

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Кравчун Н. А., Полозова Л. Г.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
admin@iper.com.ua

Согласно определению, опубликованному в клинических рекомендациях по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма (An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008), первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — собирательный диагноз, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона, который относительно независим от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке.

Несмотря на то, что одной из хорошо известных причин артериальной гипертензии (АГ) является ПГА, вплоть до 80-х годов прошлого столетия считалось, что распространённость последнего у лиц с АГ составляет от 0,05 до 2%. Отчасти это было связано с отсутствием достоверных скрининговых методов диагностики и переоценкой гипокалиемии как высокоспецифичного клинического критерия ПГА. Было показано, что гипокалиемия выявляется у небольшого количества больных ПГА (9–37%) (P. Mulatero, M. Stowasser, K. C. Loh et al., 2004). Концентрация калия в сыворотке < 3,5 ммоль/л имеет место у половины больных с альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА) и у 17% пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом (G. P. Rossi., G. Bernini, C. Caliumi et al., 2006). Следова-

тельно, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, и ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания также не является высокой.

Лишь с внедрением в 1981 году в клиническую практику определения соотношения концентрации альдостерона к активности ренина плазмы (K. Hiramatru, T. Yamada, Y. Yukimura et al., 1981) частота выявления ПГА значительно возросла, и, согласно мнению ряда исследователей, данный клинический синдром стал признаваться одной из ведущих причин АГ. Так, по современным представлениям, распространённость ПГА составляет от 0,4 до 15% от всех случаев АГ и от 4 до 30% — от вторичных (симптоматических) АГ (P. T. Labinson, W. B. White, B. E. Tandler, G. A. Mansoor, 2006).

В настоящее время ПГА имеет большое клиническое значение, как из-за своей распространённости, так и в связи с доказанной более высокой частотой сердечно-сосудистых поражений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при эссенциальной АГ (M. Stowasser, J. Sherman, R. Leano et al., 2005). Так, по совсем скромным подсчётам, предполагаемая распространён-

ность ПГА в Украине может составить более 1,5 млн случаев. Несмотря на это на сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу (А.К. Павленко, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, 2001):

- одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) (синдром Конна) (в том числе ангиотензин II-чувствительная АПА);
- идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз);
- односторонняя надпочечниковая гиперплазия;
- семейный гиперальдостеронизм 1 типа (глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм (ГПГ));
- семейный гиперальдостеронизм 2 типа;
- альдостеронпродуцирующая карцинома;
- альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидной железы, яичников, кишечника и др.).

Важное клиническое значение имеют первые две формы заболевания, встречающиеся значительно чаще остальных (до 95%). Частота АПА составляет, по различным данным, от 40 до 80%, ИГА — от 20 до 60%. Односторонняя гиперплазия надпочечника, ГПГ, семейный гиперальдостеронизм 2 типа и альдостеронпродуцирующая карцинома наблюдаются менее чем в 5% случаев.

Семейный гиперальдостеронизм 1 типа (или ГПГ) — редко выявляемая неопухолевая форма гиперальдостеронизма, протекающая с клинико-биохимическими проявлениями синдрома Конна. В научной литературе описано только несколько семей с этой патологией, наследуемой по ауто-сомно-доминантному типу (M. Stowasser, M.G. Gartside, R.D. Gordon, 1997). Характерной особенностью заболевания является нормализация артериального давления (АД), а также уменьшение гиперальдостеронемии на фоне терапии глюкокор-

тикоидами (обычно применяется дексаметазон). Установлено, что семейный ГПГ обусловлен генетическим дефектом — присутствием химерного гена, состоящего из кодирующей области гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и регуляторной области гена 11 β -гидроксилазы (*CYP11B1*). Химерный ген имеет альдостеронсинтазную активность, но регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ) вместо ангиотензина, что приводит к избыточной продукции альдостерона на фоне выявляемой у этих больных гиперплазии коры надпочечников. Терапевтическое воздействие дексаметазона определяется подавлением синтеза АКТГ.

Второй семейной формой ПГА является семейный гиперальдостеронизм 2 типа (R. D. Gordon, M. Stowasser, 1998), который не имеет дексаметазонзависимой регуляции секреции альдостерона, и при котором пока не установлена мутация в генах. Для этой формы ПГА характерна умеренная клиническая картина, которая по морфологическим и биохимическим исследованиям не отличается от спорадических форм ПГА (АПА или ИГА).

Альдостеронэктопированный синдром относится к казуистическим наблюдениям.

Существует также классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные (ангиотензин II-нереактивные) формы: большинство АПА (> 80%), альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и ГПГ; ангиотензин II-чувствительные (ангиотензин II-реактивные) формы: ИГА и редкие случаи АПА (около 20%) (A. Ganguly, 1998). Эта классификация очень важна при решении вопроса о назначении при ПГА препаратов, непосредственно влияющих на РАС.

При АПА (ангиотензин II-нечувствительные формы) секреция альдостерона опухолевыми клетками, как правило, автономна; она не зависит от влияния РАС, но чувствительна к изменению уровня АКТГ. Наоборот, при ИГА обычно повышена чувствительность надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой активности ренина плазмы (АРП).

Патофизиологические эффекты гиперальдостеронемии определяют патогенез клинических проявлений ПГА. Однако для понимания патогенеза ПГА необходимо вспомнить значение альдостерона в физиологических условиях.

Альдостерон — наиболее активный гормон, секретруемый клубочковой зоной коры надпочечников и проявляющий минералокортикоидные эффекты. Такими же, но менее выраженными свойствами обладают предшественники альдостерона — 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон (рис. 1). Альдостерон оказывает своё специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который экспрессирует в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, эпителиальные клетки дистального отдела толстой кишки, эпителиальные клетки прямой кишки, эпителиальные клетки слюнных желез, эпителиальные клетки потовых желез и т. д.).

Под влиянием альдостерона уменьшается выделение натрия с мочой и увеличивается выведение калия. Пассивно возраста-

ет и реабсорбция воды, увеличивается объём циркулирующей крови, повышается уровень артериального давления, уменьшается диурез (рис. 2).

Аналогичное влияние на обмен натрия и калия альдостерон оказывает в слюнных и потовых железах. Секреция альдостерона регулируется многими факторами, в том числе непосредственно концентрациями натрия и калия в плазме. Снижение уровня натрия в плазме на 10 %, как и повышение уровня калия на ту же величину, непосредственно влияет на кору надпочечников, стимулируя синтез и секрецию альдостерона. При этом низкие уровни калия не угнетают секрецию альдостерона. Однако наиболее важное регуляторное влияние на секрецию альдостерона оказывает ренин-ангиотензивная система (рис. 3). Важно отметить, что секреция ренина происходит в ответ на уменьшение объёма крови, гипотензию, стимуляцию β_1 -адренергических рецепторов. Секреция альдостерона в организме контролируется также предсердным натрий-уретическим гормоном и дофамином.

Кроме того, факторами, стимулирующими секрецию ренина и альдостерона, яв-



Рис 1. Схема биосинтеза стероидных гормонов.

Цифрами обозначены кофакторные белки и ферменты: 1 — P-450_{sc}: 20,22-десмолаза; 2 — 3β -гидроксистероиддегидрогеназа; 3-a — P-450_{c17}: 17α -гидроксилаза; 3-6 — P-450_{c17}: $17,20$ -десмолаза; 4 — P-450_{c21}: 21 -гидроксилаза; 5-a — P-450_{c11}: 11β -гидроксилаза; 5-6 — P-450_{c11}: 18 -гидроксилаза; 5-в — P-450_{c11}: 18 -альдегидсинтетаза; 6 — 17β -гидроксистероиддегидрогеназа; 7 — P-450 ароматаза.

ляются: переход из горизонтального положения в вертикальное; снижение внутрисосудистого давления и объема вследствие дегидратации, кровотечения, приема диуретиков, гипоальбуминемии; стрессовые ситуации, повышение активности симпатической нервной системы; прием адреностимуляторов (адреналин); ограничение приема натрия; стимуляция секреции простагландинов, глюкагона, брадикинина; сердечная недостаточность и цирроз печени; снижение кровотока в почечной артерии.

Факторами, ингибирующими секрецию ренина и альдостерона являются вазопрессин и увеличение потребления натрия с пищей.

При ПГА избыток альдостерона усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, к тому же происходит усиление экскреции калия и истощение его внутриклеточных резервов, формируется так называемая универсальная гипокалиемия. Также имеет место усиление экскреции хлора.

Универсальная гипокалиемия представляет собой ведущий патогенетический фак-

тор формирования поражения эпителия почечных канальцев, что ведёт к рефрактерности к вазопрессину и, как результат, к снижению концентрационной способности, появлению полиурии. К тому же в условиях гипокалиемии снижается секреция инсулина, что проявляется нарушением толерантности к глюкозе.

Задержка натрия обеспечивает формирование гиперволемии, способствует снижению продукции ренина и ангиотензина II, повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным факторам.

ПГА достаточно часто сопровождается появлением полидипсии, которая может быть компенсаторной (в ответ на полиурию), центральной (в условиях гипокалиемии активируется центр жажды) и рефлекторной (в ответ на задержку натрия).

Характер поражений органов-мишеней при ПГА

В современной литературе достаточно хорошо описан характер поражения миокарда и внутренних органов при ПГА. Наря-

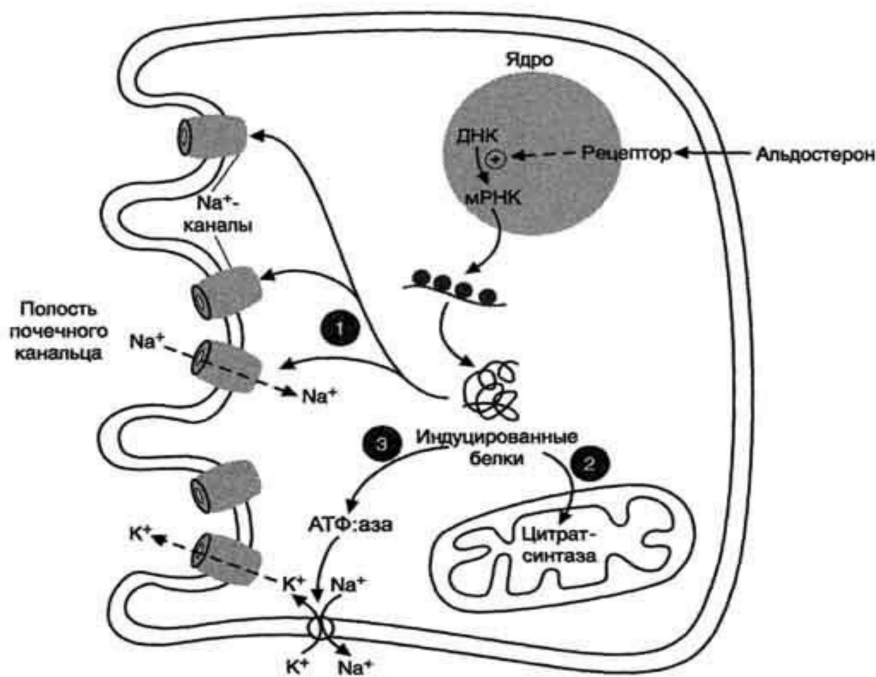


Рис 2. Механизм действия альдостерона — индукция синтеза:

1 — белков-транспортёров Na^+ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца; 2 — митохондриальных ферментов, стимулирующих образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов; 3 — Na^+, K^+ -АТФ-азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство и переносающей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца.

ду с развитием неспецифических изменений органов-мишеней, характерных для любой АГ, избыток минералокортикоидов оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки.

У больных ПГА существует высокий риск развития специфического осложнения гиперальдостеронизма — альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при ПГА развивается раньше, чем у больных с АГ, а масса миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достигают больших размеров, чем у больных с АГ. Кроме того, при ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, что быстро приводит к повышению конечного диастолического давления и дилатации левого предсердия. Известно, что длительное воздействие высоких концентраций

альдостерона вызывает фиброзные изменения в миокарде. В экспериментах на животных были четко разграничены гипертрофия и фиброз миокарда, вызванные избытком альдостерона и обусловленные собственно АГ. Имеются данные, что даже после удаления АПА и нормализации АД, несмотря на обратное развитие ГЛЖ, сохраняется диастолическая дисфункция миокарда, что может быть связано с развитием фиброза на фоне гиперальдостеронизма. Результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что своевременная диагностика и лечение ПГА позволяют предотвратить развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда и, как следствие, сердечной недостаточности. Устойчивая АГ обычно приводит к развитию структурных изменений в артериях. Показано, что при АГ в результате процессов ремоделирования увеличивается отношение

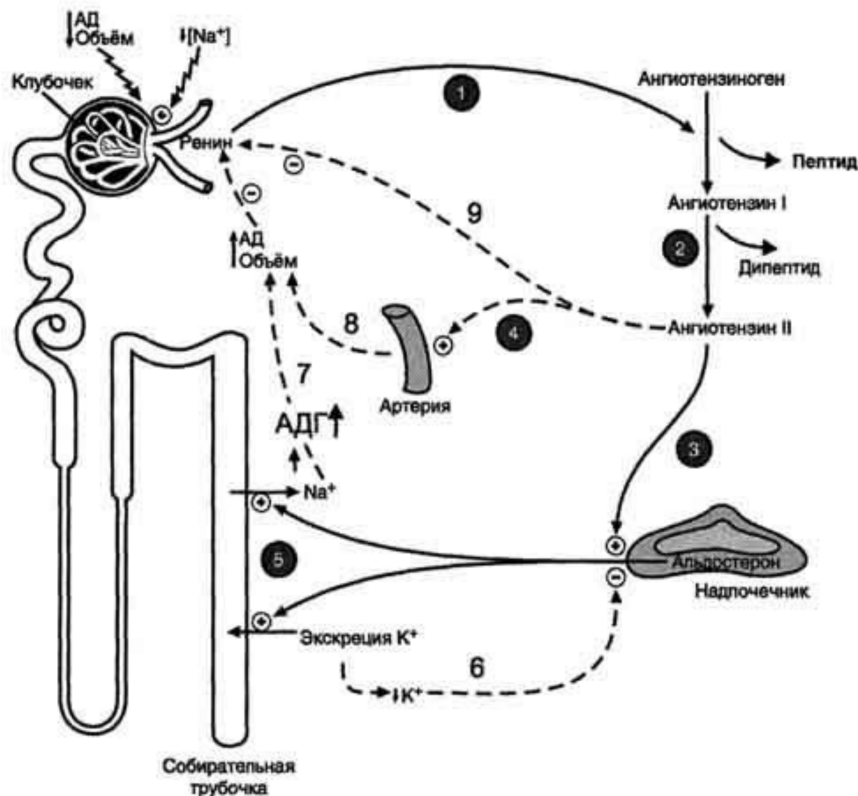


Рис 3. Система ренин-ангиотензин-альдостерон:

1 — ренин, протеолитический фермент, катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I; 2 — ангиотензин I превращается в ангиотензин II; 3 — ангиотензин II стимулирует синтез и секрецию альдостерона; 4 — ангиотензин II вызывает сужение сосудов периферических артерий; 5 — альдостерон стимулирует реабсорбцию Na⁺ и экскрецию K⁺; 6, 7, 8, 9 — торможение секреции ренина и альдостерона по механизму отрицательной обратной связи. Пунктирные линии — регуляция по принципу обратной связи.

толщины меди к диаметру просвета сосуда. Исследования, проведенные на больных ПГА, показали, что ремоделирование сосудов при ПГА более выражено, чем при АГ. Это обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием альдостерона. Благодаря тому, что дизайн ряда работ, посвященных ПГА, включал интраоперационную биопсию почки, на сегодняшний день довольно хорошо известны изменения в почках при ПГА. Большинство авторов отмечают наличие в почке неспецифических изменений, характерных для АГ (артериолосклеротический нефросклероз). Описывают специфические для ПГА изменения — «гипокалиемическую почку» (повреждение эпителия канальцев почки вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза, который приводит к межпочечному воспалению с иммунным компонентом и склерозу интерстиция). Надо отметить, что поражение почек при ПГА, а по сути — развитие вторичной нефрогенной АГ, рассматривается как одна из причин сохранения АГ после удаления АПА.

Основные клинические проявления ПГА

Синдром АГ — единственный практически постоянный синдром, и его частота составляет от 75 до 98%. Артериальная гипертензия при ПГА носит весьма разнообразный характер — от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов (А. П. Калинин, 2000; П. С. Ветшев, О. С. Шкроб и соавт., 2001). Описаны также случаи ПГА, протекающие с нормальным артериальным давлением (АД) (П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов, Н. А. Соловьева и др., 2002). Считается, что чем выше концентрация альдостерона плазмы (КАП), тем выше значения АД, тем более злокачественное течение имеет АГ (А. Ganguly, 1998). Артериальная гипертензия может носить как кризовый характер (до 50%), так и постоянную форму. Известно, что особенности суточного профиля АГ играют важную роль в оценке тяжести ее течения и прогноза. Недоста-

точное ночное снижение АД, как правило, сочетается с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Опубликовано незначительное количество работ, посвященных результатам суточного мониторинга АД у больных ПГА, причем в большинстве работ число наблюдений не превышает 10–15 (В. И. Подзолков, А. В. Родионов, 2004). Результаты этих исследований во многом противоречивы. Большинство исследователей сходятся во мнении, что циркадные ритмы у больных ПГА и эссенциальной АГ достоверно не различаются. В то же время Н. М. Чихладзе (2001) при анализе суточного профиля АД у больных ПГА отмечает повышенную вариабельность АД и изменение суточного ритма АД у 50% больных. Следует отметить, что ни в одной работе не анализировали отдельно характер суточного ритма АД у больных АПА и ИГА, что, вероятнее всего, обусловлено малым числом наблюдений.

Также клиническим проявлением ПГА являются интенсивные головные боли, и как результат повышения АД, и как результат гипергидратации головного мозга.

Синдром нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости является проявлением гипокалиемии. При этом развиваются мышечная слабость, утомляемость. Возможны судороги в мышцах, в тяжёлых случаях — парезы и миоплегии. Степень выраженности мышечной слабости различна — от умеренной усталости и быстрой утомляемости до псевдопаралитических состояний. Мышечная слабость может быть распространённой либо охватывает какую-либо группу мышц, чаще нижних конечностей. Самым тяжёлым проявлением гипокалиемической и нейротрофической миопатии является рабдомиолиз.

Гипокалиемический метаболический алкалоз при ПГА может проявляться парестезиями и иногда титанией.

Полиурический синдром обусловлен изменениями функции почечных канальцев в условиях гипокалиемии (см. выше). В результате развивается полиурия, никтурия, изогипостенурия.

Чувство жажды и полидипсия возникают параллельно (патогенетические ме-

ханизмы их формирования представлены выше).

Психоэмоциональные нарушения в виде астенического и тревожно-депрессивного могут формироваться в результате хронического водно-электролитного дисбаланса.

Нарушение толерантности к глюкозе может иметь место у пациентов с ПГА как следствие нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в условиях гипокалиемии.

Периферические отёки при ПГА при отсутствии хронической сердечной недостаточности, как правило, не наблюдаются благодаря феномену минералокортикоидного ускользания

Указанные симптомы могут иметь непостоянный, преходящий характер. У некоторых пациентов наблюдается малосимптомное течение заболевания. Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ. Другие синдромы встречаются значительно реже, и большинство исследователей сходятся во мнении, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования (W. F. Young, 2004).

Диагностика ПГА

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ПГА (An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008), целесообразно проведение диагностики ПГА в следующих ситуациях:

1. Артериальная гипертензия I стадии по классификации Joint National Commission ($> 160-179/100-109$ мм рт. ст.); АГ II стадии ($> 180/110$ мм рт. ст.) (см. табл. 1).

2. Артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии.

3. Сочетание АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии.

4. Сочетание АГ и инциденталомы надпочечников.

5. Сочетание гипертензии и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития АГ или острых cerebrovasкулярных нарушений в возрасте до 40 лет.

6. Родственники первой степени пациентов с ПГА, имеющие АГ.

Диагностика ПГА состоит из нескольких этапов: первый — проведение скрининга в указанных группах с высоким риском ПГА; второй — проведение подтверждающих ПГА тестов; третий — диагностика формы ПГА.

В настоящее время альдостерон-рениновое соотношение (АРС) — самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных тестов этого метода в Clinical Practice Guidelines предложены ряд правил определения АРС.

А. Подготовка к определению АРС:

1. Необходима коррекция гипокалиемии после измерения калия плазмы. Для исключения артефактов и завышения реального уровня калия забор крови должен отвечать следующим условиям: осуществляется шприцевым способом; избегать сжимания кулака; набирать кровь не ранее чем через 5 секунд после снятия жгута; сепарация плазмы не менее 30 минут после забора.

2. Больной не должен ограничивать потребление натрия.

3. Не менее чем за четыре недели отменить препараты, влияющие на показатель АРС (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид; диуретики; продукты из корня солодки).

4. Если результаты АРС на фоне приема вышеупомянутых средств не являются диагностическими, и если контроль АГ осуществляется препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (см. табл. 2), необходимо отменить, по крайней мере на две недели, другие лекарственные препараты, которые могут влиять на уровень АРС (β -адреноблокаторы, центральные α -адреномиметики (клонидин, α -метилдопа), НПВС; ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов).

5. При необходимости контроля АГ лечение проводится препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (табл. 2).

6. Необходимо иметь информацию о при-

еме оральных контрацептивов (ОК) и заместительной гормональной терапии, так как эстрогенсодержащие препараты могут понизить уровень прямой концентрации ренина (ПКР), что обусловит ложноположительный результат АРС. Нет необходимости отмены ОК, в такой ситуации целесообразно использовать уровень активности ренина плазмы (АРП), а не ПКР.

Б. Условия забора крови:

1. Забор в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 часов, после нахождения в сидячей позе около 5–15 минут.

2. Забор в соответствии с п. А.1, стаз и гемолиз требуют повторного забора.

3. Перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, так как холодовой режим увеличивает АРП), после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке.

В. Факторы, влияющие на интерпретацию результатов представлены в табл. 3.

Интерпретация результатов лабораторных исследований

Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностической величины АРС в отношении ПГА. В табл. 4 перечислены диагностические величины АРС при использовании в различных единицах исчисления уровня концентрации альдостерона, АРП и ПКР.

Подтверждение диагноза

В настоящий момент не существует чётких рекомендаций в отношении диагностического метода выбора (золотого стандарта) ПГА.

Из четырёх предлагаемых в литературе методов исследования (тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с физиологическим раствором, подавляющий тест в флудрокортизоном (кортинеффом), тест с каптоприлом) ни один не может быть предложен с достаточной достоверностью в качестве предпочтительного. Зна-

Т а б л и ц а 1

**Классификация артериальной гипертензии для взрослых (18 лет и старше)
по Joint National Commission (JNC)**

Стадия	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.	Распространённость ПГА
I	140–159	90–99	2%
II	160–179	100–109	8%
III	> 180	> 110	13%

Т а б л и ц а 2

**Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона
(An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008)**

Препарат	Класс	Доза
Верапамил пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90–120 мг два раза в день
Гидралазин (апрессин)	Вазодилататор	10–12,5 мг два раза в день с титрованием дозы до эффекта
Празозина гидрохлорид	Блокатор α_1 -адренорецепторов	0,5–1,0 мг два-три раза в день с титрованием дозы до эффекта
Доксазозина мезилат	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг в день с титрованием дозы до эффекта
Теразозина гидрохлорид	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг в день с титрованием дозы до эффекта

чительная вариабельность данных о чувствительности, специфичности и надежности (воспроизводимости) делает возможным выбор конкретного метода в зависимости от финансовых аспектов, комплаентности больного, особенностей лаборатории, предпочтений конкретных врачей (табл. 5).

Неотъемлемым этапом определения нозологической формы ПГА является **топическая диагностика**. Внедрение достижений научно-технического прогресса позволили за последние 20–25 лет кардинально изменить арсенал методов визуализации. На смену рентгенологическим (рентгенотомография в условиях ретропневмо-

Т а б л и ц а 3

Факторы, влияющие на ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты APC (An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008)

Фактор	Влияние на уровень альдостерона	Влияние на уровень ренина	Влияние на APC
Медикаменты			
β -блокаторы	↓	⇓	↑ (Л+)
Центральные α_2 -миметики	↓	⇓	↑ (Л+)
НПВС	↓	⇓	↑ (Л+)
Калийвыводящие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы АТ-рецепторов	↓	↑↑	↓ (Л-)
СА ²⁺ -блокаторы (группа дигидропиридинов)	→↓	↑	↓ (Л-)
Ингибиторы ренина	↓	↓↑	↑ (Л-) ↓ (Л+)
Уровень калия			
Гипокалиемия	↓	→↑	↓ (Л-)
Гиперкалиемия	↑	→↓	↑ (Л+)
Натриевая диета			
Ограничение	↑	↑↑	↓ (Л-)
Избыток	↓	⇓	↑ (Л+)
Пожилой возраст	↓	⇓	↑ (Л+)
Другие состояния			
ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

П р и м е ч а н и е. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АГ — артериальная гипертензия; APC — альдостерон-рениновое соотношение.

перитонеума) и радиоизотопным методам диагностики (сканирование надпочечников с 131 -йод-холестерином) пришли новые методы с высокой разрешающей способностью.

Первым этапом топической диагностики у больных с заболеваниями надпочечников должно быть проведение ультразвукового исследования (УЗИ) (полипозиционное

Т а б л и ц а 4

Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в зависимости от методики определения альдостерона, активности ренина плазмы, прямой концентрации ренина и единиц измерения (An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008)

Показатель	АРП, нг/мл/ч	АРП, пмоль/л/мин.	ПКР*, мЕд/л	ПКР*, нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30**	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750**	60	91	144
	1000	80	122	192

Примечание. * — определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в ПКР (мЕд/л) 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР — конверсионный коэффициент — 12. ** — наиболее распространенное диагностическое значение АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, при измерении уровня альдостерона в СИ) и 750, когда АРП измеряется в традиционных единицах, а альдостерон — в СИ.

Т а б л и ц а 5

Тесты, подтверждающие первичный гиперальдостеронизм (An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines, 2008)

Подтверждающий тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
1	2	3	4
Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия > 200 ммоль (\approx 6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-го дня теста.	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона < 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоковероятен при суточной экскреции альдостерона > 12 мг (> 33,3 нмоль), по данным клиники Мейно, и > 14 мг (38,8 нмоль) по данным Кливлендской клиники	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем. Радиоиммунологический метод (18-оксоглюкоронид альдостерона — неустойчивый к кислой среде метаболит). В настоящее время доступна наиболее предпочтительная HPLC-танDEMная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоглюкоронид альдостерона

Окончание на след. странице

1	2	3	4
Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8 ⁰⁰ –9 ³⁰) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 часа. Мониторинг АД, пульса во время теста	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона < 5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне > 10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии
Супрессивный тест с флудрокортизоном	Флудрокортизон 0,1 мг перорально каждые 6 часов в течении 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 часов под контролем K ⁺ 4 раза в день (целевое значение около 4,0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли для поддержания суточной натрийурии на уровень 3 ммоль на кг массы. На 4-й день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7 ⁰⁰ и 10 ⁰⁰	Повышение альдостерона на 4 день > 6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП < 1 нг/мл/ч и уровне кортизола не ниже чем при заборе в 7 утра (для исключения кортикотропина)	Некоторые центры выполняют тест амбулаторно (при условии, что пациенты способны часто контролировать уровень К), в других центрах тест проводится стационарно. По данным Брисбенской группы, диагностическим значением для ПГА является снижение концентрации альдостерона до 6 нг/дл в 10 ⁰⁰ на 4-й день. Считается самым чувствительным тестом в отношении ПГА; безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами; не зависит от влияния ренина на уровень альдостерона; необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина (требует опыта)
Тест с каптоприлом	Пациент получает 25–50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1–2 часа (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более чем на 30% от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА, в отличие от АПА, может отмечаться некоторое снижение альдостерона	Есть сообщения о существенном количестве ложноотрицательных и сомнительных результатов

УЗИ, УЗИ с цветным доплеровским картированием). К достоинствам УЗИ относят достаточно высокую чувствительность (до 96% при выявлении АПА и до 76% при диффузной гиперплазии) и низкую стоимость.

Обязательным диагностическим методом в настоящее время является компьютерная томография (КТ). Современные ме-

тоды КТ (спиральная КТ, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией, КТ с контрастированием) обладают высокой чувствительностью (97% при АПА, 78% при диффузной гиперплазии) и на дооперационном этапе помогают прогнозировать топографоанатомические взаимоотношения опухоли и окружающих тканей.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяє не тільки з високою чутливістю виявити патологічні зміни надпочечників (99% при АПА, 81% при дифузній гіперплазії), але й передбачити морфологічну структуру пухли (наприклад, відмінити пухоль кори надпочечника від феохромоцитомы).

Не можна не сказати й про значення ангіологічних технологій в виявленні й диференціальній діагностиці ПГА. Ангіографію застосовують з метою верифікації пухлевих уражень надпочечників, для в'яснення ступеня місцевого розповсюдження злоякісних новоутворень надпочечників, топическої діагностики об'ємних утворень сусідніх органів й диференціальній діагностиці їх з пухлями надпочечників, особливо при великих розмірах пухли. Найбільш точним методом оцінки функціональної активності надпочечників є флебографія з селективним (з центральної вени надпочечників) заборою крові для гормонального дослідження. Визначення концентрації гормонів в оттекаючій від надпочечників крові майже завжди дозволяє поставити точний діагноз (чутливість методу — 90%).

Якщо хворому показано оперативне лікування, то для підтвердження діагнозу ПГА рекомендується проведення порівняльного селективного венозного забору крові (ССВЗК) досвідченим спеціалістом.

Візуалізуючі методи не можуть надійно виявляти мікроаденоми або з впевненістю відмінити гормонально неактивні пухли від АПА, що робить ССВЗК найбільш точним методом диференціального діагнозу форм ПГА. Метод ССВЗК є дорогим й інвазивним. В зв'язі з цим необхідність його застосування обговорюється тільки для пацієнтів з доведеним діагнозом ПГА. Визначення АРС асоційовано з визначеним кількістю хибноположителних результатів, тому виконання підтверджуючих тестів є необхідним для виконання ССВЗК. ССВЗК — стандартний тест для диференціювання одностороннього ураження від двостороннього.

При нерезультативному ССВЗК і наявності односторонньої пухли надпочечника на КТ рекомендується використання маршевої проби. Цей тест оснований на тому, що рівень альдостерону при АПА не відповідає на постуральне (при переході від продовжителного перебування в горизонтальному положенні до вертикальному) стимулююче впливання рівня ангіотензину II, тоді як при ІГА рівень альдостерону чутливий до найменших змін рівня ангіотензину II. Недостатки методу пояснені тим фактом, що частина хворих з АПА чутливі до ангіотензину II, а у частини хворих з ІГА не відбувається зміни рівня альдостерону при постуральному тесті. Таким чином, тест має тільки допоміжне значення (при нерезультативному ССВЗК і наявності односторонньої пухли надпочечника на КТ).

Найбільш частими причинами діагностических помилок, які обумовлюють несвоєчасне розпізнавання хвороби, є: відсутність всієї кількості достаточних виражених типичних клініческих ознак основної хвороби й домінування АГ серед усіх наявних у хворого ознак; недостатня обережність лікаря в стосунку до ендокринних АГ і, як наслідок, виключення з кола діагностического пошуку цих захворювань; відносна успішність антигіпертензивної терапії, «уводяча» лікаря від пошуку можливих ендокринних причин АГ (В. І. Маколкін і співавт., 1999 г.). До цього слід додати невірну інтерпретацію результатів гормонального дослідження (оцінка абсолютних значень КАП і АРП, а не їх стосунку) й недостатнє використання комплексу сучасних лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Таким чином, адекватна оцінка клініческої картини й застосування сучасного комплексу діагностических засобів дозволяють своєчасно поставити діагноз ПГА й вибрати оптимальну тактику лікування.

Терапія первинного гіперальдостеронізму

Тактика лікування ПГА залежить від його нозологіческої форми.

Лечение альдостеронпродуцирующей аденомы. На сегодняшний день все исследователи единодушно сходятся во мнении, что при наличии АПА показано хирургическое лечение. Как правило, выполняют одностороннюю адреналэктомию с опухолью; используют открытые доступы (торакофрентомический, лапаротомический и люмботомический) или лапароскопические технологии.

Консервативная терапия больных с АПА приобретает значение в период предоперационной подготовки. На данный момент не существует единых общепринятых схем медикаментозного лечения. Не вызывает разногласий, что основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона (АМКР) спиронолактон, блокирующий минералокортикоидные рецепторы клеток канальцев нефрона. Предлагаемые дозы варьируют от 50–100 мг до 400–800 мг в сутки. Однако большинство авторов предлагают назначать спиронолактон в дозе 150–200 мг в сутки. Тем не менее, даже при использовании очень высоких доз препарата нередко не удается достичь уровня АД, при котором безопасно проводить хирургическое лечение. Кроме того, антиандрогенный эффект спиронолактона и его влияние на стероидогенез кортизола также ограничивают возможности этой терапии. В связи с этим возникает вопрос о назначении комбинированной антигипертензивной терапии. Предлагается использовать другие калийсберегающие диуретики (триамтерен, в том числе комбинацию триамтерена с гидрохлортиазидом, амилорид). Однако, с точки зрения общепринятых подходов к гипотензивной терапии, комбинация двух препаратов, обладающих сходными механизмами действия (в данном случае двух диуретиков), едва ли может быть оправдана.

Имеются результаты нескольких исследований по использованию антагонистов кальция (АК) (нифедипин, нитрендипин, амлодипин) при ПГА. Применение АК представляется патогенетически обоснованным, так как эти препараты прерывают поступление кальция в клетки и тем самым блокируют стимулирующее дей-

ствие ангиотензина II на синтез альдостерона.

В последние годы есть данные о клиническом применении эплеренона — нового селективного АМКР, который, в отличие от предшественников, не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта, в связи с чем число неблагоприятных эндокринных побочных эффектов у него меньше, чем у спиронолактона. Применяется в лечении эссенциальной АГ в США и Японии и для коррекции постинфарктной сердечной недостаточности в США и многих других странах. Активность эплеренона как АМКР составляет около 60 % от активности спиронолактона; преимущества препарата несколько омрачаются высокой стоимостью и временным дефицитом текущих клинических доказательных исследований его эффективности при ПГА. Для оптимального эффекта препарат назначается дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона.

Лечение идиопатического гиперальдостеронизма. Значительно больше вопросов и противоречий вызывает тактика лечения ИГА. С позиций классической эндокринологии неопухолевые формы ПГА, в том числе ИГА, лечат консервативно. Однако существуют данные о возможности хирургического лечения ИГА в отдельных случаях. Показаниями к односторонней адреналэктомии при ИГА считают резистентность АГ к комбинированной гипотензивной терапии высокими дозами препаратов при наличии признаков функционального доминирования одного из надпочечников (по данным селективного забора крови из надпочечниковых вен). В этих случаях полная нормализация АД наблюдается довольно редко (до 18 %), хотя АГ приобретает более доброкачественное течение и лучше поддается гипотензивной терапии.

Основная роль в лечении ИГА принадлежит все же консервативной терапии. Ключевым звеном патогенетической терапии ИГА является спиронолактон или новый селективный АМКР эплеренон.

Интерес вызывает применение при ИГА препаратов, оказывающих влияние на РАС:

ингибиторы АПФ (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР). Патогенетическое обоснование применения этих групп препаратов заключается в том, что ИГА — ангиотензин II-чувствительная форма ПГА, то есть даже при низкой АРП сохраняется функция РАС. Кроме того, в эксперименте показано высокое содержание АТ₁-рецепторов к ангиотензину II в ткани коры надпочечников.

Лечение глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма проводится глюкокортикоидами с целью частичной супрессии кортикотропина. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон или преднизолон), действующих длительнее гидрокортизона. В идеале осуществлять прием препарата ночью для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня кортикотропина. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение АРП и концентрации альдостерона. Рассматриваемое лечение не всегда нормализует АД, в этих на-

блюдениях назначают АМКР. В связи с тем, что при ГПГ лечению часто подвергаются дети, эффекты спиронолактона, связанные с задержкой роста и антиандрогенными эффектами, делают актуальным применение эплеренона.

Заключение

Проблема ПГА имеет важное социальное и медицинское значение. Это заболевание развивается, как правило, у молодых, трудоспособных людей. Немаловажно, что у части больных при своевременной диагностике и выборе оптимальной терапевтической тактики возможно полное излечение. Несмотря на совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования, медикаментозного и хирургического лечения, проблема диагностики и терапии ПГА сохраняет свою высокую актуальность. Успех лечения и прогноз у этих больных напрямую зависят от настороженности терапевтов, эндокринологов и кардиологов в отношении симптоматических АГ, от хороших знаний клинической картины, тактики обследования и подходов к терапии.