

Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма

Г.А.Мельниченко, Н.М.Платонова[✉], Д.Г.Бельцевич, М.Ю.Юкина, Н.В.Молашенко, Е.А.Трошина

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

[✉]doc-platonova@inbox.ru

В статье представлен Проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма (ПГА), в котором представлен современный алгоритм обследования пациентов с ПГА, рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и патогенетические подходы к лечению.

Ключевые слова: альдостерон, ренин, альдостерон-рениновое соотношение, альдостеронпродуцирующая аденома, гиперплазия надпочечников, селективный забор крови из надпочечниковых вен.

Для цитирования: Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 75–85.

Clinical guidelines synopsis

Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment

G.A.Melnichenko, N.M.Platonova[✉], D.G.Beltsevich, M.Yu.Yukina, N.V.Molashenko, E.A.Troshina

Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11

[✉]doc-platonova@inbox.ru

Abstract

The article presents the project of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism (PH) diagnosis and treatment, which provides the modern algorithm for examining patients with PH and also is considered the basic principles of laboratory, instrumental diagnosis and pathogenetic treatment approaches.

Key words: aldosterone, renin, aldosterone-renin ratio, aldosterone-producing adenoma, adrenal hyperplasia, selective suprarenal venous sampling.

For citation: Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. et al. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 75–85.

Предисловие

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии (АГ). При ПГА увеличивается риск осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней: миокарда, почек, сосудов [1]. Риск внезапной сердечной смертности у пациентов с ПГА увеличивается в 10–12 раз.

ПГА – мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии, кардиологии и нефрологии. Клинические рекомендации по АГ в настоящее время разрабатываются кардиологами, в лучшем случае совместно с нефрологами и клиническими фармацевтами. Специалистов эндокринологического профиля редко привлекают к участию в рабочей группе по данной нозологии. Это обстоятельство было отмечено на недавнем съезде Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension – ESH) [2]. На сегодняшний день в Российской Федерации помощь пациентам с ПГА, на который приходится 5–10% случаев всех АГ, находится на недостаточном уровне, что отчасти определяется плохим взаимодействием специалистов, в частности кардиологов и эндокринологов.

В 2016 г. вышли обновленные рекомендации Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ПГА [3, 4]. В рекомендациях систематизированы подходы к диагностике и лечению ПГА. На первый план вышла концепция расширения скрининга ПГА среди пациентов с АГ с использованием оценки альдостерон/ренинового соотношения (АРС) и функциональных тестов, определения показаний для проведения селективного забора крови из вен надпочечников для дифференциальной диагностики форм ПГА и определения тактики лечения.

В этой статье нам хотелось представить и обсудить проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению ПГА.

Уровни доказательности и классы, на которых базируется каждая рекомендация, оценивались определенным образом (табл. 1).

Введение

ПГА – это совокупность нарушений, при которых производство альдостерона значительно повышено, относительно автономно от основных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы и не подавляется нагрузкой натрием.

Таблица 1. Уровни доказательности и классы рекомендаций		
Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого числа пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов	
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим числом пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные	
Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия 1-й линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия 2-й линии; либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске	Нет возражений против данного метода/терапии, или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, или убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Повышение уровня альдостерона является причиной сердечно-сосудистых расстройств (в первую очередь АГ), задержки натрия, супрессии плазменного ренина и увеличения экскреции калия, которая может привести к гипокалиемии. ПГА также известен как синдром Конна, названный в честь исследователя, который впервые описал заболевание, его распространенность и лечение [5–7].

Среди причин ПГА выделяют:

- альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА, синдром Конна);
- односторонняя или двусторонняя надпочечниковая гиперплазия;
- в редких случаях: наследственно обусловленный ПГА (семейный ПГА 1-го типа – сПГА-1 [глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм], семейный ПГА 2-го типа – сПГА-2, семейный ПГА 3-го типа – сПГА-3, множественная эндокринная неоплазия 1-го типа – МЭН 1), адренкортикальный рак.

1. Эпидемиология ПГА

Ранее распространенность ПГА оценивалась как менее 1% пациентов со среднетяжелой АГ и предполагалось, что гипокалиемия является непременным условием для постановки диагноза [8–14].

Последние исследования продемонстрировали, что ПГА встречается у 5–10% пациентов с АГ [15–23]. Доказано, что только у 9–37% пациентов с ПГА имеется гипокалиемия [20, 24]. В самом крупном исследовании итальянских авторов только у 1/2 пациентов с АПА и у 17% пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) уровень калия в анализе крови был менее 3,5 ммоль/л [24]. Таким образом, наличие гипокалиемии имеет низкую чувствительность и низкую положительную прогнозирующую ценность для диагностики ПГА.

2. Клиническое значение ПГА

У пациентов с ПГА высока частота сердечно-сосудистых поражений и смертности в сравнении с рандомизирован-

ными по возрасту и полу больными с аналогичной степенью повышения артериального давления (АД) при эссенциальной АГ [25, 26].

Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от своевременной постановки диагноза, правильного выбора диагностических методов и проведения адекватного лечения.

Кроме того, разработка индивидуальных подходов к лечению данных пациентов в значительной мере улучшает исходы заболевания. Лечение ПГА как антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР), так и хирургическим методом (лапароскопическая односторонняя адреналэктомия) нивелирует гипокалиемию, снижает АД, сокращает количество используемых в лечении гипотензивных препаратов, улучшает параметры кардиальной и почечной функции. В настоящее время большинством экспертов для пациентов с односторонним ПГА в качестве метода выбора предлагается односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Однако все еще продолжаются дебаты ученых по преимуществам медикаментозного лечения над адреналэктомией относительно прогноза заболевания [27–29].

3. Диагностика и дифференциальная диагностика ПГА

Диагностика ПГА проводится с использованием лабораторных и инструментальных методов обследования. Однако при первичном обращении пациента с АГ важно выделять группу риска по ПГА. В эту группу классически входят пациенты (особенно молодого возраста) с АГ и гипокалиемией, со снижением функционального состояния почек, семейной формой АГ, АГ, рефрактерной к лечению, а также пациенты, среди жалоб которых помимо АГ присутствуют мышечная слабость и парестезии.

3.1. Рекомендовано проведение диагностики ПГА у следующих групп пациентов (2А):

- со стабильно повышенным АД >150 мм рт. ст. (для систолического) и/или 100 мм рт. ст. (для диастолического), зафиксированным трижды в разные дни;

Таблица 2. Измерение АРС: методические рекомендации	
<i>Подготовка</i>	
1.	Предварительное измерение уровня калия в крови. При гипокалиемии необходима коррекция, целевой уровень – 4 ммоль/л
2.	Больной не должен ограничивать потребление натрия
3.	Отменить средства, значимо влияющие на показатели АРС, не менее чем за 4 нед: • диуретики, в том числе спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид • продукты из лакрицы
4.	Если результаты АРС после прекращения приема вышеупомянутых средств не являются диагностическими и если контроль АГ может осуществляться препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (табл. 4), необходимо отменить по крайней мере на 2 нед другие лекарства, которые могут влиять на уровень АРС (табл. 3)
<i>Условия забора крови</i>	
1.	Забор в утренние часы после пребывания пациента в вертикальном положении (можно сидеть, стоять, ходить) не менее 2 ч. Непосредственно перед забором крови необходимо сидеть в течение 5–15 мин
2.	Условия забора крови на альдостерон, АРП/ПКР и калий: • осуществляется медленно шприцевым способом (вакутейнером нежелательно – риск повышения калия) • избегать сжимания кулака • забор крови не ранее, чем через 5 с после снятия жгута • сепарация плазмы не позднее 30 мин после забора • перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре, а не на льду, так как холод увеличивает АРП • после центрифугирования при необходимости ожидания постановки в работу плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке • стаз и гемолиз требуют повторного забора

Таблица 3. Факторы, влияющие на результат АРС			
Условия	Альдостерон	АРП и/или ПКР	АРС
<i>Медикаменты</i>			
β-Адреноблокаторы	↓	↓↓	↑
Центральные α-адреномиметики	↓	↓↓	↑
Нестероидные противовоспалительные препараты	↓	↓↓	↑
Калийтеряющие диуретики	↑→	↑↑	↓
Калийсберегающие диуретики	↑	↑↑	↓
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↓	↑↑	↓
Блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа	↓	↑↑	↓
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины)	↓→	↑	↓
Ингибиторы ренина	↓	↓ (АРП) ↑ (ПКР)	↑ (АРП) ↓ (ПКР)
Эстрогенсодержащие препараты	→	→ (АРП) ↓ (ПКР)	→ (АРП) ↑ (ПКР)
<i>Калий</i>			
Гипокалиемия	↓	↑→	↓
Гиперкалиемия	↑	↓→	↑
<i>Ограничение соли</i>			
Есть	↑	↑↑	↓
Нет	↓	↓↓	↑
<i>Другое</i>			
Возраст старше 65 лет	↓	↓↓	↑
Пременопауза ¹	↑→	→ (АРП) ↓ (ПКР)	→ (АРП) ↑ (ПКР)
ХПН	→	↓	↑
Псевдогиперальдостеронизм 2-го типа ²	→	↓	↑
Беременность	↑	↑↑	↓
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓

¹Пременопауза – по предварительным данным, в этот период уровень ренина плазмы во все фазы менструального цикла ниже, чем у мужчин, а уровень альдостерона такой же. Ложноположительное АРС в таком случае может определяться, если исследуется ренин (ПКР), а не АРП. В лютеиновую фазу менструального цикла уровень альдостерона повышается в большей степени, чем в пролиферативную фазу и при менструации. Таким образом, скрининг женщин из группы риска желательнее проводить в фолликулярную фазу менструального цикла; ²псевдогиперальдостеронизм 2-го типа – наследственный синдром с АГ, гиперкалиемией и нормальной скоростью клубочковой фильтрации.

- с АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.), устойчивой к 3 гипотензивным препаратам, включая мочегонное средство, или подающейся лечению (АД < 140/90 мм рт. ст.) на 4 или более гипотензивных препаратах;
- с АГ и гипокалиемией, в том числе спровоцированной приемом диуретиков;

- с АГ и инциденталомой надпочечника;
- с АГ и отягощенным семейным анамнезом по наличию АГ или инсульта в молодом возрасте (< 40 лет);
- с АГ и наличием ПГА у члена семьи 1-й степени родства;
- с АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.) и ночным апноэ (ЗС).

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90–120 мг 2 раза в день	Используется отдельно или в комбинации с другими препаратами из этой таблицы
Гидралазин	Вазодилататор	10–12,5 мг 2 раза в день с титрованием дозы до эффективной	Назначается после верапамила как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тахикардия, повышенное потоотделение)
Доксазозин	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг 1 раз в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!
Теразозин	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг 1 раз в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!

Скрининг в группах пациентов с высокой распространенностью ПГА значительно снижает риск «пропущенных» случаев заболевания. Выявление данной категории больных позволяет своевременно провести эффективное удаление гормонально-активной опухоли или оптимизировать контроль АД при специфическом медикаментозном лечении [27, 31, 32]. Доказано влияние снижения уровня альдостерона на эффективность контроля АД, уменьшение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

3.2. В качестве первичного теста диагностики ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение АРС (2А)

3.3. При сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) – диагноз ПГА считается установленным без проведения дальнейшего подтверждения тестирования (4С)

АРС в настоящее время – самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. Несмотря на выявленные недостатки исследований диагностической ценности АРС (главным образом из-за неадекватного дизайна исследований по этой проблеме) [3, 4], многочисленные работы подтверждают диагностическое превосходство АРС в сравнении с отдельно применяемыми методами определения уровня калия или альдостерона (у обоих показателей низкая чувствительность), ренина (низкая специфичность) [3, 4, 33, 34].

Определение АРС производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не менее 2 ч, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–15 мин (табл. 2). При определении АРС, как и при других биохимических тестах, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты [35]. Влияние лекарств и лабораторных условий на АРС отражено в табл. 3. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. АМР желательно отменить на 4 нед, а другие препараты, влияющие на АРС, – на 2 нед. Наиболее предпочтительно определять АРС на фоне приема недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамил) или блокаторов α -адренорецепторов (доксазозин); табл. 4.

Отмена всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств (см. табл. 3) возможна у пациентов с умеренной гипертензией, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих случаях рекомендовано определение АРС на фоне приема препаратов с минимальным влиянием на АРС (верапамил, доксазозин). При тяжелом течении заболевания, когда отмена АМР и других антигипертензивных препаратов, влияющих на уровень альдостерона и ренина, невозможна, определение АРС проводят на фоне их приема, но результат интерпретируют с учетом влияния принимаемых препаратов.

Таблица 5. Диагностическое значение АРС в зависимости от единицы измерения

	АРП, нг/мл/ч	ПКР, мЕд/л
Альдостерон, нг/дл	30	3,5
Альдостерон, пг/мл	300	35
Альдостерон, пмоль/л	750	100

тируют с учетом влияния принимаемых препаратов. При получении повышенного уровня АРС у пациентов с тяжелыми соматическими сопутствующими осложнениями длительной АГ, у которых риск неблагоприятных последствий после проведения оперативного вмешательства крайне высок, решение принимается в пользу медикаментозной терапии.

Несмотря на развитие новых методик, предпочтительным является иммунометрический метод для определения активности ренина плазмы (АРП) или прямой концентрации ренина (ПКР). Поскольку показатель АРС математически значительно зависит от уровня АРП (или ПКР) [36–38], определение АРП (или ПКР) должно быть достаточно чувствительным, особенно при измерении уровня активности на малых величинах – 0,2–0,3 нг/мл/ч (ПКР – 2 мЕд/л).

Существуют значительные различия в оценке уровня альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Уровень альдостерона 1 нг/дл соответствует 27,7 пмоль/л в СИ (международная система единиц). Для иммунометрических методов уровень АРП в количестве 1 нг/мл/ч соответствует ПКР приблизительно 8,2 мЕд/л. Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностической величины (cut-off) АРС в отношении ПГА [16, 18–20, 39, 40].

В табл. 5 перечислены диагностические уровни АРС, используя различные единицы измерения для альдостерона, АРП и ПКР.

С целью более точной диагностики ПГА проводят нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или супрессию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Применение подтверждающего теста с высокой степенью эффективности уменьшает количество ложноположительных результатов по уровню АРС и является вторым этапом диагностики ПГА.

4. Подтверждающие тесты

4.1. У пациентов с положительным АРС до проведения дифференциального диагноза форм ПГА рекомендовано проведение подтверждающего ПГА теста, одного или более (3А)

4.2. При сочетании спонтанной гипокалиемии, уровня альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) и неопределяемого уровня ренина (или его активности) – ПГА

Таблица 6. Подтверждающие тесты		
Тест	Интерпретация	Особенности
<i>1. Тест с натриевой нагрузкой</i>		
Увеличить потребление натрия более 200 ммоль (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 высоковероятен при повышении суточной экскреции альдостерона более 12 мг (>33,3 ммоль). ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 ммоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена)	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии, тяжелой гипокалиемии. Актуален только при исследовании альдостерона мочи с помощью ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией. При ХПН возможно ложноотрицательное значение
<i>2. ТФР</i>		
Пациент должен находиться в горизонтальном положении минимум за 1 ч до начала утренней (8.00–9.30) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% раствора NaCl. Определяются ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке (оценка валидности теста) и через 4 ч. В модифицированном варианте пациенты находятся в положении сидя за 30 мин до и во время инфузии	ПГА высоковероятен при альдостероне более 280 пмоль/л (>10 нг/дл). ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона менее 140 пмоль/л (<5 нг/дл). При тесте в положении сидя ПГА высоковероятен при альдостероне более 170 пмоль/л (>6 нг/мл). При условии, что концентрация кортизола плазмы ниже, чем исходное, что исключает влияние АКТГ	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии
<i>3. Тест с флудрокортизоном</i>		
0,1 мг перорально каждые 6 ч 4 дня; прием препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем К ⁺ 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 уровне 3 ммоль/кг массы тела. На 4-й день определяют утренний альдостерон и АРП в 10.00 в сидячем положении и кортизол в 7.00 и 10.00	При ПГА: на 4-й день в 10.00 альдостерон более 170 пмоль/л, АРП менее 1 нг/мл/ч, уровень кортизола не ниже, чем при заборе в 7.00 (для исключения влияния АКТГ)	Некоторыми исследователями считается самым чувствительным тестом. Более безопасный в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами. Требуется госпитализация на несколько дней. Трудоёмкий
<i>4. Тест с каптоприлом</i>		
25–50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через 1 ч после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1–2 ч (все это время пациент сидит)	В норме – снижение уровня 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 результатах
Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.		

предлагается считать установленным без проведения дальнейшей подтверждающей диагностики (4С)

При получении положительного результата АРС необходимо выполнение одного из подтверждающих тестов: тест с пероральной натриевой нагрузкой, нагрузочный тест с физиологическим раствором (ТФР), подавляющий тест с флудрокортизоном (кортинэффом) и тест с каптоприлом.

В настоящее время эксперты не могут определиться в отношении диагностического метода выбора («золотого стандарта») ПГА. Результаты тестов оцениваются, как правило, ретроспективно на небольших группах пациентов с изначально повышенной вероятностью ПГА по результатам предшествующих тестов [41].

Выбор подтверждающей пробы обычно определяется ее стоимостью, комплаентностью пациента, количеством заборов крови и местными экспертными предпочтениями. Все 4 стандартные пробы подробно описаны в табл. 6.

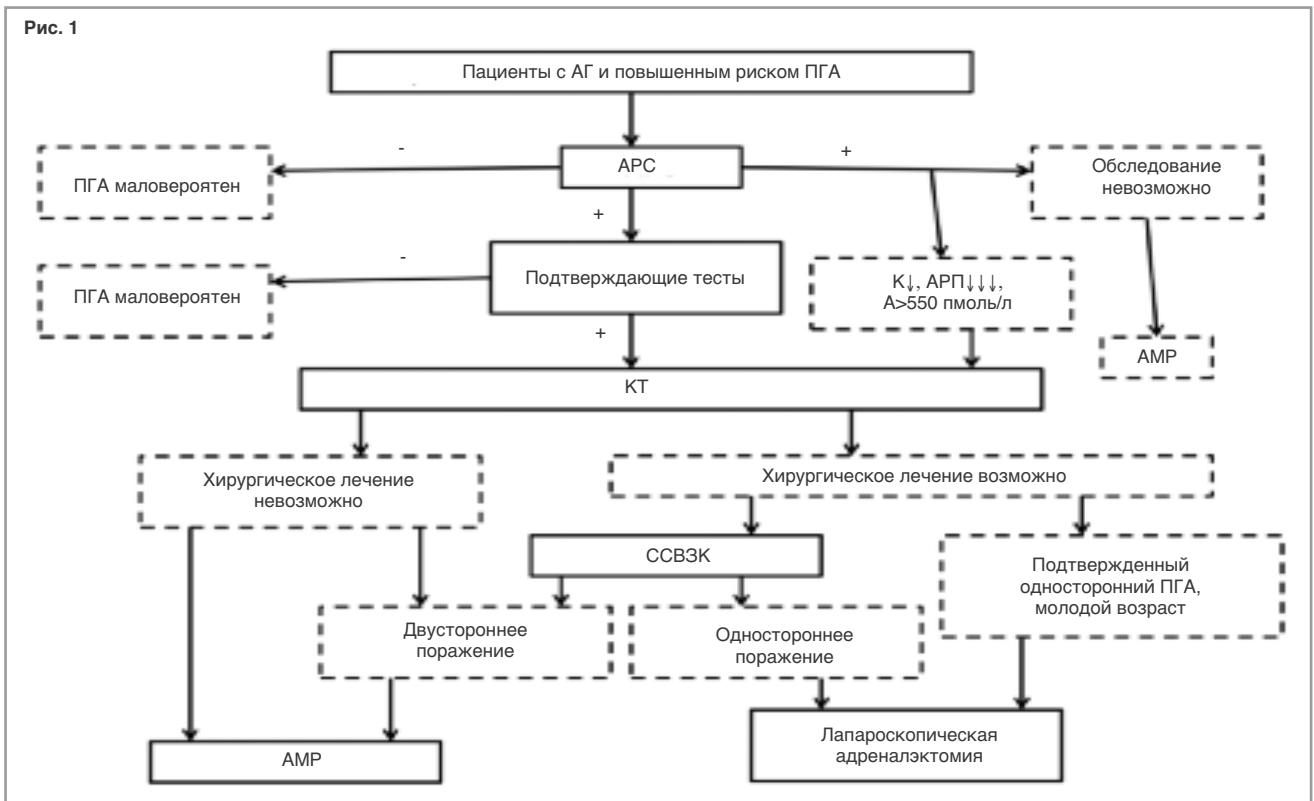
Экспертная группа разработчиков данного проекта рекомендует в качестве наиболее простого подтверждающего теста с высокой специфичностью, относительной безопасностью и удобством выполнения – ТФР: инфузия 2 л 0,9% раствора NaCl в течение 4 ч с определением адекватности супрессии постинфузионного уровня альдостерона, в норме менее 5 нг/дл (140 пмоль/л).

5. Определение варианта ПГА

5.1. Всем пациентам с ПГА необходимо проводить компьютерную томографию (КТ) надпочечников с целью определения варианта ПГА и исключения адренокортикального рака (2А); рис. 1

Для определения тактики лечения пациентов с ПГА широко используется КТ надпочечников, по результатам которого может выявляться «норма», односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макро- или микроаденомы (или комбинация). Для проведения дифференцировки форм ПГА полученные результаты должны быть проанализированы в комплексе со сравнительным селективным забором крови из вен надпочечников (ССВЗК) и, если нужно, со вспомогательными тестами. На КТ АПА может определяться в виде небольших гиподенсных объемных образований (обычно не более 2–3 см в диаметре). При ИГА надпочечники могут визуализироваться как неизменными, так и с узловыми образованиями. На КТ адренокортикальный рак с гиперпродукцией альдостерона почти всегда более 4 см в диаметре, и в большинстве случаев являются подозрительные в отношении злокачественного характера опухоли признаки (высокая плотность, задержка на фазе вымывания) [42, 43]. Большие доброкачественные односторонние образования могут представлять собой альдостерон- и кортизолсекретирующую аденому. В случае если данный факт подтверждается на фоне теста с дексаметазоном, большинство специалистов рекомендуют проведение оперативного лечения (односторонняя адреналэктомия) без проведения ССВЗК. В послеоперационном периоде таким пациентам требуется заместительная терапия гидрокортизоном.

КТ имеет ряд ограничений. Небольшие альдостеромы могут быть интерпретированы как гиперплазия, особенно при двустороннем или множественном характере узлового



поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые аденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии – диагностическая ошибка в этом случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. Односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для возрастных пациентов старше 40 лет и при КТ не отличаются от АПА. Односторонняя гиперплазия надпочечников (ОГН) может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или визуализироваться как нормальный надпочечник [42–44].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не обладает преимуществом перед КТ в оценке форм ПГА, при этом имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

5.2. Если для терапии ПГА рассматривается хирургическое лечение (нет противопоказаний и отказа пациента), то для подтверждения односторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано проведение ССВЗК в рамках учреждения, имеющего опыт проведения и оценки результатов данного исследования (2А) Пациентам моложе 35 лет с гипокалиемией (без приема диуретиков), лабораторно подтвержденным ПГА и односторонней аденомой надпочечника по данным КТ показана односторонняя адреналэктомия без проведения ССВЗК (4С)

Латерализация источника гиперпродукции альдостерона очень важна для выбора адекватного метода лечения при ПГА. Односторонняя адреналэктомия при АПА или ОГН приводит к нормализации уровня калия и улучшению течения АГ у всех больных и полному излечению от АГ от 30 до 60% пациентов [27, 45, 46]. При двустороннем поражении надпочечников при ИГА и сПГА-1 как односторонняя, так и двусторонняя адреналэктомия редко улучшает течение АГ [47–49], в таких случаях терапией выбора является лечение АМР или глюкокортикоидами (при сПГА-1). При одностороннем поражении надпочечника при ПГА можно рассматривать возможность медикаментозной терапии, если пациент отказывается от оперативного лечения или имеет противопоказания к нему.

Визуализирующие методы не могут надежно выявлять микроаденомы или отличать гормонально-неактивные опухоли от АПА [50], что делает ССВЗК наиболее точным методом дифференциального диагноза форм ПГА. Метод ССВЗК является инвазивным и недешевым. В связи с этим необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА и возможностью проведения оперативного лечения. Чувствительность и специфичность ССВЗК при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона – 95 и 100%, а КТ – 78 и 75% соответственно [44, 50]. Важно понимать, что, используя для определения формы ПГА только данные КТ, по результатам которого выявлено одностороннее образование надпочечника, без проведения ССВЗК, исключающего двусторонний характер гиперсекреции альдостерона, можно ошибочно направить больного на оперативное лечение и не добиться никакого терапевтического эффекта.

ССВЗК – это «золотой стандарт» диагностики для уточнения одностороннего (АПА или ОГН) или двустороннего характера секреции альдостерона (ИГА) у больных с ПГА [50]. Исследование не требует отмены АМР. ССВЗК достаточно сложное исследование, особенно с точки зрения успешного канюлирования правой надпочечниковой вены (которая меньше, чем левая, и обычно впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а не в почечную вену). Успешность проведения ССВЗК во многом зависит от опыта сосудистого хирурга [51, 52].

Срочное измерение концентраций кортизола в ходе исследования значительно улучшает информацию о точности размещения катетера [53–58].

Некоторые центры выполняют ССВЗК всем пациентам, у которых диагностирован ПГА [55]. Однако большинство исследователей считают, что больным моложе 35 лет с гипокалиемией (без приема диуретиков) и односторонним образованием надпочечника (по данным КТ) при показателях альдостерона плазмы более 20 нг/дл (550 пмоль/л) необходимо рекомендовать одностороннюю адреналэктомию без проведения ССВЗК [50, 59, 60] (см. рис. 1).

В центрах с опытными сосудистыми хирургами при проведении ССВЗК уровень осложнений составляет 2,5% и ниже [50, 61]. Риск кровотечения может быть минимизи-

рван использованием небольшого количества контраста, достаточного, чтобы оценить положение наконечника катетера без проведения венографии надпочечников [62]. У пациентов с риском тромбоза целесообразно до и после процедуры применять гепарин.

Преимущество проведения ССВЗК – уточнение варианта ПГА и относительно низкая стоимость в сравнении с потенциальными осложнениями хирургического вмешательства.

Существует три протокола для ССВЗК:

- нестимулируемый забор крови;
- нестимулируемый забор крови в комбинации с косинтропин/кортикотропинстимулированным забором крови (болюсное введение);
- кортикотропинстимулированный забор крови при непрерывной капельной инфузии.

С учетом отсутствия в России препаратов адренокортикопного гормона (АКТГ) короткого действия единственно возможным протоколом проведения данной процедуры является нестимулированный забор крови, поэтому в дальнейшем расчет коэффициента селективности и градиента латерализации в ходе ССВЗК будет представлен с акцентом на эту методику.

Надпочечниковые вены катетерируются через бедренную вену. Положение наконечника катетера проверяется аккуратным введением минимального количества неионизируемого контраста. Селективный забор крови слева производится в точке соединения нижней диафрагмальной и левой надпочечниковой вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены связаны с тем, что она очень короткая и впадает в нижнюю полую вену под острым углом.

Методика проведения ССВЗК предполагает двухэтапность. На первом этапе оценивают селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови (кубитальная или нижняя полая вена). Коэффициент селективности, т.е. соотношение концентрации кортизола между надпочечниковыми венами и нижней полую вену, составляет не менее чем 3:1 [62].

Различие между уровнем кортизола и, как следствие, альдостерона с обеих сторон должно корректироваться в соответствии с эффектом разведения их концентрации за счет нижней диафрагмальной вены слева и/или турбулентного тока крови в нижней полую вену справа. В таких случаях применяется термин «уровень альдостерона, скорректированный по уровню кортизола» или «кортизолкорректированный альдостерон». При получении достоверного коэффициента селективности на втором этапе определяют градиент латерализации, т.е. соотношение концентрации альдостерона на доминантной стороне (стороне с преобладающей продукцией альдостерона) к недоминантной стороне с обязательным учетом эффекта разведения слева (рис. 2).

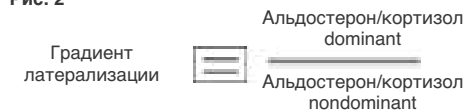
Градиент латерализации более 2 указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат менее 2 свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников [63, 64].

При отсутствии результата после проведения ССВЗК, связанного с неадекватным положением катетера, сомнительным латерализующим градиентом, клиницист может:

1. Повторить ССВЗК.
2. Проводить лечение АМР.
3. Предпринять одностороннюю адреналэктомию, основываясь на результатах других исследований (например, КТ).

Использование ССВЗК в дифференциальном диагнозе форм ПГА эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ, при относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

Рис. 2



5.3. Всем пациентам с манифестацией ПГА в возрасте до 20 лет с отягощенным семейным анамнезом по наличию ПГА или инсультов у родственников в молодом возрасте (<40 лет), рекомендовано генетическое тестирование на предмет исключения сПГА-1 (ЗВ)

У детей с ПГА рекомендовано исследование мутации KCNJ5 с целью исключения сПГА-3 (АС)

сПГА-1 (синоним – глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм) – наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается в 1% случаев ПГА [65, 66]. Заболевание обусловлено мутацией, в результате которой из двух генов *CYP11B1* и *CYP11B2*, кодирующих соответственно 11-β-гидроксилазу и альдостеронсинтетазу, образуется химерный ген *CYP11B1/CYP11B2*. Продукт этого гена принимает участие в синтезе альдостерона, но активность гена контролируется АКТГ, а не ренин-ангиотензиновой системой. В результате мутации альдостерон начинает продуцироваться в пучковой зоне коры надпочечников, где в норме синтезируются только глюкокортикоиды.

Клинически это пациенты с ранней семейной тяжелой гипертензией (дети, подростки, молодые люди), в крови – высокий уровень альдостерона (калий может быть в норме), без лечения у больных часто развиваются нарушения мозгового кровообращения [67]. Больным проводится пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами.

Окончательный диагноз устанавливается с помощью выявления химерного гена *CYP11B1/CYP11B2* с помощью полимеразной цепной реакции или Саузерн-блоттинга. Своевременное назначение глюкокортикоидов, снижающих содержание АКТГ, при ранней диагностике мутантного гена позволяет предотвратить развитие тяжелой формы АГ [68, 69].

Генетическое тестирование полностью заменило исследование 18-окси- и гидроксикортизола в моче, а также пробу с дексаметазоном, у которых относительно высокая степень погрешности [70].

сПГА-2 – наследуется по аутосомно-доминантному типу и генетически гетерогенен [71]. В отличие от сПГА-1 уровень альдостерона при сПГА-2 не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном и генетическое тестирование мутации сПГА-1 – отрицательно. Семьи с сПГА-2 могут иметь АПА, ИГА и быть клинически неотличимыми от пациентов с очевидным спорадическим ПГА. Распространенность среди пациентов с ПГА составляет не менее 7% [30].

сПГА-3 – впервые был описан в семье с гипокалиемией, тяжелой АГ в раннем детском возрасте, устойчивой к гипотензивной терапии, что потребовало двусторонней адреналэктомии [73]. Причина сПГА-3 – мутация в гене калиевого канала Kir 3.4 *KCNJ5* (калиевый канал, подсемейство J). При мутациях, приводящих к нарушению работы ионных каналов, происходит ингибирование калиевых и натрий-калиевых каналов, что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличению концентрации внутриклеточного кальция и усилению биосинтеза альдостерона [74].

Описано 5 семей с сПГА-3. В первом исследовании 4 семей у 9 из 10 пациентов заболевание диагностировано до 6-летнего возраста и у половины была проведена двусторонняя адреналэктомию в связи с неконтролируемым ПГА [75]. В 5-й семье описан достаточно мягкий (средней тяжести) фенотип сПГА-3 с манифестацией АГ в 18 лет, которая хорошо поддавалась коррекции тремя гипотензивными препаратами, включая низкую дозу спиронолактона [66].

АПА может быть одним из компонентов синдрома МЭН-1 (синдром Вермера), тип наследования аутосомно-доминантный, включает следующие компоненты: первичный гиперпаратиреоз (90%), обусловленный образованием или гиперплазией околощитовидных желез, образования аденогипофиза (40%, гормонально-неактивные и гормонально-активные: пролактинома, опухоли, продуцирующие соматотропный гормон, АКТГ), образования поджелудочной железы или опухоли из клеток APUD-системы (инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, випомы), образования надпочечников (до 40%), злокачественные и доброкачественные образования щитовидной железы (20%, кроме медуллярного рака), редко образования других органов и систем (злокачественные образования легких, липомы, полипы желудка, шванномы, опухоли яичек).

6. Лечение ПГА.

6.1. Методом выбора в лечении подтипов ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона (АПА и ОГН) является лапароскопическая адrenaлэктомия (2А) При высоком риске операции или отказе пациента от операции рекомендовано лечение АМР (2А)

6.2. При положительном АРС, если имеются противопоказания или пациент отказывается от дальнейших необходимых исследований, показано лечение АМР (3В)

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника нивелирует гипокалиемию и улучшает течение АГ почти у 100% пациентов с односторонними вариантами ПГА [76–79]. Полное излечение АГ (АД < 140/90 мм рт. ст. без антигипертензивной терапии) отмечается примерно у 50% (от 35 до 80%) пациентов с АПА [76, 27], а у 56–77% после операции сохраняется АГ (АД < 160/95 мм рт. ст.) [80, 81].

В ряде исследований продемонстрировано уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, нормализация диастолической функции [27], нивелирование альбуминурии через 1 год после адrenaлэктомии [82, 83], что значительно улучшает качество жизни пациентов [84].

Сохранение АГ после хирургического лечения наблюдается при длительном существовании гиперальдостеронизма с резистентной АГ, развитии необратимых сосудистых осложнений и поражения почек на его фоне [84]. Также не исключается наличие сопутствующей эссенциальной АГ или симптоматической АГ другой этиологии, особенно у пожилых пациентов.

Поскольку при проведении ССВЗК определяется только сторона увеличения синтеза альдостерона, а не точная область гиперпродукции гормона, то органосохраняющая тактика (субтотальная адrenaлэктомия с сохранением части «неизмененного» надпочечника) может привести к персистирующей послеоперационной АГ. Высокий послеоперационный уровень альдостерона при органосохраняющей тактике выявляется у 10% пациентов с односторонней АПА и 27% больных с выявленным многоузловым поражением [85].

Медикаментозное лечение рекомендуется пациентам, у которых имеются противопоказания к операции. В ретроспективном исследовании у 24 пациентов с АПА, которым в течение 5 лет проводилось лечение спиронолактоном или амилоридом, АД в среднем уменьшилось от 175/106 до 129/79 мм рт. ст. [86], из них 83% получали дополнительные антигипертензивные препараты для достижения целевого уровня АД. Побочные эффекты спиронолактона дозозависимые и включают: гинекомастию, масталгию, эректильную дисфункцию и мышечные судороги. Для пациентов с односторонним ПГА в долгосрочной перспективе адrenaлэктомия более рентабельна, чем пожизненная консервативная терапия [4].

Дооперационное ведение. Основная цель предоперационной подготовки – нормализация АД и гипокалиемии.

Это может потребовать назначения АМР и отсрочить хирургическое лечение.

Послеоперационное ведение. В 1-й послеоперационный день исследуют уровень калия, альдостерона и ренина [79], принимая во внимание, что уровень ренина может еще не измениться. Спиринолактон и инфузия калия должны быть отменены, антигипертензивная терапия сведена к возможному минимуму или отменена [87].

Послеоперационная инфузия состоит в основном из изотонических солевых растворов без хлорида калия, за исключением ситуаций с сохраняющейся гипокалиемией (< 3,0 ммоль/л). Послеоперационная гиперкалиемия может быть следствием гипоальдостеронизма из-за хронического подавления минералокортикоидной функции контрлатерального надпочечника [87, 88]. В редких случаях может требоваться временная терапия флудрокортизоном (кортинэффом). Сниженный дооперационный уровень скорости клубочковой фильтрации, повышенный уровень креатинина в крови до и после оперативного лечения, а также микроальбуминурия – предикторы развития послеоперационной гиперкалиемии.

Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1–6 мес после односторонней адrenaлэктомии при АПА, но этот период у части больных составляет до 1 года.

6.3. При двусторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано длительное назначение АМР (2А): в качестве основного препарата – спиронолактон в минимально титрованной дозе и как альтернатива – эплеренон, возможно в сочетании с многокомпонентной гипотензивной терапией (4С)

Двусторонний вариант ПГА представлен ИГА, двусторонними АПА и сПГА. По сводным данным литературы, при анализе послеоперационного состояния 99 больных с ИГА только у 19% отмечено улучшение течения АГ [89–91]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании об относительной эффективности лекарственного лечения ПГА было продемонстрировано, что в лечении АГ у пациентов с ПГА спиронолактон более эффективен, чем эплеренон [92]. В другом исследовании пациентов с ПГА эплеренон и спиронолактон были сопоставимы в эффективности лечения АГ [93]. Однако, учитывая патогенез ПГА при двустороннем поражении, требуется длительная терапия с применением нескольких препаратов.

Антагонисты АМР

АМР – эффективно снижают АД и обеспечивают независимую от АГ органную защиту от избытка минералокортикоидов.

Спиринолактон – относится к калийсберегающим диуретикам и более 40 лет является препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА, механизм его действия при ПГА связан с блокирующим действием на минералокортикоидные рецепторы (МКР). Благодаря блокаде МКР, расположенных на эндотелиоцитах сосудов и кардиомиоцитах, препарат препятствует развитию альдостерониндуцированного фиброза миокарда.

Однако при использовании спиронолактона значительной оказывается частота побочных эффектов, связанных в первую очередь с действием на другие виды стероидных рецепторов, прежде всего андрогенов и прогестерона: болезненная гинекомастия (в 10%), снижение либидо у мужчин, вагинальные кровотечения у женщин, ulcerогенное действие. Гинекомастия при лечении спиронолактоном является дозозависимым побочным эффектом.

В мировой практике дополнительно используются тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид). Эти препараты, назначенные в небольших дозах, позволяют снизить

дозу спиронолактона и, таким образом, уменьшить его побочные эффекты. К сожалению, в России эти препараты не доступны для широкого применения.

Эплеренон – новый селективный АМР, в отличие от предшественников не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта [94], в связи с чем число неблагоприятных эндокринных побочных эффектов меньше, чем у спиронолактона. Активность эплеренона как АМР составляет около 60% активности спиронолактона. Для оптимального эффекта препарат назначается дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона.

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона – 12,5–25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Стартовая доза для эплеренона 25 мг 2 раза в день. Для больных с III стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии, для больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны.

6.4. Пациентам с сПГА-1 рекомендовано использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов. Дополнительное назначение АМР допустимо при невозможности достижения целевых значений АД и калиемии (4В)

Лечение сПГА-1 проводится глюкокортикоидами с целью частичной супрессии АКТГ. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон или преднизолон), действующих длительно гидрокортизона. Рекомендуется назначение препарата перед сном для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня АКТГ. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение АРП и концентрации альдостерона. Ятрогенный синдром Кушинга вызывает задержку роста у детей [67], поэтому должна использоваться минимальная доза глюкокортикоидов, которая нормализует АД и корректирует гипокалиемию. У детей терапию заболевания начинают с использования гидрокортизона [30]. При неэффективности терапии в дальнейшем решается вопрос о переводе на глюкокортикостероиды (ГКС) средней и длительной продолжительности действия. Монотерапия ГКС не всегда приводит к нормализации АД, что требует дополнительного назначения АМР, блокаторов кальциевых каналов.

Стартовая доза дексаметазона для взрослых – 0,125–0,25 мг/сут. Стартовая доза преднизолона – 2,5–5 мг/сут. Для детей доза ГКС должна назначаться с поправкой на возраст и массу тела, а показатели АД определяются возрастными и гендерными нормативными значениями.

Заключение

На международном уровне (World Health Organization – WHO/International Society of Hypertension – ISH, 2003) АГ признана как самый значительный фактор риска смерти и инвалидизации. В настоящее время гиперальдостеронизм признается одной из основных причин АГ. Пациенты с ПГА имеют высокий риск развития инфаркта и нарушения ритма сердца (фибрилляции предсердий) по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ [96]. Риск внезапной сердечной смертности у пациентов с ПГА увеличивается в 10–12 раз. Все это в целом представляет большую проблему для здравоохранения и требует пристального внимания, изучения и информирования врачей о данной нозологии.

Главная задача в настоящее время состоит в том, чтобы убедить врачей первичного звена обследовать всех пациентов с АГ из группы высокого риска на предмет наличия ПГА. С этой целью необходимо параллельно с этими клиническими рекомендациями разработать и повсеместно

распространить простую и доступную памятку для скрининга (см. рис. 1).

Развитие новых возможностей инструментальной и лабораторной диагностики в медицине на сегодняшний день позволяют диагностировать ПГА на достаточно ранних стадиях, что является залогом успешного лечения заболевания. Однако необходимо стандартизировать методики определения альдостерона, ПКР и АРП в России и мире, отношения альдостерон/АРП, а в перспективе разработать методы быстрого измерения альдостерона и ПКР в одном и том же образце крови. Оптимально, если анализ будет проводиться по тест-полоскам, аналогично, как для измерения глюкозы и D-димера. Необходимо найти быстрый, недорогой и безопасный подтверждающий тест для пациентов с подозрением на ПГА. В предварительных исследованиях ТФР в положении сидя оказался намного лучше, чем тест в положении лежа, что сравнимо с результатами теста с флудрокортизоном.

До сих пор остается предметом споров специалистов необходимость полной отмены всех принимаемых лекарственных препаратов до скрининга. Возможно будет достаточно отмены только АМР.

Предотвращение развития осложнений ПГА является первоочередной задачей для улучшения качества жизни и снижения инвалидизации пациентов. Достижение консенсуса в оптимальной тактике ведения пациентов с ПГА, применения наиболее эффективных методов лечения при разных формах ПГА позволит избежать ненужных оперативных вмешательств у пациентов.

Литература/References

- Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2013.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The Management of Primary Aldosteronism Case Detection Diagnosis and Treatment An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (9): 3266–81.
- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3–17.
- Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable "Essential" Hypertension. *Jama* 1965; 193: 200–6.
- Conn JW. The Evolution of Primary Aldosteronism 1954–1967. *Acedemic Press Inc.*
- Kaplan NM. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1967; 66: 1079–90.
- Fishman LM, Kuchel O, Liddle GW et al. Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria. *Jama* 1968; 205: 497–502.
- Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J* 1976; 2: 554–6.
- Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 549–5.
- Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979; 67: 403–13.
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289–93.
- Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO et al. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977–1981. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 187–9.
- Grim CE, Weinberger MH, Higgins JT, Kramer NJ. Diagnosis of secondary forms of hypertension. A comprehensive protocol. *JAMA* 1977; 237: 1331–5.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315–8.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863–7.

18. Lim PO, Dow E, Brennan G et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311–5.
19. Loh KC, Koay ES, Khaw MC et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854–9.
20. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–50.
21. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
22. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386–94.
23. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 7–15.
24. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1.125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293–300.
25. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
26. Stowasser M, Sharman J, Leano R et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol and Metab* 2005; 90: 5070–6.
27. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; 62: 62–9.
28. Reincke M, Fischer E, Gerum S et al. German Conn's Registry-Else Kroner-Fresenius-Hyperaldosteronism R. Observational study mortality in treated primary aldosteronism. The German Conn's Registry. *Hypertension* 2012; 60 (3): 618–24.
29. Lin YH, Lin LY, Chen A et al. Adrenalectomy improves increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma. *Atherosclerosis* 2012; 221: 154–9.
30. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'nonselective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149–57.
31. Catena C, Colussi G, Lapenna R et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2007; 50: 911–8.
32. Wu VC, Kuo CC, Wang SM et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens* 2011; 29: 1778–86.
33. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. *Клин. медицина*. 2009; 5: 15–20. / Troshina EA, Bel'tseвич DG, Molashenko NV. Diagnostika i differentsial'nai diagnostika pervichnogo giperaldosteronizma. *Klin. meditsina*. 2009; 5: 15–20. [in Russian]
34. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB et al. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 877–882.
35. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res* 2012; 44: 170–6.
36. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB et al. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 877–82.
37. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863–7.
38. Mosso L, Carvajal C, González A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42 (2): 161–5.
39. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699–705.
40. Tiu SC, Choi CH, Shek CC et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 72–8.
41. Solar M, Malirova E, Ballon M et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism: extensive medication switching is not needed in all patients. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 679–86.
42. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 607–18.
43. Young WF. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Canc* 2011; 2: 341–7.
44. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg* 2006; 141: 497–502.
45. Sawka AM, Young WF, Thompson GB et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258–61.
46. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg* 2005; 29: 155–9.
47. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 1979; 90: 386–95.
48. Baer L, Sommers SC, Krakoff LR et al. Pseudoprimary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 1970; 27: 203–20.
49. Priestley JT, Ferris DO, ReMine WH, Woolner LB. Primary aldosteronism: surgical management and pathologic findings. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 761–75.
50. Young WF, Stanson AW, Thompson GB et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227–35.
51. Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; 198: 309–12.
52. Vonend O, Ockenfels N, Gao X et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 2011; 57: 990–5.
53. Mengozzi G, Rossato D, Bertello C et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem* 2007; 53: 1968–71.
54. Auchus RJ, Michaelis C, Wians FH et al. Rapid cortisol assays improve the success rate of adrenal vein sampling for primary aldosteronism. *Ann Surg* 2009; 249: 318–21.
55. Reardon MA, Angle JF, Abi-Jaoudeh N et al. Intraoperative cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling. *J Vascular Interv Radiol* 2011; 22: 1575–80.
56. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 313–32.
57. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 301–6.
58. Viste K, Grytaas MA, Jorstad MD et al. Efficacy of adrenal venous sampling is increased by point of care cortisol analysis. *Endocr Connect* 2013; 2: 236–42.
59. Riester A, Fischer E, Degenhart C et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1035–9.
60. Lim V, Guo Q, Grant CS et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2712–19.
61. Rossi GP, Barisa M, Allolio B et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1606–14.
62. Stowasser M et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001; 2: 156–69.
63. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63: 151–60.
64. Webb R, Mathur A, Chang R et al. What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1881–6.
65. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 2004; 12: 44–8.
66. Mulatero P, Tizzani D, Viola A et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension* 2011; 58: 797–803.
67. Dluhy RG, Anderson B, Harlin B et al. Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood. *J Pediatr* 2001; 138: 715–20.
68. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262–5.
69. Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ et al. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 565–71.
70. Fardella CE, Pinto M, Mosso L et al. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4805–7.
71. So A, Duffy DL, Gordon RD et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 2005; 23: 1477–84.
72. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18 (5): 283–6.
73. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3117–23.

74. Choi M, Scholl UI, Yue P et al. K channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768–72.
75. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2533–8.
76. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877–85.
77. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS et al. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 467–74.
78. Rossi E, Regolisti G, Negro A et al. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 896–902.
79. Young WF. Jr. Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–13.
80. Lo CY, Tam PC, Kung AW et al. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg* 1996; 224: 125–30.
81. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surg* 1998; 124: 1128–33.
82. Wu VC, Kuo CC, Wang SM et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens* 2011; 29: 1778–86.
83. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S et al. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 75–81.
84. Sawka AM, Young WF, Thompson GB et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 258–61.
85. Ishidoya S, Ito A, Sakai K et al. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* 2005; 174 (1): 40–3.
86. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. The classic presenting signs of primary aldosteronism are hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 756.
87. Mattsson C, Young WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2 (4): 198–208.
88. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3965–73.
89. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 1979; 90: 386–95.
90. Baer L, Sommers SC, Krakoff LR et al. Pseudo-primary aldosteronism. An entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 1970; 27: 203–20.
91. Priestley JT, Ferris DO, ReMine WH, Woolner LB. Primary aldosteronism: surgical management and pathologic findings. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 761–75.
92. Parthasarathy HK, Menard J, White WB et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29 (5): 980–90.
93. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (4): 509–15.
94. Donald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29: 980–90.
95. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (11): 1983–92.
96. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–48.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ЭНЦ

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, E-mail: doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ ЭНЦ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ

Молашенко Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ