

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.453-008.61:616.12-008.331.1-07

Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии

Д. В. Реброва, Н. В. Ворохобина,
В. Л. Баранов, Л. И. Великанова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Реброва Дина Владимировна,
ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
Тел.: +7(812)287–29–13.
E-mail: endocrinology@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 27.02.17.

Резюме

Цель исследования — разработка способа дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма (ПГА) на основании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). **Материалы и методы.** В исследование включены 98 пациентов с ПГА и с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ). Уровни альдостерона и активности ренина плазмы измеряли радиоиммунологическим анализом, уровень ренина — иммуноферментным анализом, уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дегидроксикортикостерона (A), 11-дезоксикортизола (S), 18-гидроксикортикостерона (18-ОН-В) в крови, экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), 18-гидроксикортикостерона (U18-ОН-В) методом ВЭЖХ. Проводились функциональные пробы с дексаметазоном, физиологическим раствором, «маршевой» нагрузкой; компьютерная томография надпочечников с контрастированием. Всем больным с подтвержденным ПГА выполняли сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен (ССЗВК). **Результаты.** У пациентов с ПГА установлено повышение уровней B, DOC, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой по сравнению с обследованными с ЭАГ по данным метода ВЭЖХ. Кроме того, у пациентов с альдостеромой установлено сочетанное повышение уровней B, DOC, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой, у обследованных с идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) выявлено снижение соотношений F/E и B/A в крови, UFF/UFE в моче. Наиболее высокие чувствительность и специфичность для подтверждения диагноза ПГА были выявлены при определении B, DOC, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой. У больных с альдостеромой выявлено увеличение уровней B и 18-ОН-В, соотношений B/A, B/F и 18-ОН-В/F в крови из надпочечниковой вены на стороне образования по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИГА. **Выводы.** Уровни B, DOC, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой, определяемые методом ВЭЖХ, являются информативными и надежными показателями для ранней диагностики ПГА. Использование метода ВЭЖХ в комплексе обследования пациентов с ПГА необходимо при значении альдостерон-ренинового соотношения

в диапазоне от 30 до 50 нг/дл на нг/мл/час и при пограничных значениях коэффициента латерализации по данным ССЗВК.

Ключевые слова: вторичная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, дифференциальная диагностика, высокоэффективная жидкостная хроматография

Для цитирования: Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Баранов В. Л., Великанова Л. И. Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):212–223. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-212-223

The method of differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism by high performance liquid chromatography

D. V. Rebrova, N. V. Vorokhobina,
V. L. Baranov, L. I. Velikanova
North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Rebrova Dina Vladimirovna,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya street, St Petersburg,
Russia, 191015.
Phone: +7(812)287–29–13.
E-mail: endocrinology@inbox.ru

Received 28 December 2016;
accepted 27 February 2017.

Abstract

Objective. To provide a method of differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism (PHA) based on the high effective liquid chromatography (HELIC). **Design and methods.** We evaluated 98 patients with PHA and with essential hypertension (EHTN). Aldosterone and plasma renin activity were measured by radioimmunoassay, renin levels by immunoassay. The blood levels of cortisol (F), cortisone (E), corticosterone (B), 11-deoxycorticosterone (DOC), 11-dehydrocorticosterone (A), 11-deoxycortisol (S), 18-hydroxycorticosterone (18-OH-B), the urinary excretion of free cortisol (UFF), free cortisone (UFE), 18-hydroxycorticosterone (U18-OH-B) were measured by HELIC. Dexamethasone test, saline infusion test, postural test, computed tomography of adrenal glands were performed. All PHA patients underwent adrenal vein sampling (AVS). **Results.** PHA patients had higher blood levels of B, DOC, 18-OH-B and urinary excretion of U18-OH-B than EHTN patients. Moreover, patients with aldosteroma had combined excess of blood B, DOC, 18-OH-B and urinary excretion of U18-OH-B, patients with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) showed a reduction of F/E and B/A blood ratios and UFF/UFE urine ratio. The blood levels of B, DOC, 18-OH-B and urinary excretion of U18-OH-B showed the highest sensitivity and specificity for the diagnosis of PHA. Patients with aldosteroma showed higher levels of B and 18-OH-B, higher ratios B/A, B/F and 18-OH-B/F in the adrenal vein blood at the tumor side as compared with those in patients with IHA. **Conclusions.** B, DOC, 18-OH-B blood levels and U18-OH-B urinary excretion determined by HELIC are informative and reliable indicators for early diagnosis of PHA. The use of HELIC method in a complex examination of PHA patients is necessary in case of aldosterone-renin ratio between 30 and 50 ng/dl per ng/(ml per hour) and in case of borderline values of lateralization coefficient at AVS.

Key words: secondary hypertension, primary aldosteronism, differential diagnosis, high performance liquid chromatography

For citation: Rebrova DV, Vorokhobina NV, Baranov VL, Velikanova LI. The method of differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism by high performance liquid chromatography. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):212–223. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-212-223

Введение

Впервые первичный гиперальдостеронизм (ПГА) был описан Джеромом Конном в 1955 году [1]. Он предположил, что распространенность данного синдрома среди больных артериальной гипертензией (АГ) составляет 20 %, вследствие чего рекомендовал проводить соответствующее обследование всех пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ) [2]. Однако его взгляды не нашли поддержки среди современников. С тех пор на протяжении более 30 лет считалось, что это редкий вид патологии, встречающийся лишь у 1 % пациентов с АГ [3]. На настоящий момент, по данным разных авторов, встречаемость заболевания составляет от 7 до 15 % среди лиц с АГ [4–8] и от 20 до 30 % — среди лиц с вторичными (симптоматическими) формами АГ [9, 10].

По рекомендациям эндокринологического общества диагностика ПГА должна быть проведена в группах с относительно высокой распространенностью [11]: при АГ II и III стадии; АГ, резистентной к медикаментозной терапии; при гипокалиемии у пациента с АГ (в том числе вызванной мочегонными средствами); при наличии АГ у больного с инциденталомой надпочечника; в случае отягощенного семейного анамнеза в отношении раннего развития АГ, острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет; у членов семьи I степени родства больных ПГА, страдающих АГ. Японская ассоциация эндокринологов предлагает проводить скрининг на ПГА у всех больных АГ [12]. Более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных ПГА по сравнению с пациентами с ЭАГ является основным аргументом при обосновании широко распространенного скрининга на ПГА [10, 13].

В настоящее время наиболее надежным тестом скрининга считается альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [4, 8, 14]. Для подтверждения диагноза у пациентов с повышенным значением АРС эндокринологическое общество рекомендует использовать одну из четырех нагрузочных проб: с флудрокортизоном, с физиологическим раствором, с пероральной натриевой нагрузкой и с каптоприлом [11]. Проведение пероральной натриевой нагрузки затруднительно в отсутствие таблетированных препаратов в связи с необходимостью по-

требления не менее 12,8 г хлорида натрия в сутки в течение трех дней [15]. При проведении теста с флудрокортизоном описаны частые случаи удлинения интервала QT по данным электрокардиографии, а также нарушения функции левого желудочка, в связи с чем большинство центров в настоящее время отказались от использования данной пробы [15, 16]. В ряде исследований было продемонстрировано наличие большого количества ложноотрицательных и сомнительных результатов при использовании подтверждающего теста с каптоприлом [11]. Проба с физиологическим раствором («водной нагрузкой») является наименее экономически затратной и простой в исполнении [5]. Тем не менее при ее проведении есть риск острой объемной перегрузки, что ограничивает применение данного теста у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью, а также при некорригированной АГ и выраженной гипокалиемии [16].

До 95 % всех случаев ПГА составляют две основные формы заболевания: солитарная альдостерон-продуцирующая аденома (АПА), или синдром Конна, и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней диффузной или диффузно-узелковой гиперплазией коры надпочечников [10, 17]. Дифференциальная диагностика основных форм ПГА является определяющим критерием в выборе дальнейшей тактики ведения: консервативное лечение или хирургическое вмешательство. С целью визуализации надпочечников используют компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию. На настоящий момент признана недостаточная информативность данных методов для выявления мелких образований в надпочечниках [18], невозможность проведения дифференциального диагноза при билатеральном поражении, а также в возрасте пациента более 40 лет в связи с более высокой распространенностью гормонально-неактивных аденом надпочечников [19].

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики АПА и ИГА считается сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен (ССЗВК), который позволяет надежно определять сторону патологического процесса [20–22]. Несмотря на диагностическую значимость данного вида исследования, у него есть множество недостатков [13, 19, 21]. Во-первых, метод является техниче-

ски сложным и инвазивным [13, 20]. Для проведения ССЗВК необходимо учитывать возраст пациента, а также наличие и тяжесть сопутствующей патологии [19]. По данным литературы, частота осложнений данной диагностической манипуляции составляет от 0,2 до 13%, тогда как успешность выполнения варьирует от 30,5 до 78% [17, 22]. Трудности в выполнении катетеризации могут быть связаны с анатомическими особенностями расположения надпочечниковых вен, а также с отсутствием опытного специалиста [19]. Во-вторых, до сих пор не существует единого стандартизированного протокола выполнения и интерпретации полученных результатов, что обуславливает высокую вариабельность в оценке успешности забора образцов крови [13, 17, 19].

В связи с ограничениями в применении ССЗВК продолжается поиск новых способов дифференциальной диагностики основных форм ПГА. В последние годы активно обсуждается роль предшественников альдостерона в дифференциальной диагностике основных форм ПГА. В исследовании Nakamura Y. и соавторов (2011) показано, что уровень 18-оксикортизола и отношение 18-оксикортизола к кортизолу в крови, взятой из надпочечниковых вен, значительно выше у пациентов с АПА по сравнению с обследованными с ИГА [23]. Auchus R. J. и соавторы (2007) оценивали уровень 18-гидрооксикортикостерона (18-ОН-В) при проведении ССЗВК со стимуляцией синтетическим аналогом адренкортикотропного гормона (АКТГ). Было предложено использование коэффициентов соотношений 18-ОН-В к кортизолу более 2 и 18-ОН-В к альдостерону менее 0,5 в дополнение к градиенту альдостерон/кортизол для подтверждения стороны гиперсекреции минералкортикоидных гормонов [24].

Целью исследования являлась разработка способа дифференциальной диагностики основных форм ПГА на основании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные обследования 387 пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) (135 мужчин и 252 женщины) в возрасте от 18 до 65 лет, направленных в эндокринологические отделения клиники имени Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России и Ленинградской областной клинической больницы. Группу контроля составили 30 здоровых человек.

Для оценки гормональной секреции у всех обследованных пациентов за 4 недели до забора крови были отменены диуретики, за 2–3 недели предшествующая антигипертензивная терапия была заменена на доксазозин и/или верапамил. У всех пациентов была нормальная солевая диета.

В работе были использованы методы определения уровней альдостерона и активности ренина плазмы (АРП) радиоиммунологическим анализом, уровень ренина иммуноферментным анализом, уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дегидрооксикортикостерона (A), 11-дезоксикортизола (S), 18-ОН-В, а также экскреция с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), 18-гидрооксикортикостерона (U18-ОН-В) — методом ВЭЖХ. Проводились функциональные пробы с дексаметазоном и физиологическим раствором.

Пациентам выполнялась КТ надпочечников с контрастированием на рентгеновском компьютерном томографе SOMATOMAR (Siemens).

Всем больным с подтвержденным ПГА выполняли ССЗВК. Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера. Катетеризация обеих надпочечниковых вен выполнялась с помощью диагностического проводника STORQ, интродьюсера 5F, катетеров SIMMONS, COBRA, HOOK. Положение наконечника катетера проверялось введением минимального количества контрастного вещества. В соответствии с рекомендациями эндокринологического общества использовался коэффициент селективности 3:1. Градиент латерализации более 2 свидетельствовал об односторонней гиперпродукции альдостерона, менее 2 — о двустороннем поражении надпочечников [11]. В образцах крови из правой и левой надпочечниковых вен, полученных при ССЗВК, методом ВЭЖХ измерялись уровни F, E, B, DOC, A, S и 18-ОН-В.

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10). Для создания матрицы данных использовалась программа Microsoft Excel (версия 7.0). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов хи-квадрат (χ^2), χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), отношения шансов (OR). Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни. Количественные показатели в работе представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение,

m — стандартная ошибка среднего; в виде Me (LQ ; UQ), где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. При обработке данных проводился корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критерием статистической значимости получаемых выводов считалась величина доверительной вероятности (p) менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Обследовано 387 пациентов с АГ. Из исследования были исключены пациенты с нарушением функции почек, стенозом почечных артерий, синдромом Иценко–Кушинга, феохромоцитомой, нарушением функции щитовидной железы. Повышение АД у 197 обследованных было расценено как ЭАГ, из них у 122 человек имелось гормонально-неактивное образование надпочечника. В нашем исследовании выполнены статистическая обработка и анализ данных обследования 98 пациентов из групп с ПГА и с ЭАГ без патологии надпочечников.

В изученной нами выборке пациентов с АГ распространенность ПГА оказалась равной 11,8%, что соответствует данным литературы [4–8]. У 219 из 387 обследованных (56,6%) был установлен вторичный характер повышения АД, связанный с патологией эндокринной или мочевыделительной систем. При этом доля ПГА среди симптоматических форм АГ составила 21,0%, что соответствует данным других авторов [9, 10].

У 27 из 46 (58,7%) пациентов с гиперсекрецией альдостерона обнаружена АПА надпочечника, у остальных 19 (41,3%) был установлен диагноз ИГА. Полученные результаты подтверждают данные мировой литературы о соотношении числа больных с различными формами ПГА [10]. Группа больных ЭАГ включала в себя 52 пациента и была разделена на две подгруппы: 27 обследованных с низкорениновой ЭАГ и 25 — с норморениновой формой ЭАГ.

Средний возраст пациентов из групп с ПГА и с ЭАГ был сопоставим ($48,4 \pm 1,7$ против $47,0 \pm 2,2$ года соответственно). Значимых различий между группами исследования по половому составу выявлено не было.

В группе больных ПГА уровень калия крови оказался ниже ($3,35 \pm 0,13$ и $3,95 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$), а концентрация альдостерона плазмы (КАП) значимо выше ($392,1 \pm 75,4$ и $76,2 \pm 4,7$ пг/мл соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с ЭАГ. В подгруппе обследованных с ИГА калиемия была выше по сравнению с лицами с АПА ($3,81 \pm 0,21$ против

$3,03 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), КАП в обеих группах была сопоставима, что согласуется с данными других авторов [5, 6, 16].

АРС было повышено у всех пациентов (100,0%) с ПГА и у 18 больных ЭАГ (34,6%). Таким образом, чувствительность измерения АРС (пороговое дифференциально-диагностическое значение показателя было избрано равным 30 нг/дл на нг/мл/час как теста для установления ПГА) составила 100,0%, тогда как специфичность — только 65,4%. При выборе порога АРС в 50 нг/дл на нг/мл/час чувствительность оказалась 60,9%, специфичность — 88,5%. Сравнить эти показатели с данными других авторов может быть непросто, так как в работах разных авторов имеют место значительные отличия в дизайне исследования. В целом наши результаты не противоречат данным других авторов [6, 14]. В то же время в ряде исследований указаны худшие показатели чувствительности и специфичности при использовании АРС для установления диагноза ПГА [26]. По данным литературы, более высокие значения АРС регистрируются при АПА, чем при ИГА [14]. В нашем исследовании различий в значениях АРС в данных подгруппах выявлено не было. Среднее значение АРС у пациентов с низкорениновой ЭАГ значимо превышало аналогичный показатель в подгруппе обследованных с норморениновой формой ЭАГ ($42,1 \pm 4,9$ против $10,5 \pm 1,2$ нг/дл на нг/мл/час соответственно, $p < 0,001$).

Для исключения глюкокортикоид-подавляемого гиперальдостеронизма всем пациентам была проведена ночная проба с 1 мг дексаметазона. Указанное заболевание не было выявлено ни у одного из обследованных больных.

По результатам пробы с внутривенной солевой нагрузкой у пациентов с ПГА КАП составила $314,8 \pm 31,3$ пг/мл, но у 6 больных с гиперсекрецией альдостерона данный показатель оказался $91,5 \pm 2,3$ пг/мл (менее 100 пг/мл), что требует проведения дополнительного подтверждающего теста. При проведении пробы с физиологическим раствором КАП у обследованных с ЭАГ составила $40,5 \pm 5,2$ пг/мл, однако у 9 пациентов снижение уровня данного гормона менее 50 пг/мл не было достигнуто, что не исключало наличия ПГА у данных больных. Таким образом, при избрании порогового значения КАП равным 100 пг/мл при использовании пробы с внутривенной солевой нагрузкой в целях диагностики ПГА чувствительность теста составила 87,0%, тогда как специфичность — 100%. При пороге, равном 50 пг/мл, чувствительность составила 100%, тогда как специфичность — 82,7%. Можно констатировать, что метод оказался высокоспецифичным при пороге уровня альдостерона в крови

равном 100 пг/мл и высокочувствительным при пороге в 50 пг/мл. На практике это означает, что если при использовании пробы с внутривенной солевой нагрузкой КАП оказывается менее 50 пг/мл, то диагноз ПГА крайне маловероятен; если уровень альдостерона составит более 100 пг/мл, то диагноз ПГА можно считать подтвержденным. Недостаток пробы состоит в том, что до 1/3 случаев будет сопровождаться снижением КАП до промежуточных значений (от 50 до 100 пг/мл), не позволяющих установить какой-либо диагноз. Эта особенность теста отмечалась и другими авторами. Таким образом, полученные нами данные в отношении пробы с внутривенной солевой нагрузкой соответствуют данным литературы [11, 16]. Однако стоит упомянуть, что стопроцентных показателей чувствительности или специфичности указанные исследователи при использовании рассматриваемого диагностического теста не отмечали. Сводные данные по чувствительности и специфичности изученных проб для диагностики ПГА представлены в таблице 1.

Метод ВЭЖХ позволяет определять содержание кортикостероидов в биологических жидкостях, что важно для диагностики заболеваний гипофизарно-адреналовой оси и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при сомнительных данных традиционных методов исследования.

Нами установлено повышение в крови уровня В у пациентов с АПА и с ИГА в сравнении с уровнем данного показателя у больных ЭАГ ($6,5 \pm 0,8$ против $3,0 \pm 0,6$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Отмечена положительная корреляция уровня В в крови с КАП ($r = 0,75$, $p = 0,031$). Была оценена диагностическая ценность определения уровня В (в качестве порогового принято значение 5 нг/мл) для диагностики ПГА. Чувствительность оказалась равной 71,7%, специфичность — 67,3%. Эти показатели достаточ-

но низки для использования оценки В в целях подтверждения ПГА, однако они могут быть применены в качестве дополнительного диагностического критерия при обследовании пациента с гиперсекрецией альдостерона. В литературе нами не было найдено сведений об уровнях В в крови пациентов с ПГА, однако Kaplan N. M. и соавторы (1967) обнаружили значительное повышение данного показателя в ткани альдостером [27].

При анализе показателей ВЭЖХ было зарегистрировано повышение уровня ДОС в крови пациентов с ПГА в сравнении с остальными обследованными ($7,8 \pm 1,4$ против $2,0 \pm 0,8$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$), преимущественно за счет лиц с АПА. Это согласуется с данными других авторов, выявивших гиперсекрецию данного гормона при гиперальдостеронизме [28] и не обнаруживших таковой при ЭАГ [29]. Чувствительность оценки содержания ДОС в крови для установления диагноза АПА (при выборе диагностического порога равным 4 нг/мл) в нашем исследовании составила всего 51,9%, специфичность — 74,6%. Эти показатели характеризуют пробу как недостаточно точную.

Ряд исследователей, изучавших содержание в крови 18-ОН-В, обнаружили его повышение у пациентов с ПГА [30]. Учитывая многократное (в 6 раз) повышение значения данного показателя при АПА в сравнении с ИГА, предлагалось его использовать для дифференциальной диагностики различных форм ПГА [30]. По результатам нашего исследования получены данные о повышении содержания 18-ОН-В у пациентов с ПГА в сравнении с больными ЭАГ ($2,1 \pm 0,5$ против $4,8 \pm 0,5$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). При этом данный показатель при АПА был выше, чем при ИГА ($5,7 \pm 0,6$ против $3,4 \pm 0,4$ нг/мл соответственно, $p = 0,02$).

Аналогичные закономерности были обнаружены в отношении экскреции U18-ОН-В с мочой. Вы-

Таблица 1

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО
И РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ**

Показатель	Диагностическое пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Альдостерон-рениновое соотношение	30 нг/дл на нг/(мл/час)	100,0%	65,4%
	50 нг/дл на нг/(мл/час)	60,9%	88,5%
Проба с внутривенной солевой нагрузкой	Уровень альдостерона плазмы 100 пг/мл	87,0%	100,0%
	Уровень альдостерона плазмы 50 пг/мл	100,0%	82,7%

явлено повышение экскреции U18-ОН-В с мочой у больных ПГА по сравнению с пациентами с ЭАГ ($44,3 \pm 3,0$ против $17,4 \pm 2,0$ мкг/24 ч соответственно, $p < 0,001$). Среднее значение суточной экскреции U18-ОН-В в подгруппе обследованных с установленной альдостеромой превышало аналогичный средний показатель у больных ИГА ($47,1 \pm 2,0$ против $40,5 \pm 3,9$ мкг/24 ч соответственно, $p = 0,02$).

По данным корреляционного анализа выявлены положительные линейные связи между 18-ОН-В и U18-ОН-В ($r = 0,62$, $p < 0,03$).

При использовании уровня 18-ОН-В в крови для исключения ПГА (диагностический порог — 3 нг/мл) чувствительность и специфичность составили 82,7 и 80,9%. Применение показателя для подтверждения ПГА (диагностический порог — 5 нг/мл) характеризовалось чувствительностью 70,4% и специфичностью — 94,4%. Таким образом, оценка уровней в крови 18-ОН-В может быть использована в качестве достаточно надежного метода подтверждения ПГА и в качестве дополнительного — для исключения заболевания.

Аналогичными показателями чувствительности и специфичности (71,7 и 96,2% соответственно) характеризуется применение U18-ОН-В (диагностический порог — 30 мкг/24 ч) для подтверждения ПГА. Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют об информативности определения содержания 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой для установления диагноза ПГА.

Оценена диагностическая значимость уровня 18-ОН-В в крови 3–5 нг/мл для выявления ИГА: чувствительность составила 63,2%, специфичность — 84,8%. Низкий показатель чувствительности не позволяет рекомендовать оценку содержания в крови изучаемого гормона для дифференциальной диагностики различных форм ПГА.

У пациентов с ПГА в сравнении с больными ЭАГ обнаружено повышение уровня А в крови ($6,5 \pm 0,8$ против $2,5 \pm 0,3$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$). В подгруппе АПА данный показатель был ниже, чем при ИГА ($5,0 \pm 0,5$ против $8,6 \pm 0,9$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). В литературе нами не было найдено источников, оценивавших содержание А у пациентов с ПГА.

Интересные данные были получены при анализе соотношений различных стероидов. Несмотря на то, что уровни в крови F и E статистически значимо не различались при ПГА и ЭАГ, в подгруппе пациентов с ИГА обнаружено повышение содержания E ($25,8 \pm 2,8$ против $15,6 \pm 1,7$ соответственно, $p < 0,05$) и снижение индекса F/E при сравнении со всеми остальными подгруппами ($3,6 \pm 0,2$ против $5,8 \pm 0,4$ соответственно, $p < 0,05$). Эти данные

подтверждались результатами анализа мочи — в подгруппе ИГА было зарегистрировано снижение соотношения UFF/UFE (при сравнении с аналогичным показателем в подгруппах обследованных как с АПА, так и с норморениновой и низкорениновой формами ЭАГ: $0,41 \pm 0,12$ против $0,86 \pm 0,09$; $0,70 \pm 0,24$ и $0,64 \pm 0,19$ соответственно, $p < 0,05$). Выявленные различия показателей ВЭЖХ у пациентов с ИГА свидетельствуют об уменьшении активности 11 β -ГСДГ 1-го типа, осуществляющей конверсию E в F. Подтверждением этого служит обнаруженное нами статистически значимое снижение индекса В/А в подгруппе больных ИГА ($1,3 \pm 0,2$ против $4,6 \pm 0,6$ соответственно, $p < 0,05$), так как известно об участии 11 β -ГСДГ 1-го типа в превращении А в В. В литературе нами не было найдено данных, анализировавших указанные индексы или изучавших активность 11 β -ГСДГ 1-го типа у пациентов при ПГА.

По результатам нашего исследования выявлена информативность определения содержания кортикостероидов в крови и экскреции их метаболитов с мочой методом ВЭЖХ для ранней диагностики ПГА (табл. 2). Применение данного метода целесообразно при сомнительных данных классических диагностических тестов, таких как АРС в диапазоне от 30 до 50 нг/дл на нг/мл/час), промежуточных значениях пробы с физиологическим раствором (КАП от 50 до 100 пг/мл после теста), а также при наличии противопоказаний к проведению нагрузочных проб. Сводные данные по чувствительности и специфичности исследования различных стероидов для подтверждения диагноза ПГА представлены в таблице 3.

Всем пациентам с лабораторно подтвержденным ПГА был выполнен ССЗВК, на основании которого были установлены подгруппы исследования: АПА при выявленной односторонней гиперпродукции альдостерона и ИГА — при двусторонней форме (табл. 4). Коэффициент селективности при проведении ССЗВК составил $3,7 \pm 0,3$.

Результаты ССЗВК позволили установить диагноз АПА у 27 пациентов. В забранной у больных крови на доминантной стороне закономерно выявлены повышенное содержание альдостерона ($3541,9 \pm 76,9$ против $1139,3 \pm 35,3$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$) и уровень альдостерона, скорректированный по уровню кортизола ($3,3 \pm 0,5$ со стороны гиперпродукции против $0,8 \pm 0,1$ со стороны нормальной секреции, $p < 0,05$). Коэффициент латерализации составил $2,3 \pm 0,2$, а отношение КАП, скорректированных по содержанию кортизола, в разных надпочечниковых венах превышало 4. АРП, уровни ренина и кортизола значимо не раз-

Таблица 2

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ И ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Группа исследования	Показатели, М ± m (нг/мл)						
	Кортизол (F)	Кортизон (E)	Кортикостерон (B)	11-дезоксикортикостерон (DOC)	11-дезоксикортизол (S)	18-гидрокси-кортикостерон (18-OH-B)	11-дегидро-кортикостерон (A)
Пациенты с ПГА (n = 46)	95,5 ± 6,5	17,1 ± 1,3	6,5 ± 0,8* p ₁₋₂ < 0,001	7,8 ± 1,4* p ₁₋₂ < 0,01	1,4 ± 0,2	4,8 ± 0,5* p ₁₋₂ < 0,001	6,5 ± 0,8* p ₁₋₂ < 0,001
Пациенты с ЭАГ (n = 52)	83,0 ± 4,9	16,8 ± 0,8	3,0 ± 0,6	2,0 ± 0,8	1,0 ± 0,3	2,1 ± 0,5	2,5 ± 0,3
Здоровые обследованные (n = 30)	82,7 ± 4,3	19,9 ± 0,9	2,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,2

Примечание: ПГА — первичный гиперальдостеронизм; ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия; * — p < 0,01 при сравнении с данными здоровых.

личались с обеих сторон. Из 27 пациентов с АПА левосторонняя гиперпродукция альдостерона была выявлена у 15 человек (55,6%), правосторонняя — у 12 (44,4%).

19 пациентов с коэффициентом латерализации менее 2 были отнесены в подгруппу обследованных с установленным ИГА. Уровень альдостерона в сыворотке крови из надпочечниковых вен у этих больных составил $1344,8 \pm 76,1$ пг/мл, тогда как данный показатель, скорректированный по уровню кортизола, был $1,5 \pm 0,3$.

В обеих подгруппах больных ПГА была установлена линейная взаимосвязь между альдостероном и его уровнем, скорректированным по уровню кортизола ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Таким образом, полученные результаты ССЗВК удовлетворяют наиболее часто используемым критериям дифференциальной диагностики различных форм ПГА [11, 21].

Главным критерием, который позволяет проводить дифференциальную диагностику различных форм ПГА при выполнении ССЗВК, является коэффициент латерализации. При значении данного показателя значительно более 2 диагноз АПА не вызывает сомнений. Установленная односторонняя форма ПГА является показанием к хирургическому лечению. При коэффициенте латерализации значительно менее 2 наличие двусторонней формы считается доказанным, что требует назначения длительной консервативной терапии. При сомнительных данных ССЗВК с градиентом латерализации около 2 необходимо использование дополнительных методов установления стороны гиперпродукции альдостерона. В нашем исследовании мы провели оценку дополнительных коэффициентов латерализации с использованием данных ВЭЖХ (табл. 5).

При применении метода ВЭЖХ для исследования образцов крови, полученных при ССЗВК, были выявлены более высокие уровни В ($64,7 \pm 9,8$ против $38,4 \pm 4,9$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$), DOC ($20,6 \pm 3,7$ против $7,9 \pm 2,8$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) и 18-OH-B ($62,1 \pm 7,1$ против $31,9 \pm 5,3$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$) в крови из надпочечниковой вены со стороны гиперсекреции альдостерона. Кроме того, подобная закономерность сохранилась и при сравнении уровней данных показателей, скорректированных по уровню F (также измеренного методом ВЭЖХ). Это явление еще раз подтверждает обнаруженные и описанные ранее закономерности в отношении содержания в крови пациентов с ПГА промежуточных продуктов стероидогенеза.

По данным корреляционного анализа выявлена линейная связь уровня альдостерона с уровня-

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДАННЫХ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА**

Показатель	Диагностическое пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Кортикостерон (В), нг/мл	5	71,7%	67,3%
11-дезоксикортикостерон (ДОС), нг/мл	4	51,9%	74,6%
18-гидроксикортикостерон (18-ОН-В), нг/мл	5	70,4%	94,4%
Экскреция 18-гидроксикортикостерона с мочой (U18-ОН-В), мкг/24 ч	30	71,7%	96,2%

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С АЛЬДОСТЕРОНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АДЕНОМОЙ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СРАВНИТЕЛЬНОМ СЕЛЕКТИВНОМ ЗАБОРЕ КРОВИ
ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН**

Локализация забора образца крови	Альдостерон, нг/мл	Активность ренина плазмы, нг/мл/час	Ренин, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	Альдостерон, скорректированный по уровню кортизола
Надпочечниковая вена со стороны гиперпродукции альдостерона	3541,9 ± 76,9*	0,7 ± 0,2	9,6 ± 3,5	1423,9 ± 63,7	3,3 ± 0,5*
Надпочечниковая вена со стороны нормальной секреции альдостерона	1139,3 ± 35,3*	0,7 ± 0,2	10,7 ± 4,2	1249,3 ± 42,2	0,8 ± 0,1*
Бедренная вена	418,6 ± 25,1	0,4 ± 0,1	3,1 ± 0,4	379,2 ± 29,4	

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между образцами крови из правой и левой надпочечниковых вен.

**СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ
С АЛЬДОСТЕРОНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АДЕНОМОЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ
ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Локализация забора образца крови	Показатель, М ± m (нг/мл)				
	Кортикостерон (В)	11-дезоксикортикостерон (ДОС)	11-дезоксикортизол (S)	18-гидроксикортикостерон (18-ОН-В)	11-дегидроксикортикостерон (А)
Надпочечниковая вена со стороны гиперпродукции альдостерона	64,7 ± 9,8*	20,6 ± 3,7*	33,8 ± 4,1	62,1 ± 7,1*	6,7 ± 2,7
Надпочечниковая вена с противоположной стороны	38,4 ± 4,9*	7,9 ± 2,8*	25,3 ± 7,2	31,9 ± 5,3*	12,8 ± 3,4

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении между образцами крови из правой и левой надпочечниковых вен.

Выводы

1. У пациентов с ПГА установлено повышение уровней альдостерона, В, ДОС, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой по сравнению с обследованными с ЭАГ по результатам комплексного лабораторного обследования.

2. У пациентов с АПА установлено сочетанное повышение уровней В, ДОС, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой, у обследованных с ИГА выявлено снижение соотношений F/E и В/А в крови, UFF/UFE в моче по данным метода ВЭЖХ.

3. Наиболее высокие чувствительность и специфичность для подтверждения диагноза ПГА были выявлены при определении В, ДОС, 18-ОН-В в крови и экскреции U18-ОН-В с мочой, что свидетельствует об информативности и надежности данных показателей для ранней диагностики заболевания.

4. У пациентов с альдостеромой выявлено увеличение уровней В и 18-ОН-В, соотношений В/А, В/F и 18-ОН-В/F в крови из надпочечниковой вены на стороне образования по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИГА.

5. Использование метода ВЭЖХ в комплексе обследования лиц с ПГА целесообразно при значении АРС в диапазоне от 30 до 50 нг/дл на нг/мл/час и при пограничных значениях коэффициента латерализации по данным ССЗВК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3–17.
- Nishikawa T, Saito J, Omura M. Is primary aldosteronism rare or common among hypertensive patients? *Hypertens Res.* 2007;30(2):103–104.
- Kaplan NM. Commentary on incidence of primary aldosteronism. *Arch Intern Med.* 1969;123(2):152–4.
- Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):7–15.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–50.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293–300.
- Calhoun DA. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1039–45.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):699–705.
- Funder JW. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1625–7.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol.* 2007;66(5):607–18.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanches CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266–81.
- Satoh F, Morimoto R, Iwakura Y, Ono Y, Kudo M, Takase K et al. Primary aldosteronism: a Japanese perspective. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(1):11–4.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3623–30.
- Montori VM, Young WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(3):2125–9.
- Padfield PL. Primary aldosteronism, a common entity? The myth persists. *J Human Hypertens.* 2002;16(3):159–62.
- Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2618–23.
- Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K et al. Adrenal venous sampling. Evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57(5):990–5.
- Kempers MJE, Lenders JWM, van Outhousden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR et al. Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):329–37.
- Young WF. Primary aldosteronism — one picture is not worth a thousand words. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):357–8.
- Satoh F, Abe T, Tanemoto M, Nakamura M, Abe M, Urano A et al. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res.* 2007;30(11):1083–95.
- Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):435–8.
- Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D et al. The adrenal vein sampling international study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1606–14.
- Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kudo M, Takase K, Gomez-Sanches CE et al. 18-oxocortisol measurement in adrenal vein sampling as a biomarker for subclassifying primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):1272–78.
- Auchus RJ, Chandler DW, Singeetham S, Chokshi N, Nwariaku FE, Dolmatch BL et al. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2648–51.
- Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1125–30.
- Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma rennin activity. *Clin Chem.* 2005;51(2):386–94.
- Kaplan NM. The steroid content of adrenal adenomas and measurements of aldosterone production in patients with essential hypertension and primary aldosteronism. *J Clin Invest.* 1967;46(5):728–34.

28. Oddie CJ, Coghlan JP, Scoggins BA. Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(6):1039–54.

29. Tan SY, Murlow PJ. Low renin essential hypertension: failure to demonstrate excess 11-deoxycorticosterone production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(4):790–3.

30. Kem DC, Tang K, Hanson CS, Brown RD, Painton R, Weinberger MH et al. The prediction of anatomical morphology of primary aldosteronism using serum 18-hydroxycorticosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(1):67–73.

Информация об авторах

Реброва Дина Владимировна — ассистент кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Ворохобина Наталья Владимировна — заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Баранов Виталий Леонидович — профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Великанова Людмила Иосифовна — заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Dina V. Rebrova, MD, Assistant, Department of Endocrinology named after V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Natalya V. Vorokhobina, MD, Head, Department of Endocrinology named after V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Vitaly L. Baranov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Endocrinology named after V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ludmila I. Velikanova, MD, Head, Research Chromatography Laboratory, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.