

# Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга

Н.М. Чихладзе<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре обсуждается современное состояние проблемы скринингового обследования пациентов с целью раннего выявления первичного гиперальдостеронизма (ПГА) как потенциальной причины артериальной гипертензии (АГ). Рассмотрены особенности проведения скрининга, методические ошибки, затрудняющие интерпретацию результатов исследования. Проанализированы критерии скрининга, на основании которых можно оценить вероятность диагностики ПГА и судить о его распространенности в различных популяциях больных АГ – категориях высокого риска развития ПГА. Обращено внимание на низкий уровень скрининга больных АГ с целью выявления ПГА, на необходимость более широкого ознакомления врачей с методами скрининга и диагностики ПГА как причины неконтролируемого течения АГ. Подчеркивается важность своевременной диагностики ПГА и его целенаправленного лечения для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, скрининг, артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга. Терапевтический архив. 2022;94(1):107–113. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201324

REVIEW

## Primary hyperaldosteronism: indications for screening

Novella M. Chikhladze<sup>✉</sup>

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

The review discusses the current state of the problem of screening patients for early detection of primary hyperaldosteronism (PHA) as a potential cause of arterial hypertension (AH). The features of screening, methodological errors that make it difficult to interpret the results of the study are considered. The screening criteria are analyzed, based on which it is possible to assess the probability of diagnosis of PHA and judge its prevalence in various populations of patients with AH – categories of high risk for the development of PHA. Attention is drawn to the low level of screening in patients with AH in order to detect PHA, and to the need for wider familiarization of doctors with the methods of screening and diagnosis of PHA as the cause of uncontrolled AH. The importance of timely diagnosis of PHA and its targeted treatment to reduce the risk of cardiovascular complications associated with hypersecretion of aldosterone is emphasized.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism, screening, arterial hypertension

**For citation:** Chikhladze NM. Primary hyperaldosteronism: indications for screening. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):107–113. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201324

В 1955 г. впервые было представлено описание клинического случая развития симптоматической артериальной гипертензии (АГ), связанной с аденомой клубочковой зоны коры надпочечника, секретирующей альдостерон, – альдостеромой [1]. В дальнейшем описанный автором публикации (J. Conn) симптомокомплекс, включающий развитие АГ на фоне гиперсекреции альдостерона аденомой коры надпочечника и супрессии активности ренина, стал известен под названиями «первичный гиперальдостеронизм» (ПГА), или «синдром Конна».

J. Conn впервые продемонстрировал, что АГ в описанном им случае и в последующих наблюдениях является вторичной: удаление аденомы приводило к нормализации или значительному снижению артериального давления (АД) [2].

Дальнейшие клинические и научные исследования расширили представление о ПГА. Установлено, что помимо альдостеромы сходный симптомокомплекс наблюдается и при других гистоморфологических вариантах, составивших неоднородную группу низкоренинового гиперальдостеронизма [3].

В настоящее время эта группа включает формы, подлежащие хирургической коррекции: альдостерому, значительно реже – карциному коры надпочечника и первич-

ную (одностороннюю) гиперплазию коры надпочечника, а также формы, при которых контроль АГ достигается назначением медикаментозной терапии: идиопатический (псевдопервичный) гиперальдостеронизм при двусторонней гиперплазии коры надпочечников и редкие семейные формы ПГА I–IV типов [4–6].

До 90-х гг. прошлого века ПГА относили к редким (не более 1%) вторичным формам АГ, однако результаты ряда исследований последних десятилетий обосновали представление о более широкой его распространенности, достигающей, по сводным данным, 5–20% среди всей популяции больных АГ [4, 6–8].

Последние десятилетия ознаменовались возросшим интересом к проблеме ПГА, что связано как с возросшей частотой диагностики отдельных форм заболевания, так и с появлением новых научных разработок, позволивших установить, что гиперсекреция альдостерона при ПГА, вне зависимости от уровня АД, ассоциируется с более выраженным поражением органов-мишеней, чем при эссенциальной АГ, и знаменуется развитием более тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [5, 9, 10].

Возможность проведения целенаправленного лечения – хирургического или медикаментозного с применением

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Тел.: +7(495)414-65-04; e-mail: novella.cardio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8826-9690

<sup>✉</sup>Novella M. Chikhladze. E-mail: novella.cardio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8826-9690

антагонистов минералокортикоидных рецепторов – с перспективой нормализации или улучшения течения АГ и возможного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона, – важные доводы, послужившие основанием для проведения широкого диагностического скрининга у больных АГ [5, 6].

Представляется актуальным и важным более подробно остановиться на проблеме анализа применяемых в исследованиях критериев скрининга, на основании которых можно оценить вероятность диагностики ПГА и судить о его распространенности в различных популяциях больных АГ – категориях высокого риска.

Для всех низкорениновых форм гиперальдостеронизма характерными проявлениями являются повышенная секреция альдостерона, автономная или полуавтономная от ренин-ангиотензиновой системы, и низкая активность ренина в плазме крови (АРП), которая не подвержена стимулирующим воздействиям. Исходя из этого при проведении скринингового обследования анализируют концентрацию альдостерона в плазме крови, АРП, а также соотношение этих величин – альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [4, 5, 6, 8, 11, 12].

В клинической практике важно учитывать некоторые особенности определения этих показателей, недооценка которых может приводить к диагностическим неточностям, ошибкам и повлиять на результаты исследования.

На параметры ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) оказывают влияние многочисленные факторы [3–6, 11, 13]. Так, концентрация альдостерона в плазме крови зависит от времени суток ее исследования и отражает суточные колебания секреции стероидов, от положения тела пациента во время взятия крови для исследования, фазы менструального цикла и приема контрацептивов, что важно учитывать при обследовании женщин. Кроме того, при низкорениновых формах гиперальдостеронизма отмечены индивидуальные колебания концентрации альдостерона в плазме крови в пределах 20–30%, периодически достигающие его нормального уровня, что свидетельствует о важности повторного определения этого показателя, особенно в сомнительных случаях ПГА [3, 6, 14]. Наличие гипокалиемии приводит к снижению величины концентрации альдостерона, поэтому до проведения исследования назначают препараты калия для нормализации калиемии. На уровень АРП оказывает влияние возрастной фактор (супрессия АРП у пожилых). Важно также учитывать влияние различных солевых режимов: ограничение потребления натрия в диете приводит к повышению концентрации альдостерона и АРП, а избыточное потребление – к их снижению.

Ряд антигипертензивных препаратов также влияет на исследуемые показатели:  $\beta$ -адреноблокаторы, агонисты  $\alpha$ -адренорецепторов (клонидин, метилдопа) снижают АРП и концентрацию альдостерона, а препараты, блокирующие РААС, и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают разнонаправленное действие – повышают АРП и уменьшают концентрацию альдостерона в плазме крови. Диуретики стимулируют АРП, а антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут повышать концентрацию альдостерона и АРП.

Важно также учитывать влияние на РААС других медикаментозных препаратов, не связанных с гипотензивным эффектом: нестероидных противовоспалительных препаратов, стероидов, допаминергических, антигистаминовых препаратов, антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина [5, 6].

Учитывая указанные медикаментозные влияния, как минимум за 2 нед до исследования исключают прием препаратов, влияющих на показатели РААС. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов отменяют не менее чем за 4 нед до исследования. По показаниям при тяжелой АГ допускается прием препаратов с минимальным влиянием на РААС: блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов, а также верапамила и моксонидина [5, 6].

Некоторые авторы допускают возможность исследования параметров РААС на фоне проводимой антигипертензивной терапии в случаях невозможности ее отмены при тяжелом течении АГ и с сопутствующей ей патологией (особенно в случаях приема  $\beta$ -адреноблокаторов при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) [6, 11]. Интерпретация полученных результатов при таком подходе значительно затруднена, и в большинстве случаев требуется повторное исследование с соблюдением соответствующих ограничений [5].

При проведении диагностического скрининга определение только одного показателя – концентрации альдостерона или АРП – представляется малоинформативным. Целесообразно оценивать истинную супрессию АРП – подверженность стимулирующим воздействиям в сочетании с анализом выраженности гиперальдостеронемии. По данным проведенных нами исследований, такие признаки, как низкая АРП в базальных условиях покоя, не превышающая 1 нг/мл/ч после стимуляции на фоне часовой ходьбы, в сочетании с повышенной в базальных условиях концентрацией альдостерона в плазме крови, особенно при наличии гипокалиемии, могут быть использованы как критерии скрининга на начальных этапах диагностики ПГА. Такой подход используется нами для скрининга низкорениновых форм гиперальдостеронизма и на примере многочисленных исследований подтвердил свою надежность [14].

В последние годы для диагностического скрининга широко применяется критерий АРС. При его использовании важно учитывать воздействие ряда факторов, влияющих на составляющие его параметры и, соответственно, на его величину, что может приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [5, 6, 10–12, 15–18].

Как уже отмечалось, на параметры АРС оказывают влияние указанные выше медикаментозные препараты. Существует также повышенная вероятность ложноположительного результата при очень низком уровне АРП (<0,1–0,2 нг/мл/ч) [5, 6, 19]. Уровень АРС может быть неадекватно расценен как повышенный у пациентов с нормальной концентрацией альдостерона в плазме крови и очень низкой АРП, что характерно для низкорениновой формы эссенциальной АГ, особенно у лиц пожилого возраста, а также встречается в случаях повышенного потребления натрия и на фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов [6, 13]. Следует также учитывать, что использовать коэффициент АРП как скрининг можно только с учетом методов исследования составляющих его параметров и единиц измерения, в частности определения активности ренина (нг/мл/ч) или прямой концентрации ренина в плазме (мкМЕ/мл). Отмечается значительная вариабельность в определении пороговых величин АРС, что связано с различиями в диагностических протоколах и методах исследования. По разным данным, показатель АРС колеблется в широком диапазоне пороговых величин в пределах  $\geq 20$ –40 (нг/дл)/(нг/мл/ч) [5, 7, 10, 15, 17].

В ряде исследований показатель АРС на уровне 20–40 (нг/дл)/(нг/мл/ч) рассматривают как характерный для ПГА [5, 6, 7, 15].

Целесообразным считают оценивать критерий АРС не изолированно, а в сочетании с уровнем концентрации альдостерона в плазме крови более 15–20 нг/дл. Такой подход способствует снижению ложноположительных результатов скрининга и делает его более точным [5, 19]. Следует, однако, отметить, что в некоторых случаях при ПГА могут наблюдаться и более низкие значения концентрации альдостерона (менее 15 нг/дл), что может затруднять интерпретацию результатов скрининга по критерию АРС [5, 20]. При сомнительных результатах скрининга на АРС рекомендовано повторное его определение с учетом всех факторов, влияющих на величину этого показателя [5, 13, 17].

Проведение скрининга по критерию АРС широко применяется в исследованиях анализа распространенности ПГА среди популяции больных АГ. Однако следует подчеркнуть, что показатель АРС не отражает истинную распространенность ПГА [21]. Повышенное АРС может служить на начальных этапах диагностики критерием скрининга с целью выявления в целом неоднородной группы пациентов с низкорениновыми формами гиперальдостеронизма. Использование этого критерия способствовало значительному (в 5–15 раз) возрастанию выявляемости ПГА [7].

Вместе с тем следует отметить, что сведения о распространенности ПГА неоднозначны, широко обсуждаются и вызывают полемику в связи со значительными колебаниями этих показателей. Так, по данным разных авторов, диапазон колебаний распространенности ПГА может достигать 6–34% [6, 10, 15, 18, 21]. Указанные колебания связывают с включением в исследования различных популяций больных АГ, отсутствием стандартизованных протоколов при анализе АРС, использованием различных методов скрининга и диагностики в разные периоды времени и в разных странах [6, 15, 17].

Так, по результатам проведенного крупного метаанализа по электронным базам данных за период с 1990 по 2015 гг., распространенность ПГА среди пациентов с АГ, обследованных в условиях первичного звена здравоохранения, колебалась в пределах 3,2–12,7%, а в условиях специализированных центров – 1,0–29,8% [18]. Отмечены значительные различия в применяемых методах скрининга и диагностики. Анализ показал, что в ретроспективных исследованиях, проведенных после 2000 г., отмечались более высокие показатели, чем в более ранние годы. По мнению авторов, гетерогенность полученных результатов не позволяет в настоящее время достоверно судить о фактической распространенности ПГА при АГ.

Истинная распространенность ПГА до настоящего времени остается предметом дискуссий. По мнению некоторых исследователей, есть основания для суждения о его высокой распространенности и даже об «эпидемии ПГА» [10, 22, 23], тогда как другие авторы считают преувеличением представления о широкой распространенности ПГА в общей популяции больных АГ [17, 24–26].

По результатам проведенных исследований очевидно, что в настоящее время ПГА диагностируется чаще, чем в более ранние годы. Вместе с тем, как справедливо отмечает N. Karlan [27], отдельные формы морфологически неоднородной группы ПГА встречаются реже, чем утверждали некоторые эксперты. По результатам исследований, в которых применялись методы углубленного обследования, наиболее распространенной гистоморфологической формой низкоренинового гиперальдостеронизма является двусторонняя гиперплазия коры надпочечников – идиопатический гиперальдостеронизм, требующий медикаментозного лечения. Частота выявления этой формы заболеваний в

структуре ПГА составляет 70–95% [10, 15]. Распространенность альдостеромы – наиболее значимой в плане хирургической коррекции и возможности нормализации АД формы гиперальдостеронизма – не столь высока, составляя, по некоторым данным, менее 1% среди всей популяции АГ [19]. Согласно сводному анализу литературных данных, распространенность всех односторонних хирургически корригируемых форм низкоренинового гиперальдостеронизма среди популяции АГ составляет 1,5–5% [13].

Важно подчеркнуть, что сведения, полученные на основании использования АРС, отражают скрининговое исследование, результаты которого не являются окончательными, позволяющими сделать итоговый вывод и диагностировать конкретные формы заболевания, а лишь предполагают наличие морфологически неоднородной патологии, составляющей низкорениновые формы гиперальдостеронизма, и имеющие место различия в распространенности ПГА могут быть связаны с разными подходами к анализу: только по результатам скрининга или диагностики по результатам углубленного исследования.

В соответствии с разработанным алгоритмом диагностики ПГА при положительном результате скринингового исследования, которое может быть проведено в амбулаторных условиях, дальнейшая, более углубленная диагностика проводится в условиях специализированных стационаров [5].

Для уточнения нозологической формы низкоренинового гиперальдостеронизма используют различные нагрузочные тесты, направленные на стимуляцию и подавление параметров РААС, а также уточняют сторону локализации патологического процесса, используя методы топической диагностики, по показаниям – флебографию с разделной катетеризацией надпочечниковых вен и сравнительным исследованием секреции альдостерона с обеих сторон. Этот метод на сегодняшний день признан наиболее достоверным в плане уточнения односторонней или двусторонней формы заболевания [5, 6, 8, 12].

При анализе подходов к диагностике ПГА широко обсуждается обоснованность проведения диагностического скрининга у различных категорий пациентов с АГ. Приводятся доводы в пользу важности проведения скрининга у всех больных АГ, чтобы не упустить хирургически устранимые причины АГ [11].

Вместе с тем наиболее обоснованным и возможным (как с практических, так и с экономических позиций) большинство исследователей считают скрининг только среди отдельных категорий пациентов с АГ [5, 12, 19, 24, 28].

Как уже отмечено, проведение скринингового обследования позволяет проанализировать распространенность низкорениновых форм гиперальдостеронизма в различных популяциях больных АГ, способствует формированию целевых категорий пациентов, имеющих наибольшую вероятность развития ПГА как причины АГ, и проведению у них в дальнейшем углубленного обследования для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Согласно мнению большинства исследователей к такого рода категориям высокого риска отнесены: пациенты с устойчивым повышением АД более 150/100 мм рт. ст. (при повторном 3-разовом измерении АД в разные дни); АД более 140/90 мм рт. ст. при резистентной к терапии АГ (на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов или более, включая диуретик) или с контролируемым течением АГ (АД менее 140/90 мм рт. ст.) при назначении 4 и более антигипертензивных препаратов; АГ, протекающей с гипотензией – спонтанной или индуцированной диуретиками; АГ с выявленной инцидентальной надпочечника; АГ у

пациентов с семейным анамнезом раннего повышения АД или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте (до 40 лет); родственники 1-й степени родства больных АГ с диагностированным ПГА [4, 5, 6, 8, 28].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии, именно этим группам пациентов с АГ в большинстве случаев отдается предпочтение при определении показаний к скринингу и диагностике ПГА.

В этой связи особый интерес представляют публикации, анализирующие результаты скрининга среди указанных выше категорий пациентов предполагаемого повышенного риска развития ПГА.

Пристального внимания, по мнению экспертов, заслуживают пациенты с тяжелым течением АГ [5, 6, 13, 24]. В последние годы проводились исследования, продемонстрировавшие возрастание частоты выявления ПГА по мере утяжеления АГ [7, 10, 15].

В исследование, проведенное L. Mosso и соавт. в Чили, были включены 609 больных АГ, наблюдавшихся в амбулаторных условиях [15]. На фоне отмены антигипертензивной терапии повышение АРС более 25 выявлено в 10,2% случаев, а при более углубленном диагностическом исследовании – в 6,1% случаев. В этом исследовании авторы впервые установили связь распространенности ПГА со степенью тяжести АГ: при АГ 1-й степени – 1,99%, АГ 2-й степени – 8,02%, АГ 3-й степени – 13,2%.

Аналогичная закономерность в общей популяции больных АГ продемонстрирована в более позднем крупном исследовании, проведенном в Италии [10]. Распространенность ПГА по критерию АРС > 30 составила 5,9%, возрастая от 3,9% при АГ 1-й степени до 11,8% при АГ 3-й степени. Кроме того, доля пациентов с диагностированной альдостеромой среди выделенной группы ПГА также была выше при АГ 3-й степени (40%) по сравнению с АГ 1-й степени (21%).

Среди пациентов с тяжелым течением АГ особого внимания заслуживает категория высокого риска развития ПГА при резистентности АГ к проводимой терапии, именно при этом фенотипе АГ наблюдается наибольшая распространенность низкорениновых форм гиперальдостеронизма, достигающая 12–24% [19, 24].

Следует отметить, что сведения о высокой распространенности ПГА при резистентной АГ нередко основываются на результатах скрининга по критерию АРС и требуют в ряде случаев подтверждения при более углубленном обследовании [19, 24].

Согласно исследованию, проведенному S. Douma и соавт. ретроспективно за 20 лет наблюдения, более чем у 1600 пациентов диагностирована истинная резистентная АГ (исключены случаи псевдорезистентной АГ) [24]. По результатам скрининга с применением АРС распространенность ПГА среди пациентов с резистентной АГ составила 20,9%, тогда как после проведения уточняющих тестов этот показатель снизился до 11,3%. Полученные результаты свидетельствуют о меньшей распространенности ПГА при резистентной АГ, чем предполагалось по результатам менее крупных исследований. По мнению авторов, представление о высокой распространенности ПГА в общей популяции больных АГ является преувеличенным.

Аналогичные результаты при обследовании пациентов с резистентной АГ получены и в другом крупном исследовании: положительный результат скрининга по АРС имел место в 29,8% случаев, тогда как после уточнения диагноза с использованием теста супрессии секреции альдостерона распространенность ПГА составила 7,1% [29].

Важно отметить, что доля гистоморфологических форм ПГА, подлежащих хирургической коррекции при резистентной АГ, составляет не более 2–3% [19, 29].

Помимо пациентов с тяжелым и резистентным течением АГ проведение диагностического скрининга рекомендовано при АГ, протекающей со спонтанной или индуцируемой диуретиками гипокалиемией [5, 6, 12, 28].

Следует отметить, что до недавнего времени гипокалиемию (<3,5 ммоль/л) рассматривали как основное, классическое проявление ПГА, она наблюдалась у большинства пациентов с альдостеромой и идиопатическим гиперальдостеронизмом и служила показанием для скрининга ПГА [3, 7, 14, 30]. Основанием для скрининга служили также клинические проявления гипокалиемии: мышечная слабость, парестезии, судороги, а также характерные изменения на электрокардиограмме [2, 14, 30]. При анализе течения заболевания важно учитывать, что гипокалиемия и ее клинические проявления могут носить непостоянный характер. По данным анамнеза заболевания в ряде случаев выявляются периоды усугубления мышечных симптомов гипокалиемии [3, 14]. Отмечено также, что в некоторых случаях диагностированных альдостеромой наблюдались периоды нормокалиемии, продолжавшиеся на протяжении недель, особенно при соблюдении низконатриевой диеты [2].

Кроме того, при альдостероме или идиопатическом гиперальдостеронизме может наблюдаться не только спонтанная, но и индуцируемая диуретиками гипокалиемия [5, 20, 28]. Согласно представленным наблюдениям и нашему опыту, данные анамнеза заболевания позволяют в таких случаях выявлять эпизоды плохой переносимости диуретиков, что проявлялось выраженной мышечной слабостью, мышечными болями и свидетельствовало о необходимости уточнения диагноза ПГА [2, 14].

В целом категория пациентов с АГ, особенно тяжелого течения с выявленной гипокалиемией (по результатам обследования или по данным анамнеза, с учетом клинических проявлений гипокалиемии), после исключения возможной потери калия через желудочно-кишечный тракт как потенциальной причины гипокалиемии подлежит скринингу и детальному обследованию с целью уточнения диагноза ПГА [6, 12].

Следует отметить, что, несмотря на очевидные данные, свидетельствующие о важности проведения скрининга у пациентов с гипокалиемией, диагностический поиск для уточнения ПГА среди этой категории пациентов высокого риска проводится далеко не во всех случаях. Как показал предпринятый анализ электронной базы данных за 18 лет, в 32% случаев имела место АГ в сочетании с гипокалиемией (<3,5 мэкв/л). Но, несмотря на явные показания, только в 2,7% случаев был проведен скрининг по АРС [20].

При определении показаний к скрининговому обследованию на предмет выявления низкоренинового гиперальдостеронизма внимания заслуживают не только категория пациентов с АГ и выявленной гипокалиемией, но и АГ, при которой гипокалиемия отсутствовала.

Следует отметить, что на протяжении ряда лет нормокалиемия не рассматривалась в качестве возможного клинического фенотипа в случаях ПГА, и диагностический поиск, направленный на анализ состояния РААС, в этой группе больных АГ не предусматривался. Вместе с тем уже в своих ранних публикациях J. Conn обращал внимание на случаи ПГА, протекающего с нормокалиемией [2]. В последние годы наметилась отчетливая тенденция возрастания случаев ПГА, при которых гипокалиемия не наблюдалась, определялось нормальное содержание калия в плазме [7, 10, 15, 18, 22, 24, 26].

В этой связи интерес представляет исследование S. Kim и соавт., в котором проанализированы клинические проявления ПГА в хронологическом аспекте [31]. Авторы провели сравнительное ретроспективное исследование за два периода: с 1986 по 2005 г. и с 2006 по 2012 г. В более ранний временной период по сравнению с поздними годами выявлена более выраженная гипокалиемия –  $2,7 \pm 0,6$  ммоль/л против  $3,2 \pm 0,7$  ммоль/л соответственно. Кроме того, отмечено уменьшение частоты выявления гипокалиемии: 90,2% против 61,4% соответственно периодам исследования.

По результатам опубликованного в 2006 г. крупного проспективного исследования, проведенного в Италии, гипокалиемия была выявлена только в 9,6% случаев ПГА: у части больных (42%) – с альдостеромой и только в 17% случаев – при идиопатическом гиперальдостеронизме [22].

Взросшая в последние годы распространенность нормокалиемии при ПГА позволила заключить, что нормальный уровень калиемии у больных АГ из категории высокого риска (при тяжелой и резистентной АГ) не исключает ПГА и требует проведения диагностического скрининга [5, 6, 12].

Вместе с тем следует отметить, что нормокалиемический вариант течения низкоренинового гиперальдостеронизма может наблюдаться не только при тяжелом течении АГ. Представлено исследование у пациентов с мягкой/умеренной АГ и нормокалиемией, в котором проанализирована распространенность ПГА по критерию АРС [16]. По результатам скрининга повышенный уровень АРС в сочетании с гиперальдостеронемией был выявлен в 7,5% случаев, при этом пациенты соблюдали диету с повышенным содержанием натрия (более 200 ммоль/сут), что предусматривало эффект подавления секреции альдостерона. На следующем этапе исследования, на фоне стимулирующего воздействия низконатриевой диеты (менее 10 ммоль/сут) в сочетании с ортостатической нагрузкой – тем же, что и ранее, критериям скрининга были выделены пациенты с истинной супрессией АРП, которая не была подвержена стимуляции, в результате чего расчетная величина АРС снизилась до 3,2%. Морфологические варианты низкоренинового гиперальдостеронизма в данном исследовании не уточняли, предположительно, по мнению авторов, число случаев, подлежащих хирургическому лечению, было невелико – менее выявленных 3,2%. Примечательность данного исследования – не только в подтверждении возможности случаев нормокалиемического ПГА при мягкой/умеренной АГ, но и в демонстрации важности учета солевого режима при анализе АРС как показателя скрининга ПГА и суждении о его распространенности.

Еще одна категория высокого риска – пациенты с выявленной инциденталомой надпочечника [5, 6, 12, 28]. Это категория пациентов со случайно выявленными объемными образованиями надпочечников при проведении визуализирующих обследований не по поводу патологии надпочечников, а в связи с другими причинами. Инциденталомы – собирательное понятие, требующее нозологического уточнения. В большинстве случаев (около 70%) это гормонально неактивные опухоли, но в каждом случае должна рассматриваться возможность гормональной активности опухоли и их злокачественный потенциал, что особенно важно при опухолях размером  $>4$  см [32]. При выявлении образования размером  $>1$  см рекомендовано исключение его гормональной активности, которая может быть связана с развитием катехоламинсекретирующей опухоли, эндогенного гиперкортицизма, ПГА [12, 32, 33]. По сводным данным, распространенность альдостером среди инциденталом колеблется в пределах 2–10% [5, 34]. В случаях, когда инциденталома выявлена у пациентов с АГ или

необъяснимой гипокалиемией, рекомендовано уточнение функциональной активности опухоли с помощью критерия АРС [12, 33, 34]. При положительном результате проводят более углубленное обследование.

Особого внимания в плане проведения скрининга заслуживает категория пациентов с редкой наследственной формой низкоренинового гиперальдостеронизма – семейной формой I типа [5, 6, 28]. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и составляет 1% среди всех форм низкоренинового гиперальдостеронизма. Эта форма АГ обусловлена развитием гибридной мутации, которая приводит к образованию химерного гена CYP11B1/CYP11B2, при этом гиперсекреция альдостерона зависит от эндогенной секреции адренокортикотропного гормона. Именно этой особенностью регуляции определяется важность своевременной диагностики этиологии АГ у этих пациентов: назначение глюкокортикоидов (дексаметазона) приводит к подавлению секреции альдостерона и нормализации АД [5]. В большинстве случаев заболевание развивается в детском возрасте и характеризуется тяжелым течением АГ с развитием цереброваскулярных осложнений, отягощенным семейным анамнезом по АГ [35, 36]. Генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции позволяет провести раннюю диагностику этой моногенной формы заболевания, чтобы назначить патогенетически обоснованное лечение и избежать развития сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно разработанным рекомендациям проведение скрининга и целенаправленного генетического тестирования показано пациентам с ранним анамнезом низкоренинового гиперальдостеронизма – в возрасте до 20 лет, а также при наследственном анамнезе ПГА или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте – до 40 лет [5, 6, 28].

По данным некоторых авторов, помимо рассмотренных выше категорий высокого риска относительно повышенная распространенность ПГА отмечена и среди некоторых других групп больных АГ. Так, в нескольких публикациях продемонстрирована ассоциация ПГА и случаев синдрома обструктивного апноэ сна [6, 37], а также случаев сахарного диабета [38]. Не исключают также вероятность наличия ПГА при развитии фибрилляции предсердий у больных АГ, учитывая связь гиперальдостеронемии с развитием фиброза и ремоделирования миокарда [6, 9].

Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования показаний к более широкому скринингу у этих категорий больных АГ.

Проведенные в последние годы исследования позволили сформировать представление о категориях пациентов с относительно более высокой распространенностью низкорениновых форм ПГА по сравнению с общей популяцией больных АГ. Обоснована важность проведения диагностического скрининга, в первую очередь в рассмотренных выше популяциях повышенного риска по развитию ПГА.

Вместе с тем на сегодняшний день уровень скрининга ПГА остается низким. Интерес представляет исследование, целью которого было изучить по результатам анкетирования уровень информированности и применения рекомендаций по скринингу и диагностике ПГА в большой репрезентативной когорте врачей общей практики в Европе [39]. Показано, что опрошенные врачи сочли подходящими для скрининга только 8% больных АГ в Италии и 13% – в Германии. В итоге, согласно представленным данным, частота выявления ПГА среди пациентов с АГ в этих странах составила 1 и 2% соответственно. По мнению авторов, полученные результаты не соответствуют действительным, что связано с недостаточной осведомленностью врачей, особенно

в амбулаторно-поликлинической практике, о показаниях к диагностике ПГА, о важности проведения скрининга среди категорий пациентов высокого риска. По заключению авторов, разработанные рекомендации по диагностике ПГА не нашли должного применения в повседневной рутинной практике, что приводит к заниженной диагностике заболевания, упускаются потенциально излечимые формы ПГА. Примечательно, что данное заключение экспертов основано на результатах ретроспективного исследования, проведенного в Италии и Германии – странах, где ранее проводились крупные исследования по диагностике ПГА и где разработанные диагностические рекомендации широко обсуждались.

Учитывая распространенность неконтролируемого течения АГ, можно предположить, что в некоторых других географических регионах информированность врачей общей практики и, соответственно, скрининг ПГА даже ниже установленного авторами данной публикации.

### Заключение

Представляется важными и актуальными более широкое ознакомление врачей, особенно первичного звена здравоохранения, с клиническими проявлениями ПГА и внедрение разработанных методов скрининга и диагностики в

клиническую практику. Такой подход будет способствовать лучшему выявлению пациентов с неконтролируемым течением АГ при нераспознанных низкорениновых формах гиперальдостеронизма, подлежащих патогенетическому медикаментозному или своевременному обоснованному хирургическому лечению, и обеспечению адекватного контроля АГ.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АРП – активность ренина в плазме

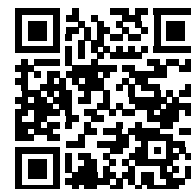
АПС – альдостерон-рениновое соотношение  
ПГА – первичный гиперальдостеронизм  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45:3-17.
- Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964;107:159-72. DOI:10.1016/0002-9610(64)90252-1
- Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ, et al. Clinical, biochemical and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. *Am Heart J.* 1978;95(3):375-88. DOI:10.1016/0002-8703(78)90370-8
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):607-18. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
- 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. DOI:10.1210/jc.2015-4061
- Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;5. DOI:10.1016/j.ijch.2020.100029
- 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. DOI:10.1210/jc.2003-031337
- Meng Z, Zhou L, Dai Z, et al. The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensus on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:136. DOI:10.3389/fmed.2020.00136
- 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(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.01.052
- Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J.* 2011;58(9):711-21. DOI:10.1507/endocrj.ej11-01331
- Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):187-91. DOI:10.1016/j.ando.2016.01.006
- Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:9. DOI:10.1186/1750-1172-5-9
- Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1984 [Shkhvatsabaia IK, Chihladze NM. Giperal'dosteronizm i arterial'naia gipertoniiia. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
- Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5. DOI:10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11
- Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens.* 2006;20(2):129-36. DOI:10.1038/sj.jhh.1001948
- Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con Hypertension.* 2007;50(3):454-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086124
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2826-35. DOI:10.1210/jc.2016-1472
- Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E, et al. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:98-103. DOI:10.3122/jabfm.2012.01.110099
- Ruhle BC, White MG, Alsafran S, et al. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery.* 2019;165(1):221-7. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.085

21. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4221-6. DOI:10.1210/jc.2003-032179
22. 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(11):2293-300. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.059
23. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 2007;50(3):447-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116
24. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study [published correction appears in *Lancet.* 2008;372(9655):2022]. *Lancet.* 2008;371(9628):1921-6. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60834-X
25. Egidi G, Schmiemann G, Gebhardt K. Is aldosteronism really a relatively common cause of hypertension? *CMAJ.* 2018;190(13):E403. DOI:10.1503/cmaj.68999
26. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(667):e114-22. DOI:10.3399/bjgp18X694589
27. Kaplan NM. Current diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1527-30. DOI:10.1586/erc.10.135
28. Wu VC, Hu YH, Er LK, et al. Case detection and diagnosis of primary aldosteronism – The consensus of Taiwan Society of Aldosteronism. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(12):993-1005. DOI:10.1016/j.jfma.2017.06.004
29. Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens.* 2013;31(7):1465-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e328360ddff6
30. Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1974 [Ratner NA. Arterial'nye gipertonii. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian)].
31. Kim SH, Ahn JH, Hong HC, et al. Changes in the clinical manifestations of primary aldosteronism. *Korean J Intern Med.* 2014;29(2):217-25. DOI:10.3904/kjim.2014.29.2.217
32. Lee JM, Kim MK, Ko SH, et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):200-18. DOI:10.3803/EnM.2017.32.2.200
33. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия.* 2016;10(4):31-42 [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery.* 2016;10(4):31-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg2016431-42
34. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-34. DOI:10.1530/EJE-16-0467
35. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, et al. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2160-6. DOI:10.1210/jcem.85.6.6651
36. Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):115-22 [Chikladze NM, Favorova OO, Chazova IE. Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):115-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018909115-122
37. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(4):363-8.
38. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1699-703. DOI:10.2337/dc07-0031
39. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens.* 2016;34(11):2253-7. DOI:10.1097/HJH.0000000000001088

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020



OMNIDOCTOR.RU