналових вен, зокрема правої, було здійснено в 74 % випадків [23]. У міру накопичення досвіду цей показник зростав до 90–96 % [31–33].

На даний час процедуру проводять у декількох режимах без попередньої селективної флебографії надниркових залоз. Забір проб крові здійснюють з вен правої і лівої надниркових залоз, на різних рівнях нижньої порожнистої вени і на периферії. У кожній порції визначають вміст альдостерону і кортизолу. Визначення кортизолу необхідне для підтвердження того, що введений катетер розміщений у гирлі вени надниркової залози. Якщо це відношення вище 3, порівняно з периферичним показником, то можна вважати, що катетер встановлено правильно в гирлі вени надниркової залози. Можна виконувати нестимульований забір проб крові, стимульований АКТГ (кортикотропіном) і комбінований. Введення кортикотропіну має на меті мінімізувати стресіндуковані коливання альдостерону, збільшити градієнт кортизолу між веною надниркової залози і нижньою порожнистою веною, верифікувати селективність отримання проб із судин надниркових залоз. Виявлення градієнта вмісту альдостерону, що надходить з кожної залози, є підставою для латералізації джерела гіперсекреції. Обчислюють цей показник таким чином. Показник концентрації альдостерону в пробах з кожної залози ділять на відповідний показник рівня кортизолу. Якщо співвідношення альдостерон/кортизол у пробі з одного боку в 2–5 разів вище, ніж з контралатеральної залози, вона вважається домінуючим джерелом гормону і свідчить про латералізацію вогнища патології (аденома, одностороння гіперплазія). Відсутність градієнта і збільшення величин альдостерону з обох боків вказують на однаково високе надходження гормону з обох надниркових залоз, тобто на наявність ідіопатичного гіперальдостеронізму.

Селективну катетеризацію вен надниркових залоз із наступним гормональним дослідженням, очевидно, не слід розглядати як діагностичну процедуру першої лінії для гіперальдостеронізму. Останній може бути діагностований іншими, менш складними і безпечними, методами. Селективну катетеризацію рекомендують при наявності точного діагнозу первинного гіперальдостеронізму з метою остаточного визначення локалізації джерела гіперсекреції альдостерону і для вибору методу лікування.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Increased diagnosis of primary aldosteronism including surgically correctable forms in centers from five countries / P. Mulatero, M. Stowasser, K. Loh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1045–1050.
2. Ganguli A. Primary aldosteronism / A. Ganguli // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1828–1834.
3. Young W. Primary aldosteronism: renaissance of syndrome / W. Young // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 66. – P. 607–618.
4. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: study based on the use of an aldosterone / renine ratio above 25 as a screening tests // *Hypertension Rev.* – 2007. – Vol. 30. – P. 111–117.

5. Aldosteromas – state of the art // *Surg. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1241–1253.
6. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients / J. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2293–2300.
7. Trifanescu R. Update in endocrinology – primary hyperaldosteronism from secondary hypertension towards metabolic syndrome and beyond // *Maedica (Buchar.)*. – 2012. – Vol. 7. – P. 90–91.
8. Amar L. Aldosteron-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism / L. Amar, P-F. Ploun, O. Steichen // *Orphanet. J. Rare Diseases.* – 2010. – Vol. 5.
9. Калинин А. П. Хирургическая эндокринология : руководство / А. П. Калинин, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшев. – М. : СПб. : Питер, 2004. – 941 с.
10. Hiramatsu K. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma rennin activity: results in hypertensive patients / K. Hiramatsu, T. Yamada, Y. Yukimura // *Arch. Int. Med.* – 1981. – Vol. 141. – P. 1589–1593.
11. Montory V. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systemic review of the literature / V. Montory // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 31. – P. 619–632.
12. Drug effect on aldosterone / plasma renin activity ratio in primary aldosteronism / P. Mulatero, F. Rabbia, A. Milan [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P. 897–902.
13. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism / C. Seifarth, S. Trenkel, H. Shobel [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 457–465.
14. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J. Funder, R. Carey, C. Fardella [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3266–3281.
15. Primary aldosteronism diagnosis and treatment / W. Young, M. Hogan, G. Klee [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 1990. – Vol. 65. – P. 96–110.
16. Lim P. A review of the medical treatment of primary aldosteronism / P. Lim, W. Young, T. McDonald // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 353–361.
17. Gordon R. Primary aldosteronism // *J. Endocrinol. Invest.* – 1995. – Vol. 18. – P. 495–511.
18. Mattsson C. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies / C. Mattsson, W. Young // *Nephrology.* – 2006. – Vol. 2. – P. 198–208.
19. Arteaga E. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism / E. Arteaga, R. Klein, E. Biglieri // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 79. – P. 722–728.
20. Stowasser M. Primary aldosteronism: careful investigation is essential and rewarding / M. Stowasser, R. Gordon // *Moll. Cell. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 217. – P. 33–39.
21. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism / D. Lyons, D. Kem, C. Brown [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1983. – Vol. 57. – P. 892–896
22. Primary aldosteronism diagnostic accuracy of the losartan and captopril test / W. Wu, H. Chang, K. Liu [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 8. – P. 821–827.
23. Young W. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation / W. Young, J. Klee // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1988. – Vol. 17. – P. 367–395.
24. Biglieri E. The significance of elevated level of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism / E. Biglieri, M. Schambelan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1979. – Vol. 49. – P. 87–91.
25. Primary aldosteronism. Photoscanning of tumors after administration of <sup>131</sup>I-19-iodocholesterol / J. Conn, R. Morita, H. Cohen [et al.] // *Arch. Int. Med.* – 1972. – Vol. 129. – P. 417–425.
26. Iodmetil-norcholesterol uptake in a aldosteroma shown by dexametasone-suppression scintigraphy: relations to the adenoma size and functional activity / K. Nomura, K. Kusakabe, M. Maki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – P. 825–830.
27. Lumachi F. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism: sensitivity and predictive value of radiocholesterols scintigraphy, CT scan and MRI // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24. – P. 683–688.
28. Systemic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adenoma abnormality in primary aldosteronism / M. Kemper, J. Lenders, L. van Outhensden, [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 329–337.
29. Thompson G. Adrenal incidentaloma / G. Thompson, W. Young // *Curr. Opin. Oncol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 84–90.
30. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenoma by adrenal vein catheterization / J. Melby, R. Spark, S. Dale [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 277. – P. 1050–1056.
31. Young W. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism / W. Young // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 1227–1235.
32. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy and successful / N. Daunt // *Radiographics.* – 2005. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. s143–s158.
33. Tsai Y.-S. Role of adrenal venous sampling in the treatment strategy for primary aldosteronism / Y.-S. Tsai, V. Chuang, C. Chen // *Formous J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 2. – P. 38–43.

Отримано 03.04.17

©S. Y. Rybakov, V. O. Shidlovskiy, O. V. Shidlovskiy  
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

#### PRIMARY HYPERALDOSTERONISM – HOW TO DIAGNOSE IT

**Summary.** Diagnosis of primary hyperaldosteronism is based on an analysis of several parts: clinical presentation (history, physical examination); laboratory results (mainly hormones, functional tests) and instrumental examination (topical diagnosis). The clinical picture of the disease, unfortunately, has little supporting data for the diagnosis of this pathology. Hypertensive, neuro-muscular and renal syndromes in primary hyperaldosteronism may occur in various combinations, with varying degrees of severity were described; some of them may be absent. Diagnostics procedure of primary hyperaldosteronism suspecting presence of this pathology consists of three main stages: I – determine whether hyperaldosteronism by establishing the concentration of aldosterone, renin activity in plasma; II – perform one or more tests confirming the diagnosis; III – determine the shape (option) of hyperaldosteronism through some hormonal tests, functional tests, methods of topical diagnosis.

**The aim of the study** – to familiarize the physicians-cardiologists, laboratory technicians, endocrinologists, ray diagnosticians with methods and principles of diagnosis of hyperaldosteronism.

**Materials and Methods.** The published results of studies by many authors on the diagnosis of hyperaldosteronism were analyzed.

**Results and Discussion.** The review analyzes the diagnosis of hyperaldosteronism in three areas – clinical, laboratory and instrumental. Each of these areas is considered in terms of establishing the presence of hyperaldosteronism, the performance of confirmatory tests and samples, the identification of its variant or form and topical diagnosis. Various variants of the correlation of the results of the proposed tests and their use for establishing the diagnosis are considered.

**Conclusions.** Diagnosis of hyperaldosteronism is based on clinical tests. The advantage in the established diagnosis is provided to functional tests, laboratory-instrumental examination, and in topical diagnosis – the results of MRI, CT, scintigraphy.

**Key words:** primary hyperaldosteronism; clinical; laboratory; radiation diagnostics.

©С. И. Рыбаков, В. А. Шидловский, А. В. Шидловский

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

#### ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ – КАК ЕГО ДИАГНОСТИРОВАТЬ

**Резюме.** Диагностика первичного гиперальдостеронизма базируется на анализе нескольких блоков данных: клинической картины (анамнез, физикальный осмотр); результатов лабораторного (в основном гормоны, функциональные пробы) и инструментального обследований (топическая диагностика). Клиническая картина заболевания, к сожалению, предоставляет мало опорных данных для диагностики этой патологии. Процедура диагностики первичного гиперальдостеронизма при подозрении на наличие этой патологии состоит из трех основных этапов: I – установление наличия гиперальдостеронизма путем определения концентрации альдостерона, активности ренина в плазме крови; II – выполнение одного или нескольких тестов, подтверждающих диагноз; III – определение формы (варианта) гиперальдостеронизма с помощью некоторых гормональных проб, функциональных тестов, методов топической диагностики.

**Цель исследования** – ознакомление врачей-кардиологов, эндокринологов, лаборантов, лучевых диагностов с методами и принципами диагностики гиперальдостеронизма.

**Материалы и методы.** Проанализированы опубликованные результаты исследований многих авторов, посвященные диагностике гиперальдостеронизма.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В обзоре проведен анализ диагностики гиперальдостеронизма по трем направлениям – клиническому, лабораторному и инструментальному. Каждый из этих направлений рассмотрено с целью установления наличия гиперальдостеронизма, выполнения подтверждающих тестов и проб, выявления его варианта или формы и топической диагностики. Кроме того, рассмотрено различные варианты соотношения результатов предлагаемых тестов и их использование для установления диагноза.

**Выводы.** Диагностика гиперальдостеронизма базируется на клинических тестах. Преимущество в установлении диагноза отдают функциональным пробам, лабораторно-инструментальному обследованию, а в топической диагностике – результатам МРТ, КТ, сцинтиграфии.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм; клиническая, лабораторная, лучевая диагностика.