

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Канада)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский ин-
декс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2015) 0,727

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Перевод на английский язык
Денисюк Н.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 36876 (стр. 84).
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

Е-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

SINCE 1995

V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Shustov S. B. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Canada)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2015) 0,727

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.
English version Denisuyk N.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team do not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- 178 Ворохобина Н. В., Шустов С. Б., Баландина К. А., Галахова Р. К. **Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы**
- 178 Vorokhobina N. V., Shustov S. B., Balandina K. A., Galakhova R. K. **Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma**
- 186 Майстренко Н. А., Ромашченко П. Н., Довганюк В. С., Лысанюк М. В., Янбукhtина В. Р., Блюмина С. А. **Хирургическое лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза**
- 186 Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Dovganyuk V. S., Lysanyuk M. V., Yanbukhtina V. R., Blyumina S. A. **Surgical treatment in hypertension associated with adrenal diseases**
- 196 Баранов В. Л., Серебрякова И. П., Баринова А. В. **Сравнительная оценка дисфункции эндотелия у больных первичным гиперальдостеронизмом и эссенциальной гипертензией**
- 196 Baranov V. L., Serebryakova I. P., Barinova A. V. **Endothelial function in primary hyperaldosteronism vs essential arterial hypertension**
- 203 Хохунов О. А., Каронова Т. Л., Цой У. А., Гринева Е. Н. **Сердечно-сосудистые осложнения у больных первичным альдостеронизмом**
- 203 Khokhunov O. A., Karonova T. L., Tsoy U. A., Grineva E. N. **Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism**
- 212 Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Баранов В. Л., Великанова Л. И. **Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии**
- 212 Rebrova D. V., Vorokhobina N. V., Baranov V. L., Velikanova L. I. **The method of differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism by high performance liquid chromatography**
- 224 Калягин А. Н., Белобородов В. А., Максикова Т. М. **Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма**
- 224 Kalyagin A. N., Beloborodov V. A., Maksikova T. M. **Symptomatic arterial hypertension associated with primary hyperaldosteronism**
- 231 Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Песикин И. Н., Гордиенко А. В., Хубулава Г. Г. **Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая**
- 231 Barsukov A. V., Korneychuk N. N., Pesikin I. N., Gordienko A. V., Khubulava G. G. **Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case**
- 243 Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И., Конради А. О., Чазова И. Е., Бойцов С. А., Шляхто Е. В. **Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ)**
- 243 Erina A. M., Rotar O. P., Orlov A. V., Solntsev V. N., Shalnova S. A., Deev A. D., Baranova E. I., Konradi A. O., Chazova I. E., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V. **Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study)**
- 253 Кореннова О. Ю., Друк И. В., Турушева Е. А., Приходько Е. П., Подольная С. П., Савченко М. В., Старинская С. Н. **Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском**
- 253 Korennova O. Yu., Druk I. V., Turusheva E. A., Prihodko E. P., Podolnaya S. P., Savchenko M. V., Starinskaya S. N. **Fixed combinations of perindopril and indapamide in hypertensive high-risk patients: antihypertensive efficacy**



Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество

10–11 ноября 2017 года
Самара

**6-я Всероссийская конференция
«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»**

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Артериальная гипертензия
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Острый коронарный синдром
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
- Интервенционная кардиология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей

Заявки принимаются до 1 июля 2017 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения:

Самара, отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, д. 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.

Подача тезисов открывается **1 апреля 2017 года**

Дата окончания подачи тезисов — **1 июля 2017 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте www.samaracardio.ru



Глубокоуважаемые читатели!

В 1922 году один из корифеев отечественной кардиологии Г. Ф. Ланг сформулировал положение, согласно которому все артериальные гипертензии могут быть разделены на первичную — гипертоническую болезнь — и вторичные (симптоматические) гипертензии. В течение последующих десятилетий была показана тесная связь между эссенциальной гипертензией и вторичными формами заболевания. Высказывалась даже точка зрения о том, что любое хроническое повышение артериального давления является признаком гипертонической болезни, тогда как так называемые причины вторичных гипертензий могут расцениваться всего лишь в качестве факторов, провоцирующих манифестацию гипертензии. Впрочем, тот факт, что у значительной части пациентов устранение причины симптоматической артериальной гипертензии приводит к длительной, а в ряде случаев и к пожизненной нормализации показателей артериального давления, свидетельствует о справедливости точки зрения Г. Ф. Ланга. В первую очередь это относится к гипертензиям эндокринного генеза.

Большую клиническую и научную актуальность имеют артериальные гипертензии, связанные с гиперфункцией надпочечников. Это обусловлено их высокой распространенностью (до 10% всех слу-

чаев повышения артериального давления), сложностью диагностики и тяжестью течения, поскольку помимо гипертензионного поражения органов-мишеней у таких пациентов выявляется разнообразная патология, вызванная гормональными нарушениями.

В настоящем выпуске журнала «Артериальная гипертензия» представлены статьи, рассматривающие генетические аспекты надпочечниковых гипертензий, вопросы дифференциальной диагностики форм низкоренинового гиперальдостеронизма, патогенеза его осложнений. Подробно рассмотрены подходы к хирургической коррекции супраренальных гипертензий. Описание клинического случая атипично протекающей параганглиомы, на наш взгляд, будет весьма полезным для практикующих врачей различных специальностей.

Все заинтересованные читатели приглашаются к дискуссии на сайте и на страницах журнала.

С уважением,

доктор медицинских наук, профессор,
член редколлегии журнала

С. Б. Шустов

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.1:616.12-008.331.1:616.4

Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы

**Н. В. Ворохобина, С. Б. Шустов,
К. А. Баландина, Р. К. Галахова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Галахова Рапила Камильевна,
ФГБОУ ВПО «СЗГМУ
им. И. И. Мечникова» Минздрава
России, ул. Вавиловых, д. 14,
Санкт-Петербург, Россия, 195257.
Тел.: +7(812)987-29-13.
Факс: +7(812)555-08-70.
E-mail: rgalakhova@gmail.com,
kafendocrin@szgmu.ru

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 13.01.17.*

Резюме

Наиболее частыми эндокринными причинами вторичной артериальной гипертензии (АГ) являются первичный гиперальдостеронизм и феохромоцитома (ФХ). У пациентов с гиперальдостеронизмом установлена частота соматических мутаций при альдостерон-продуцирующих аденомах (АПА), идентифицированы генетические мутации семейных форм заболевания. Исследователи сделали заключение, что область с альдостерон-продуцирующими клеточными кластерами, происходящая из клубочковой зоны, является следствием соматических мутаций и может быть представлена в качестве предшественника АПА. Наличие аутоантител и хроническая стимуляция ими клубочковой зоны, возможно, объясняет развитие двусторонней гиперплазии и АПА в надпочечниках. Выявление соматических и герминальных мутаций у пациентов с ФХ и параганглиомой способствуют ранней диагностике многих опухолей в рамках синдромальной неоплазии. Внедрение новых генетических исследований в практическую работу будет способствовать ранней диагностике заболеваний надпочечников, протекающих с АГ.

Ключевые слова: симптоматические артериальные гипертензии, феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, альдостерон-продуцирующая аденома, генетические мутации

Для цитирования: Ворохобина Н. В., Шустов С. Б., Баландина К. А., Галахова Р. К. Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):178–185. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-178-185

Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma

**N. V. Vorokhobina, S. B. Shustov,
K. A. Balandina, R. K. Galakhova**
North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ravilya K. Galakhova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
14 Vavilovikh street, St Petersburg,
195257 Russia.
Phone: +7(812)987-29-13.
Fax: +7(812)555-08-70.
E-mail: rgalakhova@gmail.com,
kafendocrin@szgmu.ru

Received 28 December 2016;
accepted 13 January 2017.

Abstract

Pheochromocytoma and primary hyperaldosteronism are the most common causes of secondary hypertension. In a group of patients with primary hyperaldosteronism the prevalence of somatic mutation has been established in patients with aldosterone-producing adenomas (APA), genetic mutations have been identified in patients with family types of the disease. The authors declare that aldosterone-producing cellular clusters, which derived from zona glomerulosa, appear as a result of somatic mutations and might be a precursor of APA. Development of bilateral adrenal hyperplasia and APA might be explained by an existence of autoantibodies and their chronic stimulation of zona glomerulosa. The assessment of somatic and germline mutations in patients with pheochromocytoma and paraganglioma facilitates early diagnostics other tumors within syndromic neoplasia. Implementation of new genetic test in practice would improve early diagnosis of adrenal pathology in hypertensive patients.

Key words: symptomatic arterial hypertension, pheochromocytoma, primary aldosteronism, aldosterone-producing adenoma, genetic mutations

For citation: Vorokhobina NV, Shustov SB, Balandina KA, Galakhova RK. Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):178-185. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-178-185

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии (АГ) связаны с заболеваниями органов, участвующих в регуляции артериального давления (АД). Среди различных заболеваний надпочечников, протекающих с АГ, ведущее место принадлежит первичному гиперальдостеронизму (ПГА) и феохромоцитоме (ФХ).

По данным различных исследователей ПГА является причиной АГ у 5–25% пациентов [1]. ПГА развивается вследствие альдостерон-продуцирующей аденомы (АПА) или идиопатической гиперплазии коры надпочечников (ИГА). Редкими причинами заболевания являются наследственные формы, такие как семейный гиперальдостеронизм I, II или III типов [2].

За последние десятилетия были пересмотрены данные о распространенности ИГА и АПА. По данным различных исследователей значительно увеличилась частота ИГА по сравнению с другими причинами гиперальдостеронизма. Так, в Mayo Clinic по данным исследований, проведенных в 1999 году, у 120 пациентов был диагностирован ПГА, причем в 20% случаев были подтверждены АПА, в 8% предположили наличие аденом и в 72% — наличие ИГА [3]. По данным скринингового исследования у 1125 пациентов с АГ распространенность ПГА, вызванного как АПА, так и ИГА, значительно возросла (с 7,2 до 19,5% соответственно) при увеличении степени тяжести АГ [4].

В настоящее время проводится большое количество исследований по изучению генетических факторов в развитии первичного ГА. Были проведены работы с целью определения соматических мутаций, генетического спектра и корреляции соматических мутаций и клинической картины у пациентов с АПА [5, 6]. Анализ данных 474 пациентов показал наличие соматических мутаций у 54% из всех обследованных с АПА (варьируя от 27,2 до 56,8% в разных центрах). Данных в литературе о генетике идиопатического гиперальдостеронизма нами не найдено.

Мутация гена *KCNJ5*, представляющая наиболее распространенную генетическую поломку при АПА и выявляемая у 38% пациентов с АПА [7], приводит к изменениям в фильтре калиевого канала *GIRK4*. Эти изменения характеризуются потерей селективности канала, деполяризацией мембраны и повышением концентрации внутриклеточного кальция. Это в свою очередь вызывает повышение синтеза *CYP11B2* и увеличение продукции альдостерона. Мутации *KCNJ5* чаще встречаются у азиатских пациентов с распространенностью 73% в Восточной Азии по сравнению с 39% в Европе [8].

Мутация гена *SACNA1D* является второй наиболее распространенной генетической поломкой и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, что способствует увеличению содержания внутриклеточного кальция и стимуляции продукции альдостерона. По данным ряда авторов мутация встречается у 9,3% пациентов с АПА [7]. В настоящее время идентифицированы десять мутаций *SACNA1D*.

Изучение корреляции мутаций генов *KCNJ5* и *SACNA1D* с клиническими и биохимическими параметрами показало, что пациенты с *KCNJ5* мутациями были чаще женского пола и молодого возраста, у всех пациентов отмечалась низкая концентрация калия в крови [9]. Проведен метаанализ 13 исследований по изучению соматической мутации *KCNJ5* у 1636 пациентов с АПА [10]. Анализ показал, что данные мутации сопровождалась высокой продукцией альдостерона, чаще встречались у молодых пациентов женского пола с большими размерами образований.

Мутации *SACNA1D* обнаруживаются при меньших размерах аденом. Не было выявлено связи между данными мутациями и уровнями альдостерона и ренина, альдостерон-ренинового отношения, отсутствовала корреляция с послеоперационными исходами и уровнем АД [9].

Некоторые авторы сообщают о мутациях в генах пациентов с АПА, кодирующих АТФаза: Na^+/K^+ -АТФаза 1, кодируемая как *ATP1A1*, и Ca^{2+} -

АТФаза 3, кодируемая как *ATP2B3*. Эти изменения встречались чаще у мужчин с высокой концентрацией альдостерона плазмы и низким уровнем калия в крови [11, 12]. В целом мутации генов *ATP1A1* и *ATP2B3* мутации выявлены у 5,3 и 1,7% пациентов соответственно [9].

В отличие от остальных форм, семейные формы ПГА наблюдаются у небольшого количества пациентов. Еще в 1992 году причина наследственной формы I типа — глюкокортикоидзависимого альдостеронизма была описана Sutherland и соавторами [13]. При этой форме происходит гибридизация генов из неравного кроссинговера между *CYP11B1* (кодирует 11 β -гидроксилазу) и *CYP11B* (кодирует синтез альдостерона) на хромосоме 8q24 [14].

Семейный гиперальдостеронизм I типа наследуется как аутосомно-доминантное заболевание и составляет 0,5–1% из всех случаев пациентов с АГ, 5% среди всех форм ПГА, встречается как у мужчин, так и у женщин. Это гетерогенное заболевание с широким разнообразием клинических и биохимических характеристик даже внутри одной семьи. Обычно пациенты страдают тяжелой формой АГ с высокой инвалидизацией и смертностью в молодом возрасте в результате геморрагических инсультов. Скрининг должен проводиться у пациентов младше 20 лет с АГ или с семейной историей АГ и геморрагических инсультов в возрасте менее 40 лет [15]. При этой форме имеется гиперпродукция 18-гидрокортизола (18ОНF) и 18-оксокортизола (18оxоF). В большинстве случаев выявляется билатеральная гиперплазия коры надпочечников. Диагноз семейного гиперальдостеронизма I типа обычно подтверждается длинноцепочечной полимеразной реакцией [16].

Семейный гиперальдостеронизм II типа, встречающийся у 1,2–6% пациентов с ПГА, является формой гиперальдостеронизма при отсутствии гибридного *CYP11B1/B2* гена и был впервые описан в 1991 году. Генетическая причина этого типа заболевания до сих пор неизвестна, но ассоциация с локусом 7p22 была описана в некоторых семьях с аутосомно-доминантным типом наследования [17]. Заболевание имеет разные клинические проявления, неотличимые от ИГА и АПА, поэтому диагноз базируется на появлении ПГА у двух и более членов семьи первой степени родства.

После первоначальной идентификации соматических мутаций при альдостеронпродуцирующих аденомах новые возможности генетических исследований привели к открытию герминальных мутаций. Семейный гиперальдостеронизм III типа был впервые описан в 2008 году у отца и двух дочерей с тяжелой гипокалиемической ювенильной

гипертензией [18]. Глюкокортикоиднезависимый гиперальдостеронизм сопровождался высокими уровнями 18OHF и 18охоF. Билатеральная надпочечниковая гиперплазия была выявлена у большинства пациентов. Недавно установлено, что семейная гиперплазия надпочечников III типа обусловлена гетерозиготной мутацией в гене G1RK4 (кодируемом KCNJ5). Также в обследованных семьях наблюдалась Thr158Ala-мутация [19]. U. I. Scholl и соавторы (2015) описали 4 семьи с ПГА, две из которых имели тяжелое течение болезни и герминальную мутацию Gly151Arg KCNJ5 [23]. В двух других семьях с мягким течением ПГА были обнаружены герминальные мутации Gly151Glu KCNJ5. Похожие изменения выявлены в 21 европейской семье [20]. Обнаружены мутации Ile157Ser у матери и дочери с тяжелым гиперальдостеронизмом, массивной надпочечниковой гиперплазией и рефрактерной ювенильной гипертензией [21]. Таким образом, различные герминальные мутации KCNJ5 при семейной форме III типа имеют аутосомно-доминантный тип наследования, у пациентов наблюдаются различная клиническая картина и тяжесть течения заболевания.

Синдром Менделя, включающий ПГА и нервно-мышечные изменения, был описан в двух случаях, вызванных герминальными мутациями CACNA1D [22]. Недавно были описаны 5 независимых случаев идентичных герминальных мутаций в гене CACNA1H среди 40 пациентов с ювенильным ПГА, что является новой семейной формой гиперальдостеронизма, так как эти мутации не были ранее описаны при ПГА. CACNA1H кодирует потенциал-зависимые кальциевые каналы [23]. Мутация способствует снижению инактивации канала и увеличению уровня внутриклеточного кальция, стимулируя продукцию альдостерона.

Как в здоровых надпочечниках, так и при АПА иммуногистохимическими методами были выявлены альдостерон-продуцирующие кластеры клеток с высокой степенью экспрессии CYP11B2 [24]. Количество альдостерон-продуцирующих клеточных кластеров (АРСС) было больше у женщин по сравнению с мужчинами. Данные группы клеток располагаются в слое кортизол-продуцирующих клеток, негативных для CYP11B2. Таким образом, продукция альдостерона происходит из АРСС пучковой зоны и стимулирует клубочковую зону. Исследование с использованием микрочипов показало, что данные кластеры клеток похожи по структуре на клубочковую зону и обладают способностью к усиленной продукции альдостерона [25]. Кроме того, секвенирование нового поколения продемонстрировало, что АРСС-клетки встречаются при АПА с соматическими мутациями (CACNA1D и ATR1A1),

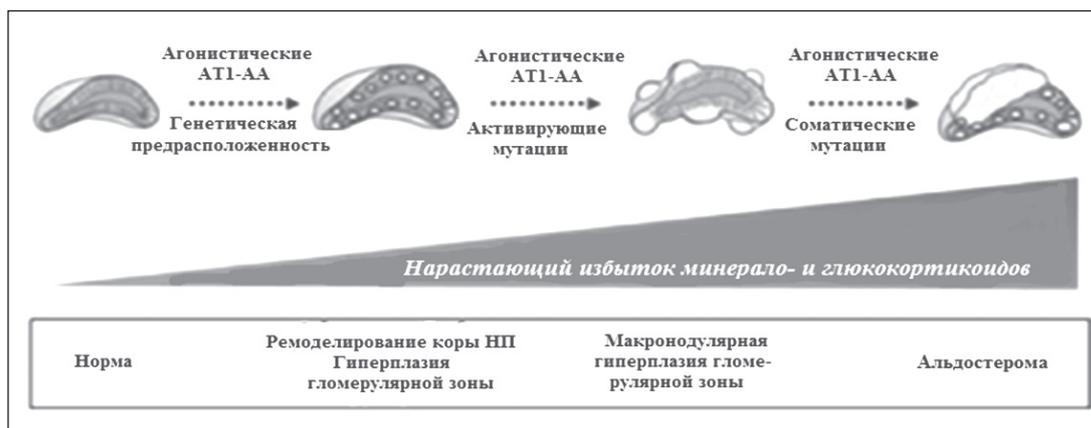
что приводит к ренин-независимому гиперальдостеронизму. Спектр выявленных генетических мутаций в АРСС-клетках отличался от такового при АПА. В них не было обнаружено мутации KCNJ5. В результате исследователи пришли к выводу, что АРСС происходят из клубочковой зоны коры надпочечников вследствие соматических мутаций и могут являться предшественниками АПА.

Для аутоантител против рецептора к ангиотензину II 1-го типа, связанного с G-белком (AT1-AA), недавно была показана ассоциация с такими состояниями, как преэклампсия, отторжение почечного трансплантата, АГ [26]. Kem D. C. и соавторы (2014) исследовали патогенетическую значимость этих аутоантител и пришли к выводу, что они способствуют развитию ПГА и АГ [27]. Авторы показали, что выделенные у 13 пациентов антитела AT1-AA стимулируют активацию лозартан- и кандесартан-чувствительного рецептора AT1 (AT1R). Влияние этих антител приводит к уменьшению сопротивления при сокращении артерий и стимуляции продукции альдостерона при адренкортикальной карциноме (HAC15 клеточная линия). Антитела AT1-AA могут изменять аллостерическую конфигурацию рецептора AT1R и усиливать связывание ангиотензина II. Авторы предположили, что присутствие аутоантител может способствовать сохранению гипертензии у 50% больных с АПА после адреналэктомии [27]. Исследование похожей группы пациентов с ПГА показало большую распространенность антител AT1-AA при идиопатической гиперплазии надпочечников (75%) по сравнению с аденомами (46%) [28]. Таким образом, хроническая стимуляция клубочковой зоны аутоантителами AT1-AA с предрасположенностью к соматическим мутациям, возможно, объясняет развитие двусторонней гиперплазии и АПА в надпочечниках (рис.).

ФХ образуется из хромоафинных клеток мозгового слоя надпочечников. Параганглиомами (ПГЛ) называют опухоли, продуцирующие катехоламины, исходящие из параганглиев различной локализации (около солнечного, почечного, надпочечникового, аортального, подчревного сплетений, впереди от брюшной аорты и выше нижней брыжеечной артерии). При АГ ФХ и ПГЛ встречаются у 0,2–0,6% пациентов [29, 30]. В общей популяции распространенность ФХ составляет 1:100000–200000 случаев в год, а ПГЛ — 1:500000 в год [31, 32].

По данным ряда авторов наследственная причина хромоафинных опухолей выявляется более чем в 30% случаев [32, 33]. ФХ ассоциирована со следующими наследственными заболеваниями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1), болезнь

Рисунок. Адrenокортикальное ремоделирование при первичном гиперальдостеронизме



Примечание: АТ1-АА — аутоантитела к рецептору к ангиотензину II 1-го типа; НП — надпочечники.

фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром). ФХ и ПГЛ являются следствием смешанных генетических мутаций и эпигенетических изменений. Эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию ФХ. В связи с изменением эпидемиологических представлений об удельном весе генетически детерминированных ФХ актуально изучение фенотипических и лабораторных особенностей различных семейных форм заболевания: время манифестации заболевания, частота метастатического поражения, характер опухолевой секреции. Надежным методом диагностики наследственного характера заболевания является генетическое типирование, необходимое для определения лечебной тактики [34, 35].

Генетические мутации в зависимости от экспрессии генов классифицируются в два основных кластера [33, 36]. Кластер псевдогипоксического пути (кластер 1) включает мутации генов HIF2A, PHD2, VHL, SDHX, IDH, MDH2 и FH. В кластер 2 собраны мутации генов, ассоциированных с нарушенной активацией сигнального пути киназы. В этот кластер входят мутации генов RET, NF1, KIF1B β , MAX и TMEM127. В последние годы выявлены мутации генов, отвечающих за предрасположенность к развитию ФХ и ПГЛ. К таким генам относятся GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A, p53, BAP1 и BRCA 1 и 2 [33, 36, 37].

Выявление герминальных мутаций у пациентов с ФХ или ПГЛ способствует ранней диагностике многих опухолей в рамках синдромальной неоплазии. Герминальные мутации были выявлены в генах SDHA, SDHC, SDHAF2, FH, KIF1 β и TMEM127 [33, 37], в то время как соматические мутации были найдены только в гене HRAS [36]. Мутации в гене TMEM127 были описаны недавно при ПГЛ. До сих пор мутации были обнаружены только у пациентов с опухолями, локализованными в надпочечниках. Недавно были описаны генетические мутации ге-

нов при опухолях, находящихся вне надпочечников [33, 37]. Это были соматические и герминальные мутации в генах SDHB, SDHD, NF1, RET, VHL, MAX. Мутации других генов, таких как MEN1, EGLN1, EGLN2, MDH2, IDH1 и BAP1, были обнаружены в единичных случаях у пациентов с ФХ и ПГЛ [33, 35, 38].

В 2002 году Neumann H. P. H. и соавторы (2002) провели типирование основных генов, ассоциированных с ФХ и ПГЛ (SDHB, SDHD, VHL, RET), более чем у 3600 пациентов. У 33,8% обследованных отмечались наследственные мутации [39]. Самые распространенные мутации были обнаружены в генах SDHB (10,3%), SDHD (8,9%), VHL (7,3%), RET (6,3%) и NF1 (3,3%). Наследственные мутации SDHC, SDHA, MAX и TMEM127 выявлялись с частотой менее 2%. При обследовании 315 пациентов со спорадическими случаями ФХ и ПГЛ не было выявлено ни одного случая мутации SDHAF2 [39].

Открытие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы (SDH) продемонстрировало намного более частое выявление наследственных вариантов болезни [33]. SDH — интегрированный мембрано-протеиновый комплекс, который участвует как в процессе окислительного фосфорилирования, так и в критических реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) [40]. Комплекс SDH связан с внутренней мембраной митохондрий, имеет сложную структуру и состоит из 4 субъединиц: 2 гидрофильные субъединицы — SDHA и SDHB и 2 гидрофобные субъединицы — SDHC и SDHD [41].

Первой выявленной мутацией SDHA была гетерозиготная герминальная мутация p.Arg589Trp, ассоциированная с катехоламинпродуцирующей абдоминальной ПГЛ [42]. Авторами *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что мутации SDHA приводят к потере SDH-ферментативной активности в опухолевых тканях [42]. Герминальные мутации

гена SDHB считаются факторами, определяющими злокачественность опухолей из хромаффинной ткани, и являются предикторами плохого прогноза [33, 43, 44]. Мутантные аллели SDHD приводят к потере функциональной активности комплекса II электронтранспортной цепи [33]. На сегодняшний день описано большое количество мутаций SDHB, ассоциированных с нейроэндокринными неоплазиями. При изучении злокачественных ФХ и ПГЛ (злокачественность оценивалась по наличию метастазов и гистологически подтвержденной инвазии в лимфатические узлы) в 42% случаев были обнаружены герминальные мутации SDHB [45, 46]. Vrouwers F. и соавторы (2006) продемонстрировали наличие мутации SDHB у 13 пациентов из 44 обследованных со злокачественными ПГЛ [46]. Среднее время появления метастазов для пациентов с наличием SDHB мутаций составляет 4 месяца, по сравнению с 20 месяцами для пациентов без таких мутаций [45, 46]. В обзоре McWhinney S. R., Pasini V. и Stratakis C. A. (2007) показано, что распространенность мутации гена SDHB зарегистрирована у 36% пациентов со злокачественными ФХ и ПГЛ [47]. Таким образом, считается установленным, что обнаружение герминальных мутаций SDHB является предиктором последующего быстрого метастазирования.

Герминальные мутации SDHC и SDHD встречаются у больных с наследственными ПГЛ («синдром параганглиомы-феохромцитомы»). Вариантные мутации SDH описаны для опухолей желудочно-кишечного тракта [49], почек, в том числе семейной почечно-клеточной карциномы [33, 49], что подтверждает факт ассоциации вариантных герминальных мутаций SDH с различными нейроэндокринными опухолями.

Герминальные мутации RET-протоонкогена, которые влекут за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию, обуславливают множественную эндокринную неоплазию 2-го типа (МЭН 2) [50]. Ген RET, расположенный на хромосоме 10q11.2, кодирует белок рецептора, отвечающего за рост, дифференцировку и выживание клетки. В настоящее время типичные мутации гена RET определяются в 8 экзонах [50, 51]. Пациенты с МЭН-2а имеют миссенс-мутации в экзоне 10 (С609, С610, С611, С618, С620) и экзоне 11 (С634) [52]. Эти мутации повреждают один из шести цистеиновых остатков в RET-внеклеточном домене [53]. Мутации в этих остатках цистеина приводят к гомодимеризации рецептора через формирование дисульфидных мостиков. До 98% пациентов с МЭН-2а имеют мутацию в одном из цистеиновых кодонов внеклеточного домена RET-белка: 609, 611, 618, 629 (экзон 10) и 634

(экзон 11) [52, 54]. Более 80% случаев МЭН-2а обусловлено мутацией кодона 634. В редких случаях мутации цистеинового домена могут быть в 610, 620, 630-м и других кодонах [53, 54].

При МЭН-2b более чем у 95% пациентов имеется мутация в экзоне 16 (С918). Подобная локализация мутации предоставляет рецептору тирозинкиназы возможность активироваться в мономерном состоянии, что приводит к усилению фосфорилирования внутриклеточных остатков тирозина (повышается местная киназная каталитическая активность). Также описаны более редкие нецистеиновые мутации, расположенные в пределах внутриклеточного каталитического домена RET [53, 54].

Специфическое место мутирующего остатка в пределах RET-белка коррелирует с фенотипическими особенностями пациентов. При впервые поставленном диагнозе 30% ФХ билатеральные. У 50% пациентов с впервые выявленной односторонней ФХ в среднем в течение десяти лет выявляется ФХ другого надпочечника. Секретция преимущественно адреналина происходит в пароксизмальном режиме. По сравнению с опухолями при болезни фон Гиппеля–Линдау, ФХ при МЭН 2 имеют большой запас катехоламинов и более медленный внутриопухольный метаболизм [54]. Развитие методов секвестирования нового поколения, семейная встречаемость этих генетических мутаций и синдромов могут способствовать ранней постановке диагноза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Asbach E, Williams TA, Reincke M. Recent developments in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(6):335–41. doi:10.1055/s-0042-105278. Epub 2016 May 24.
2. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *J Annals of medicine*. 2013;45(4):375–383. doi:10.3109/07853890.2013.785234.
3. Young WF. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144(6):2208–2213. doi:10.1210/en.2003-0279.
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am CollCardiol*. 2006;48(11):2293–300.
5. Akerstrom T, Crona J, Delgado Verdugo A, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS ONE*. 2012;7e41926.
6. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of

- KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2012;59(3):592–598. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186478.
7. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone producing adenomas and secondary hypertension. *Nature Genetics*. 2013;45:440–444. doi:10.1038/ng.2550.
 8. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *J Hypertension*. 2015;65(3):622–628. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03346.
 9. Williams TA, Monticone S, Schack VR, Stindl J, Burrello J, Buffolo F et al. Somatic ATP1A1, ATP2B3 and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas. *J Hypertension*. 2014;63(1):188–195. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01733.
 10. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):E1089–E1095. doi:10.1210/jc.2015–2149.
 11. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *J Hypertension*. 2012;59(3):592–598. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186478.
 12. Stindl J, Tauber P, Sterner C, Tegtmeier I, Warth R, Bandulik S. Pathogenesis of adrenal aldosterone producing adenomas carrying mutations of the Na(+)/K(+)-ATPase. *J Endocrinology*. 2015;156(12):4582–4591. doi:10.1210/en.2015–1466.
 13. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J*. 1966;95(22):1109–1119.
 14. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *J Nature*. 1992;355(6357):262–265.
 15. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):445–450.
 16. MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A, Loughlin S, Gates LJ, Inglis GC et al. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4328–4331.
 17. So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertension*. 2005;23(8):1477–1484.
 18. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–3123.
 19. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C et al. K + channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331(6018):768–772.
 20. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC, Monticone S, Lang K, Beuschlein F et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2012;59(2):235–240.
 21. Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM et al. A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1532–E1539.
 22. Petramala L, Savoriti C, Zinnamosca L, Marinelli C, Settevendemie A, Calvieri C et al. Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism in a patient with arrhythmic disorders. *Intern Med*. 2013;52(18):2071–2075.
 23. Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *eLife*. 2015;4: e06315.
 24. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2296–2305.
 25. Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(33):E4591–E4599.
 26. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103(7):945–952.
 27. Kem DC, Li H, Velarde-Miranda C, Liles C, Vanderlinde-Wood M, Galloway A et al. Autoimmune mechanisms activating the angiotensin AT1 receptor in ‘primary’ aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1790–1797.
 28. Li H, Yu X, Cicala MV, Mantero F, Benbrook A, Veitla V et al. Prevalence of angiotensin II type I receptor (AT1R)-activating autoantibodies in primary aldosteronism. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(1):15–20.
 29. Zuberá SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *J Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):295–311.
 30. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol*. 1999;161(3):764–767.
 31. Santos P, Pimenta T, Taveira-Gomes A. Hereditary phaeochromocytoma. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(5):393–400.
 32. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190–208.
 33. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942.
 34. Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromicphaeochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):898–906.
 35. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7–12.
 36. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):101–111.
 37. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108–119.
 38. Yang C, Zhuang Z, Flidner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P et al. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(1):93–104.
 39. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1459–1466.

40. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):405–414.

41. Yankovskaya V, Horsefield R, Törnroth S, Luna-Chavez C, Miyoshi H, Léger C et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science*. 2003;299(5607):700–704.

42. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Bram van Gessel, Oudijk L et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1472–E1476.

43. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505–4509.

44. Lorient C, Burnichon N, Gadessaud N, Vescovo L, Amar L, Libè R et al. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by SDHB gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E954–E962.

45. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3822–3828.

46. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505–4509.

47. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. International carney triad and Carney–Stratakis syndrome consortium familial gastrointestinal stromal tumors and germline mutations. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1054–6.

48. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266(1):19–42.

49. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(17):1260–2.

50. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Update Horm Res*. 2007;68:101–4.

51. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3999–4003.

52. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol*. 2001;86(12):5658–71.

53. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN 2 syndrome. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):111–6.

54. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *J Am Med Assoc*. 1996;276(19):1575–9.

Информация об авторах

Ворохобина Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра патологии надпочечников ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Баландина Ксения Александровна — доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Галахова Рапила Камилевна — доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Natal'ya V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor, Head, Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor, Chief, Center of Adrenal Pathology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kseniya A. Balandina, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ravilya K. Galakhova, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.45

Хирургическое лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза

Н. А. Майстренко¹, П. Н. Ромащенко¹, В. С. Довганюк¹,
М. В. Лысанюк¹, В. Р. Янбухтина², С. А. Блюмина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Довганюк Виталий Сафронович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России, ул. академика
Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 194044.
E-mail: vit.dov65@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 02.04.17.

Резюме

Несмотря на то что за последние два десятилетия многие сложные вопросы диагностики и хирургического лечения больных гормонально-активными образованиями надпочечников (ГАОН) детально изучены, осведомленность практикующих врачей об этой патологии остается недостаточной. Анализ результатов обследования и лечения 758 больных ГАОН свидетельствует, что длительно существующая при этой патологии симптоматическая артериальная гипертензия (САГ) характеризуется злокачественным течением с развитием сосудистых осложнений в бассейне сердечных и/или мозговых артерий, трудно поддается антигипертензивной терапии и требует целенаправленной коррекции обменно-эндокринных нарушений перед хирургическим вмешательством. Установлено, что адреналэктомия у больных ГАОН является основным методом устранения САГ. Причины сохранения или рецидивирования артериальной гипертензии (АГ) у 35,7% оперированных не связаны с оперативным вмешательством, а обусловлены длительностью повышенного артериального давления более $5,37 \pm 3,30$ года до манифестации опухолевого процесса у пациентов зрелого возраста (старше $44,75 \pm 3,89$ года), эндокринно-обменными и сердечно-сосудистыми нарушениями. Преобладание прессорных гормонов над депрессорными приводит к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, обуславливает развитие диастолической дисфункции левого желудочка вследствие нарушения релаксации миокарда и возрастания роли систолы предсердий в его наполнении. Выявление указанных факторов, способствующих сохранению или рецидиву АГ, требует подбора и проведения у прооперированных больных целенаправленной антигипертензивной терапии. Своевременная диагностика у больных ГАОН, проведение патогенетически обоснованной предоперационной медикаментозной подготовки и выполнение адекватного хирургического лечения способствуют устранению САГ надпочечникового генеза, обеспечивают хорошие результаты лечения и высокое качество жизни пациентов.

Ключевые слова: симптоматическая артериальная гипертензия, гормонально-активные опухоли надпочечников, адреналэктомия

Для цитирования: Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Довганюк В. С., Лысанюк М. В., Янбухтина В. Р., Блюмина С. А. Хирургическое лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):186–195.
doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-186-195

Surgical treatment in hypertension associated with adrenal diseases

N. A. Maystrenko¹, P. N. Romashchenko¹,
V. S. Dovganyuk¹, M. V. Lysanyuk¹,
V. R. Yanbukhtina², S. A. Blyumina¹

¹ Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vitaly S. Dovganyuk,
Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: vit.dov65@rambler.ru

Received 28 December 2016;
accepted 2 April 2017.

Abstract

Despite the recent advances in diagnosis and surgical treatment of hormonally active adrenal tumors (GAAT), the awareness of medical practitioners about the disease remains insufficient. The results of examination and treatment of 758 GAAT patients prove that long existing symptomatic (secondary) arterial hypertension (SHTN) is malignant characterized by the development of vascular complications involving cardiac and/or cerebral arteries, and drug-resistance and requires pre-surgery correction of metabolic and endocrine disorders. In GAAT, adrenalectomy is the main method of SHTN treatment. The reasons for maintaining or recurrence of arterial hypertension (HTN) after surgery in 35,7% of patients are not associated with surgery itself, but are due to the long duration of high blood pressure due to a $5,37 \pm 3,30$ years before the manifestation of the tumor in adult patients (older $44,75 \pm 3,89$ s), and co-existent endocrine, metabolic and cardiovascular disorders. The predominance of the pressor hormones over depressor ones leads to the cardiovascular remodeling, causes the development of left ventricular diastolic dysfunction due to impaired relaxation and the increased role of atrial systole in its filling. If these factors are identified, the selection and follow-up of the patients after surgery, and the choice of antihypertensive therapy are required. Early diagnosis of GAAT, adequate preoperative drug therapy, and implementation of timely surgical treatment contribute to the elimination of adrenal-related SHTN, provide good treatment results and better quality of life in GAAT patients.

Key words: symptomatic hypertension, hormonally active adrenal tumors, adrenalectomy

For citation: Maystrenko NA, Romashchenko PN, Dovganyuk VS, Lysanyuk MV, Yanbukhtin VR, Blyumina SA. Surgical treatment in hypertension associated with adrenal diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):186–195. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-186-195

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, которым страдает почти четверть взрослого населения планеты, и представляет одну из главных медико-социальных проблем современного человечества по распространенности и материальному ущербу, причиняемому обществу [1–3].

Доказано, что с повышением уровня артериального давления (АД) напрямую возрастает риск развития таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая

сердечная недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения [4]. Мониторинговой комиссией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) установлено, что осложнения АГ являются причиной около 7,1 млн смертей в год [3]. Важная роль среди причин развития симптоматической артериальной гипертензии (САГ) отводится обменно-эндокринным нарушениям, развивающимся у пациентов с опухолями надпочечников [5–10]. По результатам проведенных эпидемиологических исследований на их долю приходится от 5 до 13% всех АГ [3, 11].

Наиболее частыми эндокринными причинами развития САГ являются опухоли коркового (альдостерома, кортикоостерома) и мозгового (феохромочитома) слоя надпочечников, приводящие соответственно к повышенной гиперпродукции альдостерона, кортизола, адреналина и норадреналина. Развивающиеся клинические синдромы в виде первичного гиперальдостеронизма (ПГА), эндогенного гиперкортизолизма, гиперкатехоламинемии в первую очередь манифестируются развитием трудно корригируемой АГ и ее осложнений [12–16].

Диагностика патологии надпочечников, сопровождающейся АГ, не вызывает особых затруднений, тем не менее с трудностями интерпретации ситуации приходится встречаться и в настоящее время. Это связано с постепенным развитием клинических симптомов вследствие гиперпродукции гормонов надпочечников, где на первое место выходит только повышение АД. Кроме того, отсутствие врачебной настороженности и недостаточные знания клинической симптоматики этих заболеваний приводят к тому, что больных длительное время рассматривают как лиц, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), а проводимая антигипертензивная терапия здесь, как правило, не приводит к желаемому результату. Поэтому своевременная диагностика опухолей надпочечников и хирургическое лечение в большинстве наблюдений способствуют нормализации АД или более благоприятному течению АГ [17–23].

Цель исследования — оценить эффективность обследования, периоперационного лечения и результаты оперативных вмешательств у больных АГ надпочечникового генеза.

Материалы и методы

В клинике факультетской хирургии имени С. П. Федорова ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России накоплен опыт обследования и лечения 1035 пациентов с хирургическими заболеваниями надпочечников. Специальное изучение САГ проведено у 758 больных гормонально-активными образованиями надпочечников (ГАОН), прооперированных по поводу альдостеромы — 283 (37,4%) пациента, кортикоостеромы — 228 (30,1%), хромоафиномы — 247 (32,5%).

Средний возраст больных на момент проведения обследования и лечения варьировал от 15 до 79 лет, составив в среднем $41,1 \pm 3,1$ года, женщин — $40,8 \pm 2,9$ года, мужчин — $41,5 \pm 3,1$ года.

Всем больным выполняли комплексное обследование, включающее общеклинические, био-

химические, гормональные, лучевые методы исследования, согласно разработанному в клинике лечебно-диагностическому алгоритму [18, 20, 21, 24].

Проводилось изучение гормонального фона плазмы крови (адренотропный гормон, кортизол, метанефрин, норметанефрин, активность ренина плазмы), в том числе предшественников глюкокортикоидов с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии крови [25, 26, 12].

С целью верификации клинической формы ПГА проведены функциональные исследования (маршевая и верошпириновая пробы), направленные на выявление автономности секреции альдостерона [5, 27].

В качестве специальных инструментальных методов исследования пациентам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) (в том числе интраоперационное), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию, селективную флебографию с разделным забором крови, оттекающей от надпочечников для исследования гормонального фона [9, 28, 29].

Состояние сердечно-сосудистой системы и центральной гемодинамики при подготовке к операции изучали при помощи суточного мониторирования АД, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, интегральной реографии тела, исследование функции внешнего дыхания, интраоперационного мониторинга сердечно-сосудистой и дыхательной систем [30]. Проведенные исследования позволили дать оценку функциональных резервов организма оперируемых больных и провести их целенаправленную коррекцию [18, 20, 24].

Такой подход к оценке состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных ГАОН обеспечивал надежную профилактику развития осложнений на всех этапах периоперационного периода.

Морфологическое исследование удаленного надпочечника с опухолью являлось завершающим этапом диагностики. При гистологическом исследовании удаленных препаратов руководствовались современной Международной гистологической классификацией эндокринных опухолей [31]. Проводилось изучение гистологических структур, как самой опухолевой ткани, так и изменений в строении надпочечника вне опухоли. Гистологические и электронно-микроскопические исследования проводили по общепринятым методикам, опубликованным в литературе [32].

Результаты и их обсуждение

Развитие АГ разной степени выраженности до операции установлено у 678 (89,4%) больных гормонально-активными опухолями надпочечников. У 36,4% больных патология привела к развитию тяжелых гемодинамических нарушений и осложнений со стороны органов и систем (табл. 1).

ПГА, обусловленный альдостеронсекретирующей аденомой (АСА) коры надпочечника, диагностирован у 283 больных. Проведенные нами исследования показали, что значимыми ($p < 0,05$) признаками АСА с чувствительностью 97,5% являются: низкорениновая АГ с концентрацией альдостерона в крови более 500 пг/мл, положительная маршевая проба и наличие округлой опухоли в одном из надпочечников диаметром от 0,6 до 4,0 см ($2,46 \pm 1,41$ см) с плотностью $11,5 \pm 3,4$ НУ и повышением ее до $30,0 \pm 2,8$ НУ после внутривенного контрастирования при КТ [20, 21].

Типичный вариант клинического проявления АСА, характеризовавшийся наличием АГ, дизурических нарушений и нейромышечного синдрома, отмечен у 49,4% больных. Нетипичный вариант клинического течения АСА, заключающийся в наличии одного или двух синдромов заболевания, установлен у 50,6% обследованных (в том числе у 6,6% больных клинические проявления отсутствовали или определялись редкие эпизоды умеренного повышения АД). Полученные нами данные не позволяют согласиться с мнением некоторых авторов, считающих, что для АСА харак-

терны только типичные клинические проявления ПГА [13].

Установлено, что средняя длительность АГ у больных АСА составила $7,02 \pm 3,15$ года и характеризовалась кризовым течением в 60,3% случаев. Длительно существующая АГ у 20,6% больных ПГА обуславливала развитие на момент постановки диагноза от одного до трех сосудистых осложнений (табл. 1).

Особый интерес вызвало изучение нетипичного варианта проявления АСА у 6,6% пациентов (субклиническая форма), у которых отсутствовали клинические проявления ПГА либо имелись редкие эпизоды умеренного повышения АД. При обычной оценке гормонального статуса концентрация альдостерона плазмы была в норме или на ее верхней границе, активность ренина плазмы — в норме или на ее нижней границе. Только последующее углубленное исследование гормонального фона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии крови позволило выявить статистически значимое ($p < 0,05$) повышение секреции гормонов — предшественников синтеза кортикостероидов (11-дезоксикортизола до $7,46 \pm 4,02$ нг/мл (норма: 1–3 нг/мл) и 11-дезоксикортикостерона до $7,3 \pm 4,8$ нг/мл (норма: < 2 нг/мл), свидетельствующих о начальных этапах развития АСА. Повышение кортикостерона крови оказалось незначимым ($p > 0,05$) [21].

Анализ клинических проявлений синдрома эндогенного гиперкортизолизма у 228 (30,1%) боль-

Таблица 1

**ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Осложнение	Число больных (%)		
	Альдо-стерома	Кортикостерома	Хромаффиннома
Сердечная недостаточность II функционального класса	–	16,4	22,6
Сердечная недостаточность III функционального класса	–	9,3	51,7
Сердечная недостаточность IV функционального класса	–	–	14,6
Острое нарушение мозгового кровообращения	9,8	7,1	10,2
Острый инфаркт миокарда	0,8	3,2	5,1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность с отеком легких	–	2,8	1,5
Ангиоретинопатия	3,3	6,7	11,7
Катехоламинная миокардиодистрофия	–	–	8,0
Носовые кровотечения	–	–	2,9
Нефропатия	5,1	25,9	5,1
Сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе	–	29,6	5,1
Энцефалопатия	1,6	8,2	1,5

ных выявил их многочисленность и специфичность. Нередко именно изменения внешнего вида у этих пациентов служили поводом для целенаправленного диагностического поиска врачей поликлиники по месту жительства. По степени выраженности клинических симптомов наблюдаемых нами больных можно было разделить на две группы. Первую группу (71,1 %) составили больные, у которых выявлялась типичная клиническая картина заболевания. Помимо специфических изменений внешности у всех этих пациентов выявлялась АГ, которая у 22,2 % больных характеризовалась кризовым течением с уровнями систолического артериального давления до 200–220 мм рт. ст. Нарушение сердечного ритма установлено у 28,9 % больных. При этом мы не обнаружили какой-либо зависимости между уровнем АГ и длительностью заболевания. У подавляющего большинства больных (94,7 %) имелись изменения миокарда (по данным ЭКГ), признаки сердечной недостаточности у 44,4 %.

Вторая группа больных (28,9 %) с субклиническими признаками эндогенного гиперкортизолизма характеризовалась наличием стертой клинической картины и отсутствием специфических проявлений заболевания.

Проведенные гормональные исследования показали, что среднестатистические показатели уровня адренокортикотропного гормона у больных кортикостеромой были нормальными и составили $2,5 \pm 1,1$ пмоль/л ($p < 0,001$), в то время как концентрация кортизола в плазме крови была повышенной и составила 987 ± 248 нмоль/л ($p < 0,001$). Показатели уровня свободного кортизола и экскреции 17-ОКС в суточной моче также были повышены — $46,2 \pm 12,4$ мкмоль/л/с и $645,0 \pm 174,3$ нмоль/л/с ($p < 0,001$) соответственно. Проведение большой дексаметазоновой пробы позволило установить, что на трети суток уровень кортизола в плазме крови и суточная экскреция 17-ОКС с мочой снижались менее чем на 50 %, что доказывало автономную гиперпродукцию кортикостероидов опухолью надпочечников ($p < 0,001$). Установлено, что у пациентов с субклинической формой эндогенного гиперкортизолизма при умеренном повышении кортизола плазмы крови характерно статистически значимое ($p < 0,05$) повышение гормонов — предшественников синтеза кортикостероидов: 11-дезоксикортизола до $11,3 \pm 3,1$ нг/мл (норма: 1–3 нг/мл), 11-дезоксикортикостерона до $12,3 \pm 2,3$ нг/мл (норма: < 2 нг/мл), кортикостерона до $9,1 \pm 2,3$ нг/мл (норма: < 3 нг/мл).

Кортикостеромы на компьютерных томограммах выявлялись как объемные образования округлой формы с четкими и ровными контурами диа-

метром 20–30 мм, нативной плотностью $19,3 \pm 2,2$ HU с равномерным накоплением контрастирующего препарата в паренхиматозную фазу сканирования до $46,0 \pm 3,4$ HU, при отсроченном сканировании — до $18,0 \pm 3,4$ HU [32].

Обследование 247 (32,5 %) больных хромаффиномой позволило диагностировать развитие АГ у 90,1 % больных. Учитывая особенности повышения АД, выделены три группы больных: 1) с пароксизмальной формой АГ — 53,3%; 2) со смешанной формой АГ — 36,8%; 3) с нормальным АД — 9,9%.

При пароксизмальной форме гипертонические кризы развивались форсированно с повышением АД до 260/140–300/180 мм рт. ст. и выше. В межкризовых периодах давление оставалось нормальным. Кризы сопровождалась развитием невро-вегетативных проявлений: головной боли (90,1 %), сердцебиения (83,9 %) и потливости (79,0 %), побледнения (19,7 %) или покраснения (59,2 %) кожного покрова, чувством страха смерти, парестезиями (24,7 %). Зрачки после кратковременного расширения резко сужались, нарушалось зрение (41,9 %) [24].

Смешанная форма АГ отмечалась у 36,8 % пациентов хромаффиномой. Гипертонические кризы возникали на фоне постоянно повышенного АД: 150–200/100–120 мм рт. ст. Во время криза оно повышалось до 240–260/150–170 мм рт. ст. Средний уровень систолического АД (вне криза) составлял $178,0 \pm 8,4$ и $108,0 \pm 7,6$ мм рт. ст. Развивающиеся катехоламиновые кризы на этом фоне протекали менее типично, чем у больных с пароксизмальной формой. Диагностика смешанной формы АГ представляла большие трудности в связи со стертой клинической картиной заболевания и слабой выраженностью невро-вегетативных проявлений.

Следует отметить, что головная и сердечная боль, слабость, сердцебиение, отеки нижних конечностей у пациентов со смешанной формой АГ имитировали или сочетались с ГБ, особенно у пациентов пожилого возраста. Клинически хромаффинома могла маскироваться под ИБС с острой или хронической сердечной недостаточностью. Нередко полная регрессия признаков обширной ишемии по данным ЭКГ и признаков перенесенного «псевдоинфаркта» миокарда диктовали необходимость поиска опухоли.

Очевидно, что перечень клинических проявлений хромаффиномы весьма обширен, что затрудняет своевременную диагностику. Этим объясняется тот факт, что 82,5 % больных с повышенным АД в течение длительного времени (от 2 до 30 лет) лечились по поводу ГБ, ИБС, нейроциркуляторной дистонии.

Средняя длительность заболевания у больных со смешанной формой АГ была большей ($6,94 \pm 2,66$), чем у пациентов с пароксизмальной формой, однако эти различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Следует отдельно подчеркнуть, что 26% больных со смешанной формой АГ были в возрасте $58,27 \pm 2,47$ года и до присоединения пароксизмального компонента страдали ГБ в среднем $18,27 \pm 3,15$ года ($p < 0,05$). При анализе полученных данных становятся очевидными трудности диагностики хромаффинной опухоли у больных такого возраста, страдающих длительное время ГБ с развитием сердечной недостаточности [19].

Вместе с тем длительно существующая АГ при нераспознанной хромаффиноме свидетельствует о недостаточной осведомленности большинства практических врачей о данной патологии. Это обстоятельство и объясняет запоздалую лабораторно-инструментальную диагностику на догоспитальном этапе, поводом к которой нередко являлись не только безуспешность антигипертензивной терапии, но и развитие ряда грозных осложнений (табл. 1).

Лабораторная диагностика хромаффином основывалась на скрининге повышенной экскреции с мочой катехоламинов, выявляемых при обследовании больных с пароксизмальной и смешанной формами АГ с чувствительностью 78 и 82,1% соответственно. Отсутствие повышения уровня катехоламинов мочи при характерных проявлениях опухоли или скрытом ее течении без АГ требовало исследования в крови концентрации метанефрина и норметанефрина, демонстрирующих гормональную активность опухоли с чувствительностью 100 и 95,8% соответственно.

Оценка возможностей современных лучевых исследований в диагностике хромаффином показала, что обязательными методами диагностики являются УЗИ и КТ, комплексное выполнение которых повышает их чувствительность до 97,8%, сопоставимую с таковой при МРТ. Определение плотности опухоли $38,78 \pm 3,46$ ед. НУ и ее повышения до $50,62 \pm 2,50$ ед. НУ при использовании контрастных средств свидетельствует о 100% специфичности КТ в выявлении хромаффиномы.

Комплексная оценка показателей сердечно-сосудистой системы у больных ГАОН показала, что у большинства из них в состоянии покоя отмечалось снижение разовой производительности сердца и минутного объема кровообращения [19, 21]. Кроме того, у них в ответ на стандартную физическую нагрузку не выявлено должного увеличения этих показателей, как это бывает у здоровых людей. Полученные данные статистически значимо

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ К ОПЕРАЦИИ (M±m)

Показатель	У здоровых людей	Период исследования					
		Альдостерома		Кортикостерома		Хромаффинома	
		При поступлении	Через 2 недели	При поступлении	Через 2 недели	При поступлении	Через 2 недели
Ударный индекс, мл/м ²	44,5 ± 6,0	29,2 ± 1,2	34,9 ± 2,1*	28,4 ± 1,4	35,5 ± 3,7*	32,6 ± 3,3	36,7 ± 2,4*
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,1 ± 0,7	2,2 ± 0,4	2,9 ± 0,4*	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,1*	2,3 ± 0,1	2,9 ± 0,2*
Коэффициент резерва, у.е.	1,0 ± 0,1	0,76 ± 0,2	0,87 ± 0,1*	0,71 ± 0,1	0,95 ± 0,1*	0,78 ± 0,1	0,96 ± 0,1*
Коэффициент дыхательных изменений, у.е.	1,16 ± 1,24	1,32 ± 0,1	1,16 ± 0,1*	1,2 ± 0,2	1,16 ± 0,1*	1,6 ± 0,2	1,17 ± 0,2*
Показатель напряженности дыхания, у.е.	не > 26,5	28,1 ± 1,9	21,2 ± 3,7*	27,3 ± 1,1	23,1 ± 2,3*	28,34 ± 5,4	22,5 ± 2,1*
Показатель гемодинамической обеспеченности тканей, у.е.	1,0 ± 0,2	0,78 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	0,77 ± 0,13	0,9 ± 0,1*

Примечание: M — среднестатистическое значение; m — доверительный интервал; p — уровень значимости; * — статистически значимое изменение показателя, $p < 0,05$.

подтвердили наличие сердечно-сосудистой недостаточности и снижение резервных возможностей миокарда у всех пациентов при поступлении в клинику (табл. 2).

Высокий системный сосудистый тонус практически у всех больных свидетельствовал о спазме периферических сосудов, уменьшении емкости сосудистого русла и централизации кровообращения.

Большое значение придавали предоперационной подготовке больных. Медикаментозная терапия у пациентов АСА была направлена в первую очередь на снижение АД, коррекцию гипокалиемии, гипернатриемии и метаболического алкалоза. Основу терапии составляли препараты патогенетического действия: антагонисты альдостероновых рецепторов (спиронолактон), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Проводимая комплексная медикаментозная терапия у всех пациентов позволила в течение 1,5–2 недель уменьшить или нормализовать АД, устранить имевшиеся водно-электролитные и гормональные нарушения, что согласуется с мнением других авторов [1, 8, 20].

Основной задачей предоперационной подготовки при кортикостероме было достижение эуортизолемии. С этой целью мы использовали ориметен по следующей схеме с постепенным повышением дозировки: 1-я неделя — 250 мг/сут, 2-я неделя — 500 мг/сут, 3-я неделя — 750 мг/сут. При достижении максимальной дозировки отмечены нормализация уровня кортизола в плазме крови, снижение показателя систолического АД и улучшение основных гемодинамических показателей по данным интегральной реографии тела у всех больных [18].

Предоперационная медикаментозная подготовка проводилась всем больным с хромаффиномой и не отличалась от схем, опубликованных в литературе [1, 4, 19]. Обязательным являлся прием α -адреноблокаторов (феноксibenзамин, празозин, доксазозин, пророксан) у 98% больных, в том числе β -адреноблокаторов (атенолол, метопролол, эгилон, пропранолол) — у 68% и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл) или блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, дилтиазем) — у 34%. Следует особо подчеркнуть, что у больных хромаффиномой минутный объем кровообращения поддерживается за счет тахикардии на фоне низкого ударного объема сердца, поэтому нерациональное (до применения α -адреноблокаторов) назначение β -адреноблокаторов, урежающих частоту сердечных сокращений, может спровоцировать недостаточность кровообращения. Пациенты с нормальным АД и без гипертонических кризов при отсутствии

повышения катехоламинов крови и мочи не требовали целенаправленной предоперационной подготовки.

Специальное изучение выраженности нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных с хромаффиномой свидетельствовало о наличии разной степени выраженности хронической сердечной недостаточности у 88,9%. Следует отметить, что у 66,4% больных анестезиологический риск (по классификации ASA) выполнения оперативного вмешательства составил IV балла, что указывало на противопоказание к выполнению планового оперативного вмешательства. Предоперационная подготовка у этих больных заключалась в устранении сердечно-легочной недостаточности с повышением резервных возможностей со стороны сердечной мышцы, коррекции метаболических и гормональных нарушений. В результате все пациенты с хронической сердечной недостаточностью после проведения предоперационной подготовки со снижением анестезиологического риска до III баллов (по ASA) были оперированы [24].

Оценка резервных функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных ГАОН позволила установить адекватность реакции организма на стандартную физическую нагрузку на фоне проводимой предоперационной подготовки в течение 2 недель (табл. 2). При этом возрастание минутного объема кровообращения в среднем происходило на 24% больше, чем до подготовки, и достигалось не только увеличением частоты сердечных сокращений, но и повышением разовой производительности сердца (примерно в равных долях).

Хирургическое вмешательство, по мнению многих авторов, в настоящее время является основным методом лечения АГ надпочечникового генеза, позволяющим в большинстве случаев добиться клинического выздоровления как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде [1, 4, 19, 21, 23, 34].

Все больные оперированы в клинике, и в подавляющем большинстве случаев (92%) вмешательства выполнены с использованием эндовидеохирургических методик. Научное обоснование и внедрение в клиническую практику лапароскопической и ретроперитонеоскопической адреналэктомии позволило определить для каждого пациента рациональный вариант оперативного вмешательства с развитием минимального числа интра- и послеоперационных осложнений при отсутствии летальности. После эндовидеохирургической адреналэктомии все пациенты отмечали незначительный болевой синдром, купирующийся на фоне приема ненаркотических анальгетиков, характеризовались ранней активизацией в первые сут-

ки после операции и быстрым восстановлением моторики желудочно-кишечного тракта на вторые сутки, социальной и трудовой реабилитацией, а в отдаленном периоде — высоким качеством жизни [19, 21].

Изучение отдаленных результатов хирургического лечения АГ у больных ГАОН показало, что стойкая нормализация АД наступила у 64,3 % больных, у остальных 35,7% выявлена АГ, которая сохранялась сразу после операции или рецидивировала в последующем (в течение $4,3 \pm 3,4$ года). Во всех случаях АГ протекала значительно благоприятнее, чем до операции, и хорошо корригировалась обычными медикаментозными средствами (биспрололом, фозиноприлом, эналаприлом, метопрололом и другими). Целенаправленное клинико-лабораторное и инструментальное обследование прооперированных пациентов не выявило признаков рецидива опухоли надпочечника. Установлено, что сохранение или рецидивирование АГ отмечалось у пациентов, которые на момент оперативного вмешательства находились в зрелом возрасте. При этом возраст пациентов с постоянной послеоперационной АГ (20%) при удалении ГАОН был ближе к пожилому — $58,8 \pm 2,1$ года, в отличие от лиц с транзиторной АГ (15,7%) — $44,6 \pm 3,9$ года. Следует отметить, что средний возраст больных на момент удаления опухоли надпочечника, у которых в послеоперационном периоде АД оставалось нормальным, составил $34,8 \pm 3,3$ года. Следовательно, между группами получено статистически значимое различие по возрасту на момент операции ($p < 0,05$), которое объясняет причины сохранения или рецидивирования АГ в отдаленном послеоперационном периоде. Полученные данные свидетельствуют, что развитие гормонально-активной опухоли у больных в возрасте $44,8 \pm 3,9$ года отмечалось, как правило, на фоне ГБ, или ее гормональная активность способствовала «эссенциализации» АГ. Кроме того, у пациентов с постоянной АГ после операции длительность ГБ до манифестации опухоли надпочечника составила $13,6 \pm 3,3$ года ($p < 0,05$). Наряду с этим установлено, что для пациентов с транзиторной и постоянной формами АГ, у которых после операции полностью нормализовалось АД, анамнез гипертензии от манифестации опухоли до ее удаления составил $5,4 \pm 3,3$ года. С учетом вышесказанного причины сохранения или возникновения АГ после удаления опухоли не связаны с неадекватным объемом оперативного вмешательства или рецидивированием заболевания [19, 21].

Установлено, что важным фактором в сохранении АГ после удаления ГАОН является длительно существующая гиперпродукция гормонов коркового или мозгового слоя надпочечников, которая

ведет не только к активации прессорного звена эндокринной системы (активности ренина плазмы, альдостерона, дезоксикортикостерона), но и к угнетению депрессорного звена — снижению секреции простагландина E_2 . Установленные изменения существенно влияют на повышение АД при физических нагрузках и в стрессовых ситуациях. Представляется, что преобладание прессорных гормонов над депрессорными в этих случаях приводило к ремоделированию сердечно-сосудистой системы. В конечном итоге это способствовало развитию диастолической дисфункции левого желудочка, обусловленной нарушением релаксации миокарда и возрастанием роли систолы предсердий в его наполнении, что согласуется со сведениями других авторов [2, 30, 35, 36].

Таким образом, в настоящее время проблема лечения САГ надпочечникового генеза приобретает междисциплинарный характер, так как АГ рассматривается значимым фактором развития ИБС, почечной недостаточности, инсульта, сердечной недостаточности и вследствие этого — инвалидности и смертности. Совместное участие хирургов, терапевтов и эндокринологов в ведении больных на всех этапах лечения позволяет получить хорошие и удовлетворительные результаты у всех пациентов с ГАОН при своевременной диагностике и адекватно выполненном хирургическом вмешательстве.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Калинин А. П., Майстренко Н. А., Ветшев П. С. Хирургическая эндокринология. Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. СПб.: Питер, 2004. 941 с. [Kalinin AP, Maystrenko NA, Vetshev PS. Surgery in endocrinology. Ed. by AP Kalinin, NA Maystrenko, PS Vetshev. St Petersburg: Piter, 2004. 941 p. In Russian].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
3. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1424–1431. doi:10.1093/eurheartj/ehr045
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *J Am Med Assoc.* 2010;303(20):2043–2050. doi:10.1001/jama.2010.650
5. Ветшев П. С., Полуниин Г. В. Спорные и нерешенные вопросы в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперальдостеронизма (к 50-летию описания синдрома Конна). *Хирургия.* 2006;1:17–21. [Vetshev PS, Polunin GV. Disputable

and unsolved questions in diagnostics and operative treatment in primary hyperaldosteronism (to the 50-year anniversary of the first description of Conn's syndrome). *Surgery*. 2006;1:17–21. In Russian].

6. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(2):86–96. doi:10.1038/jhh.2008.80

7. Diez J. Effects of aldosterone on the heart: Beyond systemic hemodynamics? *Hypertension*. 2008;52(3):462–464. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117044

8. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J*. 2009;338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665

9. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso Let al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in center five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1045–1050. doi:10.1210/jc.2003–031337

10. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–3000. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059

11. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963–975.

12. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):331–349. doi:10.1124/pr.56.3.1

13. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies: a review of the current literature. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):157–162.

14. Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology*. 2009;41(2):173–177. doi:10.1080/00313020802579284

15. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand Det al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):951–960. doi:10.1530/EJE-09–0996

16. Peaston RT, Graham KS, Chambers E, van der Molen JC, Ball S et al. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7–8):546–552. doi:10.1016/j.cca.2010.01.012

17. Шустов С. Б., Яковлев В. А., Баранов В. Л., Карлов В. А. Артериальные гипертензии. Под ред. С. Б. Шустова. СПб.: Спец. лит., 1997. 320 с. [Shustov SB, Yakovlev VA, Baranov VL, Karlov VA. Arterial hypertension. Ed. by SB Shustov. St Petersburg: Special'naya literatura, 1997. 320 p. In Russian].

18. Довганюк В. С. Современные подходы в хирургическом лечении новообразований надпочечников: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2005. 280 с. [Dovganyuk VS. Modern operative approaches in adrenal tumors: Doctoral Thesis. St Petersburg, 2005. 280 p. In Russian].

19. Майстренко Н. А. Хромаффинные опухоли. СПб.: Наука, 2007. 250 с. [Maystrenko NA. Chromaffin Tumors. St Petersburg: Nauka, 2007. 250 p. In Russian].

20. Лысанюк М. В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению основных форм первичного гиперальдостеронизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.

164 с. [Lysanyuk MV. Differential diagnostics and management approach in primary hyperaldosteronism: PhD Thesis. St Petersburg, 2010. 164 p. In Russian].

21. Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А. Гиперальдостеронизм. СПб.: Питер, 2011. 251 с. [Romashchenko PN, Maystrenko NA. Hyperaldosteronism. St Petersburg: Piter, 2011. 251 p. In Russian].

22. Schwartz AE, Pertsemli D, Gagner M. *Endocrine surgery*. New York: Basel Dekker, 2004. XVIII. 712 p.

23. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):92–102. doi:10.1038/ncpendmet0396

24. Ромащенко П. Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромаффинных опухолей: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 342 с. [Romashchenko PN. Modern approaches to the diagnostics and operative managements of chromaffin tumors: Doctoral Thesis. St Petersburg, 2007. 342 p. In Russian].

25. Великанова Л. И. Информативность лабораторных технологий в формировании алгоритмов диагностики заболеваний коры надпочечников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 40 с. [Velikanova LI. Information value of laboratory technologies for the development of diagnostic algorithms in adrenal tumors: Doctoral Thesis. Moscow, 2005. 40 p. In Russian].

26. Ito Y, Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Tanaka R, Iihara M et al. Efficacy of single-voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma. *World J Surg*. 1998;22(7):684–688.

27. Гарагезова А. Р. Диагностика и хирургическое лечение первичного альдостеронизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 44 с. [Garagezova AR. Diagnostics and operative treatment in primary aldosteronism: Doctoral Thesis. Moscow, 2002. 44 p. In Russian].

28. Курьянов Д. П. Оптимизация лучевых методов исследования в диагностике патологии надпочечников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 93 с. [Kurianov DP. Optimization of radiology diagnostics approaches in adrenal pathology: PhD Thesis. Kazan, 2009. 93 p. In Russian].

29. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227–1235. doi:10.1016/j.surg.2004.06.051

30. Барсуков А. В., Шустов С. Б. Артериальная гипертензия: клиническое профилирование и выбор терапии. СПб: ЭЛБИ-СПб., 2004. 249 с. [Barsukov AV, Shustov SB. Arterial hypertension: clinical phenotyping and therapy choice. St Petersburg: ELBI-SPb, 2004. 249 p. In Russian].

31. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumors. WHO Classification of Endocrine Tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 160 p. doi:10.1007/978-3-642-59655-1

32. Казанцева И. А., Калинин А. П., Полякова Г. А. Клиническая морфология кортикальных опухолей и гиперплазии надпочечников (пособие для врачей). М.: МОНИКИ, 1998. 35 с. [Kazantseva IA, Kalinin AP, Polyakova GA. Clinical morphology of cortical tumors and adrenal hyperplasia (textbook). Moscow: MONIKI, 1998. 35 p. In Russian].

33. Майстренко Н. А., Железняк И. С., Ромащенко П. Н., Блюмина С. Г. Компьютерно-томографические технологии в хирургии надпочечников. *Вестник хирургии*. 2015;174(6):23. [Maystrenko NA, Zheleznyak IS, Romashchenko PN, Blyumina SG. Computer scan sinadrenal surgery. *Vestnik Khirurgii* = *Bulletin of Surgery*. 2015;174(6):23. In Russian].

34. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Подзолков В. И., Ипполитов Л. И., Родионов А. В., Полуниин Г. В. Современные

аспекты диагностики и лечения симптоматических артериальных гипертоний надпочечникового генеза. *Терапевт. арх.* 2003;75(4):8–15. [Shevchenko Yu L, Vetshev PS, Podzolkov VI, Ippolitov LI, Rodionov AV, Polunin GV. Novel aspects of diagnostics and management of adrenal-related symptomatic hypertension. *Therapeutic Archive.* 2003;75(4):8–15. In Russian].

35. Нечесова Т. А., Коробко И. Ю., Кузнецова Н. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости.* 2008;11:7–13. [Nechesova TA, Korobko IYu, Kuznetsova NI. Left ventricular remodeling: pathogenesis and evaluation techniques. *Meditsinskiye Novosti = Medical News.* 2008;11:7–13. In Russian].

36. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension.* 2008;51(5):1366–1371. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111369

Информация об авторах

Майстренко Николай Анатольевич — профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Ромашенко Павел Николаевич — профессор, член-корреспондент РАН, заместитель заведующего кафедрой факультетской хирургии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Довганюк Виталий Сафронович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Лысанюк Максим Викторович — кандидат медицинских наук, докторант ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Янбукhtина Валерия Рустамовна — студентка ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Блюмина Софья Андреевна — ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Nicholay A. Maystrenko, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Surgery, Kirov Military Medical Academy;

Pavel N. Romashchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Head, Department of Surgery, Kirov Military Medical Academy;

Vitaly S. Dovganyuk, MD, PhD, DSc, Professor, Assistant Professor, Department of Surgery, Kirov Military Medical Academy;

Maxim V. Lysanyuk, MD, PhD, Postdoctoral Research Fellow, Kirov Military Medical Academy;

Valeria R. Yanbukhtina, Student, the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sof'ya A. Blyumina, MD, Assistant, Department of Surgery, Kirov Military Medical Academy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Сравнительная оценка дисфункции эндотелия у больных первичным гиперальдостеронизмом и эссенциальной гипертензией

В. Л. Баранов¹, И. П. Серебрякова¹, А. В. Баринава²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Баранов Виталий Леонидович,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ
им. И. И. Мечникова» Минздрава
России,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-
Петербург, Россия, 195067.
E-mail: bvl60@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 27.02.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить и сравнить функциональное состояние эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и первичным гиперальдостеронизмом (ПГА). **Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования 82 человек: 19 пациентов с ПГА, 36 пациентов с эссенциальной АГ II стадии с повышением уровня артериального давления (АД) 1–2-й степени и 27 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов в группах значимо не отличался. Длительность АГ у лиц с ПГА составила $1,95 \pm 0,24$ года, у лиц с гипертонической болезнью (ГБ) — $5,5 \pm 0,5$ года. Обследование больных и лиц контрольной группы проводилось в стационарных условиях в соответствии с общепринятыми стандартами на фоне соблюдения клинического режима и диеты. Оценка функции эндотелия проводилась с использованием следующих методик: оценки количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) в крови по методике Hladovec J., пробы с реактивной гиперемией и последующим расчетом эндотелийзависимой вазодилатации в виде процента прироста диаметра плечевой артерии (ПА), исследования содержания в плазме крови суммы нитратов и нитритов по методике, основанной на реакции Грисса, оценки экскреции оксида азота с мочой. **Результаты.** Дисфункция эндотелия (ДЭ) была характерна для всех обследованных лиц с повышенным АД. Однако результаты свидетельствуют о более выраженной степени нарушений функционального состояния эндотелия при ПГА по сравнению с эссенциальной АГ, что выражалось в значимо более высоком содержании количества ЦЭК, значимо более низком приросте диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией, значимом снижении уровня суммарных нитритов/нитратов в крови, повышенном уровне экскреции оксида азота с мочой. С помощью метода дискриминантного анализа на основании этих показателей разработана классификация степени тяжести ДЭ, в результате чего было констатировано, что пациенты с эссенциальной АГ имели умеренную, а с ПГА — выраженную степень ДЭ. Предложенный классификационный подход может быть успешно использован для динамического контроля эффективности медикаментозной коррекции ДЭ у лиц с различными заболеваниями, сопровождающимися подъемом АД.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, эссенциальная артериальная гипертензия, симптоматическая артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, циркулирующие эндотелиальные клетки, эндотелийзависимая вазодилатация, оксид азота, суммарные нитраты и нитриты плазмы крови

Для цитирования: Баранов В.Л., Серебрякова И.П., Баранова А.В. Сравнительная оценка дисфункции эндотелия у больных первичным гиперальдостеронизмом и эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):196–202. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-196-202

Endothelial function in primary hyperaldosteronism vs essential arterial hypertension

V. L. Baranov¹, I. P. Serebryakova¹, A. V. Barinova²

¹ Federal North-West State University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vitaliy L. Baranov,
Federal North-West State University
named after I. I. Mechnikov,
47 Piskarevskiy avenue, St Petersburg,
195067 Russia.
E-mail: bvl60@yandex.ru

Received 28 December 2016;
accepted 27 February 2017.

Abstract

Objective. To estimate and compare the endothelial function in patients with essential arterial hypertension (HTN) and primary hyperaldosteronism (PHA). **Design and methods.** Eighty-two patients were examined. Among them, PHA was verified in 19 patients, while 36 patients had essential HTN stage II (blood pressure (BP) elevation of 1st or 2nd degree), and 27 age-matching healthy people formed control group. The HTN duration in PHA patients was $1,95 \pm 0,24$ years, and in patients with essential HTN — $5,5 \pm 0,5$ years. Both patients and healthy peoples were examined within the hospital, in compliance with the hospital regime and diet. Endothelial function was assessed by several methods: the number of circulating desquamated endothelial cells (the method by Hladovec J.), reactive hyperemia test and evaluation of endothelium-dependent vasodilation (as a percentage of the brachial artery diameter increase), total blood nitrates and nitrites level (Griss-reaction method), nitric oxide excretion in urine. **Results.** Endothelial dysfunction (ED) was found in all patients with high BP. We found more profound ED in PHA patients compared to patients with essential HTN, which resulted in a significantly higher number of circulating endothelial desquamated cells, lower percentage of vasodilation response in reactive hyperemia test, decreased blood levels of total nitrites/nitrates and elevated nitric oxide urine excretion. Discriminant analysis was applied to range the severity of ED. Patients with essential HTN had moderate ED, while patients with PHA had severe ED. **Conclusions.** The proposed classification approach can be successfully applied for monitoring changes in ED and the effectiveness of treatment in patients with various diseases associated with BP elevation.

Key words: primary hyperaldosteronism, essential arterial hypertension, symptomatic arterial hypertension, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells, endothelium-dependent vasodilatation, nitric oxide, total nitrites/nitrates

For citation: Baranov VL, Serebryakova IP, Barinova AV. Endothelial function in primary hyperaldosteronism vs essential arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):196–202. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-196-202

Введение

Масштабность научных исследований, проводимых в области кардиологии, диктуется неуклонно возрастающей смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [1]. При этом артериальная гипертензия (АГ) прочно обосновалась среди ведущих причин развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в том числе и смерти от сердечно-сосудистых катастроф [2, 3].

В структуре АГ основное место принадлежит эссенциальной АГ. Частота симптоматических гипертензий составляет по данным разных авторов от 5% [1, 4] до 25% [5]. Среди вторичных форм наиболее часто выявляются почечные гипертензии [4, 6], а доля эндокринных форм АГ составляет 3–6% [7, 8] и представлена чаще всего гиперфункцией надпочечников или гипофиза [1]. Распространенность первичного гиперальдостеронизма (ПГА) в общей популяции не столь высока и составляет 0,03–0,1% [9]. Однако именно на ПГА приходится не менее 7% всех случаев трудноконтролируемой АГ [10].

Особое значение в формировании заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности, АГ придается нарушениям функции эндотелия [9]. По мнению ряда авторов, дисфункция эндотелия (ДЭ) является как составной частью патологического процесса, так и первичным пусковым механизмом развития патологических состояний, которые в свою очередь отягощают ее дальнейшее течение [11–13]. Развитие ДЭ сопровождается формированием неадекватного регуляторного ответа сосудистой стенки в ответ на обычные сдвиги в гемодинамике. У пациентов с эссенциальной АГ происходит подавление обусловленной эндотелием вазодилатации в результате избыточной продукции субстанций, обладающих сосудосуживающим эффектом. В связи с этим аномальное функционирование сосудистого эндотелия рассматривается как одно из ведущих патогенетических звеньев развития гипертонической болезни (ГБ). Оксид азота (NO), согласно современным представлениям, является важнейшим биологически активным продуктом эндотелия, который обладает мощным вазодилатирующим эффектом, а также тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки [14]. Известным является факт, что у больных АГ снижается способность эндотелиоцитов вырабатывать NO и другие релаксирующие факторы. В то же время продукция вазоконстрикторных факторов возрастает, что составляет основу для формирования последующей ДЭ [15]. Также было показано, что у пациентов с АГ нарушен процесс эндотелийзависимой вазо-

дилатации (ЭЗВД), что, как можно предполагать, является следствием нарушения продукции и высвобождения NO [16].

Однако если патогенетическая значимость ДЭ при эссенциальной АГ считается доказанной, то вопрос о состоянии эндотелия при симптоматических гипертензиях эндокринного генеза остается неизученным. В литературе практически отсутствуют исследования, в которых бы проводился сравнительный анализ состояния функции эндотелия у больных эссенциальной АГ и гипертензиями эндокринного генеза. Имеются лишь единичные работы, касающиеся данной проблемы, но их результаты носят противоречивый характер и не позволяют судить о степени выраженности ДЭ при симптоматических АГ, о пусковых механизмах запуска ДЭ и ее прогностической роли [17–19]. Этими обстоятельствами была обусловлена необходимость выполнения данной работы.

Цель исследования — оценить и сравнить функциональное состояние эндотелия у больных эссенциальной АГ и ПГА.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования 82 человек: 19 пациентов с ПГА (12 мужчин и 7 женщин), 36 пациентов (25 мужчин и 11 женщин) с ГБ (эссенциальной АГ) II стадии с повышением уровня артериального давления (АД) 1–2-й степени, а также 27 практически здоровых лиц (18 мужчин и 9 женщин) в качестве группы контроля. Распределение пациентов по полу во всех группах сопоставимо (согласно критерию χ^2). Средний возраст больных ПГА на момент обследования составил $49,05 \pm 1,58$ года, ГБ — $52,89 \pm 1,24$ года, группы контроля — $45,26 \pm 1,83$ года (для всех сравнений $p > 0,05$). Длительность АГ у лиц с ПГА в среднем оказалась равной $1,95 \pm 0,24$ года, у лиц с ГБ — $5,5 \pm 0,5$ года. Обследование больных и лиц контрольной группы проводилось в стационарных условиях. Все клинико-инструментальные и лабораторные исследования проводились в соответствии с общепринятыми стандартами на фоне соблюдения клинического режима и диеты. ПГА диагностировали на основании типичной клинической картины заболевания, выявления гипокалиемии в одном или в серии исследований, определения уровня альдостерона и активности ренина плазмы. Топическая диагностика проводилась с помощью компьютерной томографии надпочечников. У всех больных диагноз альдостеромы был верифицирован гистологически, после удаления опухоли. Диагноз ГБ и степень повышения АД устанавливали в соответствии

с Рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ДАГ I, 2000). Диагноз ГБ устанавливался после окончательного исключения симптоматического характера гипертензии. В исследование не включали больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность, превышающую II функциональный класс, пациентов с ГБ III стадии, больных с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, а также пациентов с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями пищеварительной, дыхательной систем. Для оценки функции эндотелия применялся метод Hladovec J. (1973) с подсчетом количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови (ЦЭК). У здоровых людей согласно данной методике количество ЦЭК составляет 2–4 кл на 100 мкл [20]. Оценка вазомоторной функции эндотелия проводилась путем проведения пробы с реактивной гиперемией и последующим расчетом ЭЗВД плечевой артерии (ПА). Оценивался прирост диаметра ПА в ответ на механическое воздействие. Для измерения диаметра ПА использовали линейный датчик 7.5 МГц ультразвукового аппарата Siemens Omnia. Последующий анализ проводился с использованием показателей ЭЗВД ПА в процентном отношении к исходным данным, определяемым по формуле $ЭЗВД = (D2 - D1) / D1 \times 100\%$, где D2 — диаметр ПА после окклюзии, D1 — исходный диаметр ПА. За нормальную реакцию принимали изменение диаметра ПА в сторону увеличения на 10% и более от исходного уровня. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция расценивались как патологическая реакция [21]. Суммарный показатель нитратов и нитритов в плазме крови (NOx) определяли в крови, полученной у пациента натощак (не менее 10 часов от последнего приема пищи), на фоне соблюдения диеты с исключением продуктов, содержащих нитраты и нитриты, также исключались нитропрепараты. Была использована методика, основанная на реакции Грисса: при длине волны

543 нм определялась оптическая плотность на спектрофотометре КФК-3, затем строился калибровочный график, на котором по оси X откладывалось содержание NOx в нмоль, а по оси Y — значение оптической плотности, с последующим определением содержания NOx, соответствующее полученному значению оптической плотности по построенному калибровочному графику. На проведение данного исследования было получено разрешение и одобрение Этического комитета ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны РФ. Перед началом запланированного исследования у всех испытуемых были получены информированные согласия на участие.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 6.0. Для анализа применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, χ^2). Для выявления классификационных признаков степени дисфункции эндотелия применялся метод дискриминантного анализа.

Результаты и их обсуждение

При оценке сосудодвигательной функции эндотелия установлено, что значимых отличий по исходному диаметру ПА в сравниваемых группах не было ($p > 0,05$) (табл. 1). В ходе пробы с реактивной гиперемией наблюдался рост диаметра ПА во всех группах. При этом в группах пациентов с АГ данный показатель оказался значимо ниже по сравнению с контролем. Процент прироста диаметра ПА в группах больных эссенциальной АГ и ПГА был также значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а его величина оказалась меньше 10%, что доказывает наличие у пациентов с АГ нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия. При этом представляется важным, что снижение процента прироста диаметра ПА у больных ПГА носило более значимый характер по сравнению с группой больных эссенциальной АГ.

Таблица 1

ДИНАМИКА ДИАМЕТРА ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n = 27	ГБ n = 36	ПГА n = 19
Диаметр ПА, мм исходно	4,27 ± 0,05	4,44 ± 0,07	4,32 ± 0,10
После пробы, мм	4,98 ± 0,06	4,76 ± 0,08*	4,54 ± 0,11**
Процент прироста	16,53 ± 0,74	6,97 ± 0,47**	5,15 ± 0,87**#

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ПГА — первичный гиперальдостеронизм; ПА — плечевая артерия; различия с показателями контрольной группы: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$; различия показателей между больными гипертонической болезнью и первичным гиперальдостеронизмом: # — $p < 0,05$.

**ПОКАЗАТЕЛИ КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ДЕСКВАМИРОВАННЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ,
СУММЫ НИТРАТОВ И НИТРИТОВ В КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ (M ± m)**

Показатель	Здоровые n = 27	ГБ n = 36	ПГА n = 19
ЦЭК, кл/мл	3,0 ± 0,17	8,58 ± 0,20*	27,37 ± 0,48*#
Сумма нитратов/нитритов крови, нмоль/мл	37,49 ± 0,92	17,86 ± 0,53*	10,03 ± 0,29*#

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ПГА — первичный гиперальдостеронизм; ЦЭК — циркулирующие десквамированные эндотелиоциты в крови; различия с показателями контрольной группы: * — $p < 0,001$; различия показателей между больными гипертонической болезнью и первичным гиперальдостеронизмом: # — $p < 0,001$.

Число десквамированных эндотелиоцитов, являющихся маркером ДЭ, у больных ПГА существенно превышало количество ЦЭК у здоровых и больных ГБ, что также свидетельствует о большей выраженности ДЭ у пациентов с симптоматической АГ в сравнении с эссенциальной АГ (табл. 2).

По следующему показателю, отражающему состояние функции эндотелия (суммарное содержание нитратов/нитритов в плазме крови), изученному у пациентов с ПГА, выявлены те же тенденции. Содержание метаболитов NO в крови больных ПГА было практически в четыре раза ниже, чем у здоровых.

Обращало на себя внимание, что содержание метаболитов NO крови у больных ПГА было значимо ниже в сравнении с больными ГБ. Напротив, при определении нитритов в моче у больных ПГА были установлены значимо более высокие значения этого показателя в сравнении с контрольной группой и больными ГБ. Подтверждением положения о вкладе ДЭ в формирование гипертензивных реакций у больных ПГА послужило выявление отрицательной корреляции между диаметром ПА и средним гемодинамическим АД. Установленная при ПГА обратная взаимосвязь между содержанием метаболитов NO в крови и толщиной межжелудочковой перегородки позволяет предположить, что избыток альдостерона не только напрямую способствует развитию гипертрофии миокарда, но и участвует в этом процессе опосредованно, нарушая функцию эндотелия. У больных ПГА отмечена сильная прямая взаимосвязь между концентрацией альдостерона и поток-зависимой вазодилатацией, подтверждающая участие данного гормона в формировании ДЭ.

Анализ результатов оценки функции эндотелия у больных АГ различного генеза позволяет заключить, что ДЭ была характерна для всех обследованных лиц с повышенным АД. Вместе с тем использование для изучения ДЭ нескольких методик, а также различные в количественном выражении результаты свидетельствуют о различной степени выраженности нарушений функционального состо-

яния эндотелия в обследованных группах. В связи с этим мы предприняли попытку, используя имеющиеся в нашем распоряжении параметры оценки функционального состояния эндотелия, разработать критерии, позволяющие классифицировать ДЭ по тяжести. Для решения этой задачи использовался метод дискриминационного анализа, который успешно применяется для распознавания образов и отнесения объекта с определенным набором признаков к одному из известных классов [22]. В нашей работе предпринято решение основной задачи — классификации степени ДЭ. Для этого выявленные показатели, характеризующие функцию эндотелия (за исключением нормальных значений), были отранжированы с определением медианы. Случаи со значением меньше медианы отнесли к умеренной степени ДЭ. Значения, которые были больше медианы, отнесли к выраженной степени. Анализ результатов показал, что количественная оценка таких четырех показателей, как процент прироста диаметра ПА, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток, содержание нитратов/нитритов в крови и уровень нитритов в моче позволяют классифицировать ДЭ у больных АГ по степени тяжести на умеренную и выраженную, что доказано с помощью построения таблиц сопряженности степени выраженности ДЭ и уровней диагностических показателей (табл. 3). Дискриминантная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и информационно способной на 96,1 %.

Применив данный классификационный подход для оценки степени выраженности ДЭ у пациентов с АГ различной этиологии, используя с этой целью результаты исследования степени прироста диаметра ПА в процентах, уровня ЦЭК, содержания нитратов/нитритов в крови и уровня нитритов в моче, получены результаты, наглядно демонстрирующие, что для больных ГБ характерны умеренные нарушения функции эндотелия. Что же касалось пациентов с ПГА, то выявляемая степень ДЭ, согласно нашим данным, оказалась значимо большей в сравнении с больными ГБ и была расценена как выраженная (табл. 4).

Таблица 3

**КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Степень ДЭ	Процент прироста диаметра ПА, %	Уровень ЦЭК, кл/мл	Уровень метаболитов NO в крови, нмоль/мл	Уровень метаболитов NO в моче, мкмоль/л
Норма	> 10	0–4	> 28	до 0,1
Умеренная	5,1–10	5–19	13–28	0,1–0,17
Выраженная	от –5 до +5	> 19	до 13	> 0,17

Примечание: ДЭ — дисфункция эндотелия; ПА — плечевая артерия; ЦЭК — циркулирующие десквамированные эндотелиоциты в крови.

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (M ± m)**

Показатель	Эссенциальная АГ n = 36	ПГА n = 19
Прирост \varnothing ПА, %	6,97 ± 0,47***	5,15 ± 0,87***#
ЦЭК, кл/мл	8,58 ± 0,2***	27,37 ± 0,48***###
Метаболиты NO крови, нмоль/мл	17,9 ± 0,53***	10,03 ± 0,29***###
Метаболиты NO мочи, мкмоль/л	0,13 ± 0,01***	0,19 ± 0,01***###

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ПГА — первичный гиперальдостеронизм; ПА — плечевая артерия; ЦЭК — циркулирующие десквамированные эндотелиоциты в крови; значимость различий с показателями в контрольной группе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; значимость различий показателей между больными гипертонической болезнью и первичным гиперальдостеронизмом: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$.

Заключение

Как следует из материалов данной работы, у больных с различными нозологическими формами, сопряженными с повышенным АД, наблюдаются нарушение сосудодвигательной функции эндотелия и рост числа ЦЭК, что подтверждается литературными сведениями [23]. Однако степень ослабления поток-зависимой вазодилатации и изменение уровня ЦЭК у больных эссенциальной АГ и ПГА существенно различаются.

В числе одного из важнейших патогенетических механизмов повышенного сосудистого тонуса при АГ, несомненно, следует отметить недостаточную продукцию эндотелием оксида азота, так как нормально функционирующий эндотелий «уравновешивает» действие различных факторов вазоконстрикции именно за счет секреции NO. Однако, как следует из полученных нами данных, степень угнетения NO при различных формах АГ не одинакова. Для больных ПГА характерно более выраженное снижение продукции (возможно также снижение биодоступности) оксида азота и, как следствие, более выраженный дефект секреторной функции эндотелия.

Представляется, что помимо возможности четко определять степень выраженности эндотелиальной

дисфункции, представленный выше классификационный подход может быть также успешно использован с целью динамического контроля эффективности медикаментозной коррекции ДЭ у больных с различными нозологическими формами, сопряженными с подъемом АД.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Список литературы / References

1. Гогин Е. Е. Артериальная гипертония и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический). *Терапевт. арх.* 2010;82(4):5–10. [Gogin EE. Arterial hypertension and hypertensive disease (diagnosis by syndrome and by nosology). *Ther Arch.* 2010;82(4):5–10. In Russian].
2. Масленникова О. М., Романчук С. В., Рачкова С. А., Назарова О. А. Влияние гипертензивной терапии на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 2008;80(9):33–36. [Maslennikova EA, Romanchuk SV, Rachkova SA, Nazarova OA. Hypertensive therapy influence on structural and functional properties of the vascular wall in hypertensive patients. *Ther Arch.* 2008;80(9):33–36. In Russian].
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–1913.

4. Кроненберг Г. М., Мелиед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 208 с. [Kronenberg GM, Melied Sh, Polonsky KS, Larsen PR. Diseases of the adrenal cortex and endocrine hypertension/transl. from Eng. ed. by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: LLC "Read Elsvier", 2010. 208 p. In Russian].
5. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Яковлев В. А., Карлов В. А. Артериальные гипертензии. СПб., 1997. 320 с [Shustov SB, Baranov VL, Yakovlev VA, Karlov VA. Arterial Hypertensions. St Petersburg, 1997. 320 p. In Russian].
6. Шулуток Б. И. Гипертоническая болезнь. СПб.: Ренкор, 1998. 200 с. [Shulutko BI. Hypertensive disease. St Petersburg: Renkor, 1998. 200 p. In Russian].
7. Баранов В. Л. Патогенез, диагностика и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы у больных симптоматическими артериальными гипертензиями эндокринного генеза: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 525 с. [Baranov VL. Pathogenesis, diagnostic strategies and treatment in patients with secondary endocrine arterial hypertension: Doctoral Thesis. St Petersburg; 1997: 525 p. In Russian].
8. Чихладзе Н. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертония при хронических заболеваниях почек. Симптоматические артериальные гипертензии: диагностика и лечение. Болезни сердца и сосудов. 2006;2:24–28. [Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension in chronic kidney disease. Symptomatic arterial hypertension: diagnosis and treatment. *Bolezni Serdtsa i Sosudov = Cardiovascular Diseases*. 2006;2:24–28. In Russian].
9. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Баранов В. Л., Потин В. В. Эндокринология в таблицах и схемах. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 636 с. [Shustov SB, Khalimov YS, Baranov VL, Potin VV. Endocrinology in tables and diagrams. Moscow: LLC "Medical News Agency", 2009. 636 p. In Russian].
10. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42(2):161–165.
11. Бовтюшко П. В., Шморгул Т. С., Филиппов А. Е., Никитин А. Э., Зубенко А. И. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009;4(8):148–151. [Bovtyushko PV, Shmorgun TS, Filippov AE, Nikitin AE, Zubenko AI. Influence of prophylactic measures on endothelial function in patients with arterial hypertension. *Bulletin of the Russian Military Medicine Academy*. 2009;4(8):140–151. In Russian].
12. Остроумова О. Д., Дубинская Р. Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии). Кардиология. 2005;2:59–62. [Ostroumova OD, Dubynskaya RE. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases (based on the XIII European conference on arterial hypertension). *Kardiologiya*. 2005;2:59–62. In Russian].
13. Pollock DM. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment. *Eur J Pharmacol*. 1998;346(1):43–50.
14. Ignarro LJ. Wei Lun Visiting Professorial Lecture: nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J Card Surg*. 2002;17(4):301–306.
15. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Ed. by M. Epstein and H. R. Brunner. Hanley Belfus INC Philadelphia. 2001:279–289.
16. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87(5):1468–1474.
17. Bolad I, Delafontaine P. Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2005;20(4):270–274.
18. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal. *Endocr J*. 2008;55(5):853–859.
19. Tsuchiya K, Yoshimoto T, Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure. *Endocr J*. 2009;56(4):553–559.
20. Hladovec J, Rossmann P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their count in rats. *Thromb Res*. 1973;3:663–674.
21. Балахонova Т. В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 40 с. [Balakhonova TV. Ultrasound examination of arteries in patients with cardiovascular diseases. Doctoral Thesis. Moscow, 2002: 40 p. In Russian].
22. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2005. 292 с. [Yunkerov VI, Grigoryev SG. Mathematical and statistical processing of medical research. St Petersburg, 2005. 292 p. In Russian].
23. Драпкина О. М., Дикур О. Н., Ашихмин Я. И., Парфенов А. С., Ивашкин В. Т. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):156–163. [Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin YI, Parfenov AS, Ivashkin VT. Endothelial function in patients with high risk arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2010;16(2):156–163. In Russian].

Информация об авторах

Баранов Виталий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова, заместитель главного врача по терапии клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Серебрякова Инна Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Баранова Анна Витальевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 1-й клиники терапии усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information

Vitaliy L. Baranov, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Endocrinology n. a. Academician V. G. Baranov, Deputy Head Doctor on Therapy, North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov;

Inna P. Serebryakova, MD, PhD, Associate Professor, Department for Endocrinology n. a. Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov;

Anna V. Baranova, MD, PhD, Cardiologist, the First Hospital of Advanced Medical Training, Kirov Military Medical Academy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.453

Сердечно-сосудистые осложнения у больных первичным альдостеронизмом

О. А. Хохунов¹, Т. Л. Каронова^{1,2},
У. А. Цой¹, Е. Н. Гринева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.02.17 и принята к печати 02.04.17.

Резюме

Первичный альдостеронизм (ПА) является одной из наиболее распространенных причин вторичной артериальной гипертензии (АГ) и, как показано в ряде исследований, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, а также смерти больных. **Цель исследования** — сравнить встречаемость сердечно-сосудистых осложнений у больных ПА и гипертонической болезнью (ГБ) для выявления особенностей поражения кардиоваскулярной системы при альдостеронизме. **Материалы и методы.** В исследование были включены 191 (77,0 %) женщина и 57 (23,0 %) мужчин с подозрением на ПА в возрасте от 19 до 86 лет, у которых были исключены другие причины вторичной АГ. Диагностику ПА проводили согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов от 2009 года. **Результаты.** Диагноз ПА подтвердили у 41 (16,5 %) больного. У пациентов с ПА значение систолического артериального давления было выше, а значение диастолического артериального давления не отличалось от данных показателей у лиц с ГБ. Микроальбуминурию чаще обнаруживали в группе больных ПА, чем ГБ (61,0 и 41,6 % соответственно, $p < 0,05$). Результаты исследования показали, что острое нарушение мозгового кровообращения, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца встречались с одинаковой частотой у больных ПА и ГБ. В то же время количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью было выше в группе больных ПА, чем в группе больных ГБ (29,3 и 12,0 % соответственно, $p < 0,05$). **Заключение.** Таким образом, АГ, обусловленная автономной продукцией альдостерона, приводит к более частым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение больных ПА остаются актуальными вопросами современной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, первичный альдостеронизм, сердечно-сосудистые осложнения

Для цитирования: Хохунов О. А., Каронова Т. Л., Цой У. А., Гринева Е. Н. Сердечно-сосудистые осложнения у больных первичным альдостеронизмом. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):203–211. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-203-211

Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism

O. A. Khokhunov¹, T. L. Karonova^{1,2},

U. A. Tsoy¹, E. N. Grineva^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tat'yana L. Karonova,
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 6 February 2017;
accepted 2 April 2017.

Abstract

Objective. Primary aldosteronism (PA) is a common reason of secondary arterial hypertension (HTN) and is associated with an increased risk of cardiovascular complications, chronic kidney disease and mortality. The aim of this study was to compare the prevalence of cardiovascular complications in patients with PA and HTN and show the peculiarities of cardiovascular system involvement in hyperaldosteronism. **Design and methods.** We included 191 (77,0 %) females and 57 (23,0 %) males with suspected PA aged from 19 to 86 years old. Other reasons for secondary HTN were excluded. Diagnosis of PA was based on Endocrine Society recommendations (2009). **Results.** PA diagnosis was confirmed in 41 (16,5 %) subjects. Systolic blood pressure was higher in patients with PA than in patients with essential hypertension, but diastolic blood pressure did not differ. Microalbuminuria was found in 61,0 % of patients with PA and only in 41,6 % of hypertensive subjects ($p < 0,05$). Study showed that prevalence of stroke, angina pectoris, myocardial infarction as well as arrhythmia were the same in both patients' group. On the other hand, 29,3 % with PA had chronic heart disease compared to only 12,0 % among patients with essential HTN ($p < 0,05$). **Conclusions.** We showed that HTN associated with autonomic aldosterone production leads to more frequent cardiovascular complications. Hence, early PA diagnosis and treatment is an important approach of modern medicine.

Key words: arterial hypertension, primary aldosteronism, cardiovascular complications

For citation: Khokhunov OA, Karonova TL, Tsoy UA, Grineva EN. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):203–211. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-203-211

Введение

Первичный альдостеронизм (ПА) является одной из наиболее распространенных форм вторичной артериальной гипертензии (АГ) и составляет примерно 10 % [1, 2]: 4,8 % приходится на альдостерон-продуцирующие аденомы; 5,2 % — на другие виды ПА (двухстороннюю идиопатическую гиперплазию, первичную одностороннюю гиперплазию, семейные формы ПА) [3, 4].

Важным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПА, помимо нейрогуморального и гемодинамического, является собственно воздействие хронической из-

быточной продукции альдостерона. Известно, что избыток альдостерона приводит к задержке натрия, нарушает функцию эндотелия, вызывает оксидативный стресс. Неадекватная секреция альдостерона способна вызвать функциональные и структурные изменения в артериальной системе за счет накопления различных типов коллагеновых волокон и факторов роста в гладкомышечных клетках стенок сосудов [5, 6]. Результаты некоторых исследований показали ассоциацию ПА с прогрессированием артериальной гипертензии (АГ), развитием инсульта, ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности [7–9] и патологии почек [10–12].

В ходе экспериментальных и клинических исследований было доказано неблагоприятное влияние альдостерона на развитие и прогрессирование перечисленных патологических состояний независимо от других факторов, в первую очередь АГ [13, 14]. Доказательством этого может служить и тот факт, что лечение антагонистами рецепторов альдостерона, а также адреналэктомия приводят к обратному развитию ремоделирования миокарда и снижают риск сердечно-сосудистых событий [15]. В настоящее время опубликованы данные, демонстрирующие замедление развития миокардиального фиброза [16, 17] и снижение массы миокарда на фоне терапии спиронолактоном [15, 18]. В то же время только снижение артериального давления (АД) у больных ПА, как правило, не сопровождается обратным развитием ремоделирования миокарда [18].

Цель настоящего исследования — сравнить встречаемость сердечно-сосудистых осложнений у больных ПА и гипертонической болезнью (ГБ) для выявления особенностей поражения кардиоваскулярной системы при альдостеронизме.

Материалы и методы

Исследование проведено в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в рамках Государственного задания Российской Федерации «Изучение молекулярно-генетических факторов прогноза и ответа на терапию заболеваний гипопфиза, щитовидной железы и надпочечников». В исследование были включены 191 (77 %) женщина и 57 (23 %) мужчин с подозрением на ПА в возрасте от 19 до 86 лет (средний возраст $57,3 \pm 1,1$ года), у которых были исключены другие причины вторичной АГ.

Исследование выполнено в соответствии с нормативами Хельсинкской декларации, протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все включенные в исследование больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем включенным в исследование была проведена оценка анамнестических данных, а именно наличие сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца; фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия, субъективно значимая суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, нарушение функции синусового, атриовентрикулярного узлов и проводящей системы сердца; хроническая сердечная

недостаточность). Кроме того, оценивалось наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), признаков поражения почек (микроальбуминурии) и наличие гипертонической ангиопатии сетчатки (на основании данных прямой офтальмоскопии). Все сердечно-сосудистые осложнения были документированы. Особое внимание уделяли сбору информации по наследственности, длительности АГ, а также количеству получаемых антигипертензивных препаратов, получаемых на момент включения в исследование.

Всем больным оценивали антропометрические показатели: рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела.

АД измеряли три раза с 2-минутным интервалом после 5-минутного отдыха в положении сидя, на одной и той же руке, среднее из трех значений включалось в протокол.

Методы биохимических и гормональных исследований

Биохимический анализ крови включал определение уровня креатинина (мкмоль/л), натрия (ммоль/л) и калия (ммоль/л) в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе произвольного доступа Cobas c311 (Швейцария). За гипокалиемию принимались показатели калия сыворотки ниже 3,5 ммоль/л. Концентрация альбумина в суточной моче (г/24 ч) определялась калориметрическим методом по Яффе. За наличие микроальбуминурии принимали значение экскреции альбумина в суточном анализе мочи, равное 30 мг и более.

Оценка уровня прямого ренина и альдостерона плазмы проводилась после отмены антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), по крайней мере на 14 дней, и/или их замены на препараты, оказывающие минимальное действие на РААС (блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, препараты центрального действия и альфа-блокаторы), а также после коррекции гипокалиемии, если это было необходимо. Концентрацию альдостерона плазмы крови (пг/мл) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Прямой ренин плазмы (пг/мл) определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа. Кровь на анализ забирали утром натощак после 2-часового нахождения пациента в вертикальном положении. После получения результатов ренина и альдостерона проводили подсчет альдостерон-ренинового соотношения (АРС).

Диагностические критерии первичного альдостеронизма

Диагноз ПА считали высоковероятным у пациентов, значение АРС которых превышало 38. В качестве подтверждающего теста выполняли пробу с внутривенной солевой нагрузкой, согласно следующему протоколу: 1) кровь на альдостерон забирали после 30-минутного постельного режима; 2) в течение 4 часов внутривенно капельно вводили 2,0 л солевого раствора (NaCl 0,9 %); 3) повторно забирали кровь на альдостерон сразу после окончания инфузии солевого раствора. Тест считали положительным (подтверждающим ПА), если концентрация альдостерона плазмы после инфузии солевого раствора превышала 60 пг/мл [19–22].

В тех случаях, когда проведение пробы с внутривенной солевой нагрузкой было противопоказано (трудноконтролируемая АГ, сердечная недостаточность высокого функционального класса), диагноз ПА устанавливали на основании сочетания гипокалиемии, низкого уровня прямого ренина (ниже 4,66 пг/мл), высокого АРС (более 38), а также плохо контролируемой АГ и хорошего эффекта от назначения спиронолактона [22].

Больные с подтвержденным диагнозом ПА составили основную группу (41 человек), больные ГБ составили группу сравнения.

Статистическая обработка данных

Наличие различий между двумя группами (исследуемой и сравнения) по характеристикам, представленным интервальными переменными, оценивалось с использованием теста Манна–Уитни (сравнение двух выборок), поскольку все переменные имели ненормальное распределение. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение частот, представленных номинальными переменными, проводилось по методу χ^2 . Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 17.0.

Все результаты представляли в виде частот, медианы и интерквартильных (25; 75) значений.

Результаты и их обсуждение

У 56 (22,6 %) человек из 248 обследованных было выявлено значение АРС, превышающее 38. Диагноз ПА подтвердили у 41 (16,5 %) больного, в том числе у 29 пациентов с помощью внутривенной солевой нагрузки и у 12 пациентов, имевших противопоказания к выполнению пробы, на основании других диагностических признаков. Так, у 7 пациентов диагноз ПА был установлен на осно-

вании гипокалиемии, низкого уровня прямого ренина (ниже 4,66 пг/мл), высокого АРС (более 38), а у других 5 — на основании высокого значения АРС, плохо контролируемой АГ и хорошего эффекта от назначения спиронолактона.

Таким образом, из 248 включенных в исследование пациентов ПА был диагностирован у 41 (основная группа), 207 пациентам был установлен диагноз ГБ (группа сравнения).

У больных ПА и группы сравнения были сопоставлены результаты анамнеза, объективного и лабораторного обследования. Было установлено, что возраст больных, а также длительность АГ не отличались в обеих группах (табл. 1).

Вместе с тем количество принимаемых антигипертензивных препаратов у больных ПА было значимо больше, чем у больных ГБ.

У больных основной группы значение систолического АД было выше (190 против 170 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$), в то время как значение диастолического АД не отличалось от данных показателей лиц с ГБ (100 и 100 мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$).

При анализе показателей активности РААС было установлено, что уровень ренина плазмы у больных ПА был ниже, а концентрация альдостерона плазмы — выше, чем данные параметры у больных ГБ (табл. 2).

Уровень калия крови в основной группе составил 4,0 ммоль/л и был ниже, чем в группе сравнения (4,4 ммоль/л, $p < 0,05$). Гипокалиемия была выявлена у 8 (19,5 %) больных основной группы, в то время как у всех больных ГБ концентрация калия в сыворотке крови была в норме (табл. 2).

Рисунок 1. Встречаемость гипертонической ангиопатии сетчатки и микроальбуминурии у больных первичным альдостеронизмом и гипертонической болезнью

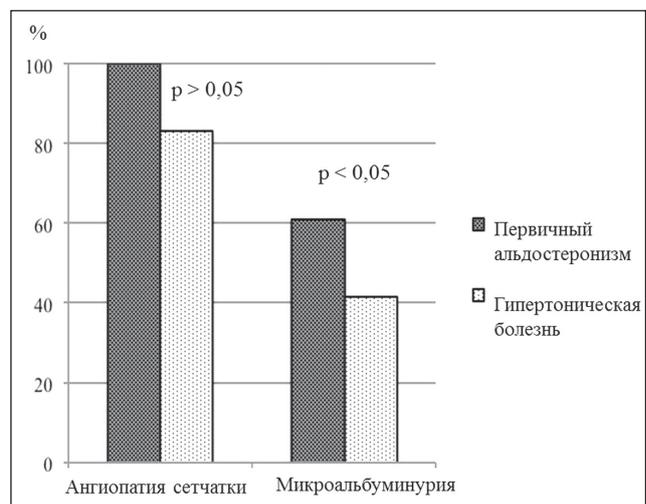


Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ
И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Параметр	Основная группа (n = 41)	Группа сравнения (n = 207)	p
Возраст, годы	61 [52; 67]	57 [48; 65]	> 0,05
Мужчины/женщины, n (%)	9 (22 %) / 32 (78,0 %)	48 (23,2 %) / 159 (76,8 %)	> 0,05
Продолжительность АГ, годы	10 [7; 12]	11 [7; 13]	> 0,05
Количество антигипертензивных препаратов, n	4 [2; 5]	2 [1; 3]	< 0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

**КОНЦЕНТРАЦИЯ КАЛИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ, АЛЬДОСТЕРОНА И РЕНИНА ПЛАЗМЫ,
ЗНАЧЕНИЕ АЛЬДОСТЕРОН-РЕНИНОВОГО СООТНОШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ**

Параметр	Основная группа (n = 41)	Группа сравнения (n = 207)	p
Прямой ренин плазмы, пг/мл	0,8 [0,6; 1,5]	10,3 [3,1; 27,5]	< 0,05
Альдостерон плазмы, пг/мл	468,0 [264,0; 641,8]	202,5 [101,5; 401,0]	< 0,001
АРС	35,8 [22,9; 61,4]	6,0 [6,4; 43,8]	< 0,001
Калий сыворотки крови, ммоль/л	4,0 [3,8; 4,3]	4,4 [4,1; 4,7]	< 0,05

Примечание: АРС — альдостерон-рениновое соотношение.

Необходимо отметить тот факт, что у всех (100 %) больных ПА и у 172 (83 %) больных ГБ выявлена гипертоническая ангиопатия сетчатки ($p > 0,05$). В то же время микроальбуминурию чаще обнаруживали в основной группе, чем в группе сравнения (61,0 и 41,6 % соответственно, $p < 0,05$, рис. 1).

На основании данных анамнеза, объективного и инструментального исследования проведена оценка наличия сердечно-сосудистых осложнений у больных основной и группы сравнения. Установлено, что ОНМК, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца встречались с одинаковой частотой у больных ПА и ГБ. Так, ОНМК по ишемическому типу перенесли 5 (12,2 %) больных ПА и 15 (7,2 %) больных ГБ ($p > 0,05$), инфаркт миокарда — 4 (9,8 %) пациента с ПА и 10 (4,8 %) пациентов с ГБ ($p > 0,05$). Стенокардия напряжения была диагностирована у 8 (19,5 %) больных основной и у 31 (15 %) больного группы сравнения ($p > 0,05$), нарушения ритма — у 4 (9,8 %) и 15 (7,2 %) больных соответственно ($p > 0,05$). В то же время количество больных с хронической сердечной недостаточностью было выше в группе больных ПА, чем в группе больных ГБ: 12 (29,3 %) и 25 (12,0 %) человек соответственно, $p < 0,05$ (рис. 2).

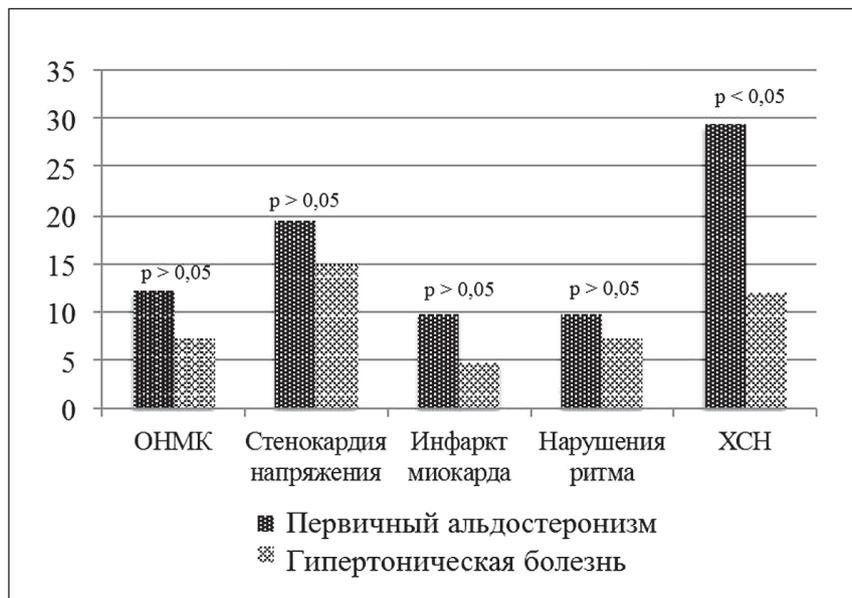
Обсуждение

Среди 248 пациентов с АГ, включенных в исследование, диагноз ПА был подтвержден в 16,5 % случаев, что не противоречит современным данным. Представление о распространенности ПА менялось с течением времени. Изначально считали, что ПА встречается менее чем у 1 % пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией [22–25]. Результаты более поздних перекрестных и проспективных исследований показали, что распространенность ПА может быть гораздо выше. Среди больных АГ она составляет 5–15 % [4, 22, 26, 27], а в случаях резистентной АГ — до 20 % [28, 29].

Гипокалиемия является важным проявлением ПА, но по современным представлениям встречается лишь у 9–37 % пациентов [1, 4, 26]. Среди включенных в исследование больных гипокалиемия была выявлена в 19,5 % случаев. Таким образом, полученные данные подтвердили, что гипокалиемия не является обязательным диагностическим критерием ПА, и наличие нормального уровня калия крови не позволяет исключить заболевание [22].

Диагностика ПА остается сложной задачей современной эндокринологии. Верификация диагноза требует тщательной подготовки больного, отмены ряда антигипертензивных препаратов, соблюдения условий забора крови [22]. Проведение большин-

Рисунок 2. Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным альдостеронизмом и гипертонической болезнью



Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ства тестов, подтверждающих ПА, сопряжено с риском осложнений у больных с тяжелой почечной недостаточностью, нарушениями ритма и тяжелой гипокалиемией, особенно в случаях неконтролируемой АГ. Учитывая это, диагностика ПА допускается на основании расчета АРС в случаях сочетания спонтанной гипокалиемии, выраженной супрессии ренина плазмы и уровня альдостерона плазмы выше 20 нг/дл (200 пг/мл или 550 пмоль/л) [22]. Помимо этого, диагностическим критерием может считаться и хороший ответ на терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов [22]. В нашем исследовании у 12 больных диагноз ПА был установлен на основании вышеприведенных критериев: это были пациенты с тяжелой кардиоваскулярной патологией, у которых проведение теста с водной нагрузкой было сопряжено с высоким риском осложнений.

Основным клиническим проявлением ПА является АГ. Среди обследованных нами пациентов с ПА повышение уровня АД было зарегистрировано у всех больных. Мы проводили оценку только офисного АД, при измерении которого оказалось, что уровень систолического АД у больных ПА был выше, а уровень диастолического АД не отличался по сравнению с данными показателями у больных ГБ. Было установлено, что больные ПА требовали назначения большего количества антигипертензивных препаратов, чем больные ГБ, что свидетельствовало о большей резистентности АГ в условиях высокого уровня альдостерона. Это предположение подтверждают результаты проведенных исследова-

ний, показавших, что у больных ПА офисное систолическое АД, дневное систолическое АД, а также систолическое и диастолическое АД по данным суточного мониторирования АД были выше, чем у больных эссенциальной гипертензией [30–32].

Несмотря на одинаковую длительность АГ, в проведенном исследовании микроальбуминурия встречалась значительно чаще у больных ПА, чем у больных ГБ. Эти результаты подтверждают собственный вклад альдостерона, помимо АГ, в повреждение почек. По данным литературы, под влиянием избытка альдостерона уменьшается интратрениальное сосудистое сопротивление, что приводит к гиперфльтрации и увеличению экскреции альбумина с мочой у больных ПА по сравнению с пациентами с ГБ [33, 34]. Особенностью этих нарушений является их обратимость при своевременном и успешном лечении ПА, что свидетельствует о функциональном характере нарушений и выражается в регрессии микроальбуминурии [35]. Таким образом, своевременное лечение ПА позволяет улучшить функцию почек даже при наличии признаков повреждения на момент диагностики.

Для больных ПА характерны более высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность по сравнению с сопоставимыми по полу, возрасту и уровню АД больными эссенциальной АГ [7, 15, 36, 37]. Исследования последних лет показали, что при ПА наблюдаются раннее и частое поражение органов-мишеней и высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, развитие хронической

сердечной недостаточности, инсульта и аритмий [7, 15, 38, 39]. Немаловажную роль в развитии последних имеет гипокалиемия, имеющаяся у больных ПА и сопровождающаяся удлинением интервала QT [40, 41].

В нашей работе при анализе осложнений со стороны сердечно-сосудистых событий не выявлено различий во встречаемости ОНМК, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда, нарушений ритма у пациентов с ПА и больных ГБ. Вместе с тем признаки хронической сердечной недостаточности были представлены в клинической картине у 29,3 % больных ПА и только у 12,0 % больных ГБ. Встречаемость кардиоваскулярных осложнений, таких как ОНМК (12,2 %), инфаркт миокарда (9,8 %), нарушения ритма (9,8 %), у наших больных ПА была сопоставима с данными других исследователей [7, 37, 42]. Так, по данным P. Milliez и соавторов (2005), ОНМК встречалось в 12,9 %, инфаркт миокарда — в 4 %, а фибрилляция предсердий — в 7,3 % больных ПА [7]. Но по сравнению с другими исследованиями в нашей группе пациентов с ГБ встречаемость кардиоваскулярных осложнений была выше. В работе P. Milliez и соавторов (2005) среди больных ГБ отметили, что ОНМК встречалось в 3,4 %, инфаркт миокарда — в 0,6 %, фибрилляция предсердий — в 0,6 % случаев [7]. Тогда как у наших больных ГБ инсульты зарегистрированы в 7,2 %, инфаркт миокарда — в 4,8 %, а нарушения ритма — в 7,2 % случаев. Такое различие может быть связано с особенностью нашей выборки больных ГБ, госпитализированных в кардиологические или эндокринологические отделения, то есть пациентов с тяжелым течением эссенциальной АГ. Вероятно, поэтому больные ПА и ГБ в нашем исследовании не отличались по встречаемости кардиоваскулярных осложнений. Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что для ПА характерно частое развитие сердечно-сосудистых осложнений, сопоставимое с тяжелым течением ГБ.

Известно, что не только АГ, но и активация минералокортикоидных рецепторов у больных ПА может быть важным патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистого ремоделирования и сердечной недостаточности. Так, результаты многоцентровых исследований (RALES и EPHEsus) продемонстрировали, что использование блокаторов минералокортикоидных рецепторов при лечении больных с нарушением систолической функции приводило не только к снижению общей смертности (на 30 и 15 % соответственно), но и к уменьшению риска внезапной сердечной смерти на 29 и 21 % соответственно [42, 43].

Необходимо отметить, что нами не выполнялся анализ структурных изменений миокарда у больных ПА и ГБ, так как результаты эхокардиографического исследования были доступны лишь у небольшой части пациентов, что, безусловно, является некоторым ограничением проведенного исследования. Изучение структурных изменений сердца и сосудов у больных ПА запланировано и проводится в рамках настоящей работы, и результаты будут представлены в последующих публикациях.

Заключение

Таким образом, АГ, обусловленная автономной продукцией альдостерона, приводит к более тяжелым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время часть их обратима при патогенетическом лечении. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение больных ПА остаются актуальными вопросами современной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–300.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21(4):315–318.
- Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet*. 2001;357(9260):953–954.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1045–1050.
- Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M et al. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiol Res*. 2012;61(5):461–468.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3623–3630.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243–1248.
- Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013;62(2):331–336.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A. Long-Term Cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4826–33.
- Ribstein J, Du Cailar G, Fesler P, Mimran A. Relative glomerular hyperfiltration in primary aldosteronism. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1320–1325.
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension*. 2006;48(2):232–238.

12. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA*. 2006;295(22):2638–2645.
13. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation*. 2006;114(24):2572–2574.
14. Ruilope, Luns M. Aldosterone, hypertension and cardiovascular disease an endless story. *Hypertension*. 2008;52(2):207–208.
15. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80–85.
16. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol*. 1993;25(5):563–575.
17. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *American J Physiol Endocrinol and Metab*. 1995;269(4):E657-E662.
18. Ori Y, Chagnac A, Korzets A, Zingerman B, Herman-Edelstein M, Bergman M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1787–1793. doi:10.1093/ndt/gfs587.23
19. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737–745.
20. 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(2):386–394.
21. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(1):27–36.
22. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H 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.
23. Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J*. 1976;2(6035):554–556.
24. 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(9):549–545.
25. Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977–1981. *J Hum Hypertens*. 1988;2(3):187–189.
26. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1863–1867.
27. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Völzke H et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):7–15.
28. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):892–896.
29. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens*. 2003;17(5):349–352.
30. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwinski P, Bielen P, Klisiewicz A et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):678–685.
31. Ceruti M, Petramala L, Cotesta D, Cerci S, Serra V, Caliumi C et al. Ambulatory blood pressure monitoring in secondary arterial hypertension due to adrenal diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(9):642–648.
32. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *J Hypertens*. 2007;25(10):2131–2137.
33. Kimura G, Saito F, Kojima S, Yoshimi H, Abe H, Kawano Y et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension*. 1987;10(1):11–15.
34. Dworkin DL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest*. 1984;73(5):1448–1460.
35. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Treatment of primary aldosteronism and organ protection. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:597247.
36. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens*. 2010;23(12):1253–60.
37. Steichen O, Amar L, Plouin PF. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: a controller cross-sectional study. *J Hypertens*. 2010;28:(e-Supplement A1): e-301.
38. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21(11):2149–2157.
39. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. The research committee of disorders of adrenal hormones in Japan. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(5):370–373.
40. Maule S, Mulatero P, Milan A, Leotta G, Caserta M, Bertello C et al. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(12):2459–64.
41. Matsumura K, Fujii K, Kansui Y, Arima H, Iida M. Prolongation of QT interval in primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(1–2):66–69.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigation. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–817.
43. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309–1321.

Информация об авторах

Хохунов Олег Александрович — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией нейроэндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Oleg A. Khokhunov, MD, Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institution for Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Tat'yana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, MD, Researcher, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institution for Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology and In-patient Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Ul'yana A. Tsoy, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Neuroendocrinology, Institution for Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Director, Institution for Endocrinology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology and In-patient Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.453-008.61:616.12-008.331.1-07

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

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

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

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 27.02.17.*

Резюме

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

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

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

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

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

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

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

Received 28 December 2016;
accepted 27 February 2017.

Abstract

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

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и их обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 3

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

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

Таблица 4

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

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

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

Таблица 5

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

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

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

Таблица 6

**КРИТЕРИИ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ПРИ СРАВНИТЕЛЬНОМ СЕЛЕКТИВНОМ ЗАБОРЕ КРОВИ
ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Показатель	Me (LQ; UQ)	
	Пациенты с альдостеронпродуцирующей аденомой (n = 16)	Пациенты с ИГА (n = 9)
18-гидрооксикортикостерон со стороны гиперсекреции (18-ОНВ ₁)	15,2 (9,1; 22,2)**	2,1 (1,0; 2,5)
18-гидрооксикортикостерон-1/18-гидрооксикортикостерон-2 (18-ОНВ ₁ /18-ОНВ ₂)	3,8 (3,0; 4,8)** > 3,0	0,2 (0,1; 0,4) < 0,4
Кортикостерон-1/кортикостерон-2 (В ₁ /В ₂)	7,8 (4,2; 18,8)* > 4,0	2,0 (1,6; 2,5) < 2,5
11-дезоксикортикостерон-1/11-дезоксикортикостерон-2 (DOC ₁ /DOC ₂)	4,5 (2,0; 8,5) > 2,0	1,2 (0,8; 1,4) < 1,4
Кортикостерон/11-дегидрокортикостерон-1 на кортикостерон/11-дегидрокортикостерон-2 (В/А ₁ на В/А ₂)	8,4 (3,4; 12,5)* > 3,0	1,4 (0,9; 2,3) < 2,3
Кортикостерон-1, скорректированный по уровню кортизола, на кортикостерон-2, скорректированный по уровню кортизола (В/Ф ₁ на В/Ф ₂)	3,6 (2,0; 5,2)* > 2,0	1,2 (1,0; 1,4)
18-гидрооксикортикостерон-1, скорректированный по уровню кортизола, на 18-гидрооксикортикостерон-2, скорректированный по уровню кортизола (18-ОНВ/Ф ₁ на 18-ОНВ/Ф ₂)	1,8 (1,5; 2,7)* > 1,5	0,3 (0,1; 0,4) < 0,4

Примечание: ИГА — идиопатический гиперальдостеронизм; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — значимость различий в сравнении с данными пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом; 1 — надпочечниковая вена со стороны большего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола; 2 — надпочечниковая вена со стороны меньшего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола.

ми В ($r = 0,93$, $p < 0,05$), DOC ($r = 0,83$, $p < 0,05$), S ($r = 0,96$, $p < 0,05$) и 18-ОН-В ($r = 0,81$, $p < 0,05$) крови со стороны, где отмечено подавление гормональной секреции. С доминантной стороны подобной корреляции выявлено не было, что может быть обусловлено повышенной продукцией различных минералкортикоидных гормонов в зависимости от наличия и вида дефекта стероидогенеза в альдостероме.

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о том, что латерализация источника гиперпродукции альдостерона при ССЗВК может быть подтверждена оценкой уровней в крови В, DOC и 18-ОН-В. Предложенный Auchus R. J. и соавторами (2007) метод, подразумевающий дополнительную оценку уровней 18-ОН-В в надпочечниковых венах для более точной дифференциальной диагностики ПГА [24], может быть существенно расширен средствами ВЭЖХ.

У больных с АПА установлено повышение уровней В более чем в 4 раза, DOC более чем в 2 раза и 18-ОНВ более чем в 3 раза в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией гормонов

в сравнении с уровнями аналогичных показателей в крови из противоположной надпочечниковой вены. Также у пациентов с альдостеромой были повышены соотношения В/А более чем в 3 раза, В/Ф более чем в 2 раза, 18-ОН-В/Ф более чем в 1,5 раза в крови из надпочечниковой вены со стороны патологической гиперсекреции гормонов по сравнению с данными, полученными из надпочечниковой вены, с другой стороны. Для пациентов с ИГА установлены соотношения между уровнями В в надпочечниковых венах менее 2,5, DOC — менее 1,4, 18-ОН-В — менее 0,4 (табл. 6). Кроме того, при анализе данных было выявлено увеличение соотношений уровней В и 18-ОН-В в крови, В/А, В/Ф и 18-ОН-В/Ф в надпочечниковых венах у лиц с альдостеромой по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ИГА. Таким образом, выявленные закономерности позволяют проводить дифференциальную диагностику различных форм ПГА с помощью определения содержания кортикостероидов в крови из надпочечниковых вен при ССЗВК.

Выводы

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

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

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

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

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

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

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

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

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

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

Информация об авторах

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

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

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

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

Author information

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

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

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

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

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.453-008.61:616.12-008.331.1

Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма

А. Н. Калягин, В. А. Белобородов, Т. М. Максикова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Иркутск, Россия

Контактная информация:

Калягин Алексей Николаевич,
ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ»
Минздрава России,
а/я 62, Иркутск, Россия, 664046.
Тел.: +7(3952)24-36-61.
E-mail: akalagin@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
20.04.17 и принята к печати 02.06.17.*

Резюме

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) (синдром Конна) является значимой причиной возникновения артериальной гипертензии (АГ), составляя в среднем около 4,7–9,0% ее причин. Как причина резистентной АГ ПГА встречается у 10–20% больных. Зачастую он обусловлен развитием альдостеронпродуцирующей опухоли надпочечников и клинически проявляется симптоматической АГ, нейромышечными и почечными симптомами. Представлены клинические наблюдения диагностики и успешного хирургического лечения данного заболевания. Высказано мнение, что среди больных АГ пациенты с симптомами рабдомиолиза (повышение креатинфосфокиназы или лактатдегидрогеназы) нуждаются в дообследовании на предмет ПГА.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, синдром Конна, альдостерон, симптоматическая артериальная гипертензия, опухоль надпочечника, хирургическое лечение, эндокринная хирургия, рабдомиолиз

Для цитирования: Калягин А. Н., Белобородов В. А., Максикова Т. М. Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):224–230. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230

Symptomatic arterial hypertension associated with primary hyperaldosteronism

A. N. Kalyagin, V. A. Beloborodov, T. M. Maksikova
Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Corresponding author:
Alexey N. Kalyagin,
Irkutsk State Medical University,
PO Box 62, Irkutsk, 664046 Russia.
Phone: +7(3952)24-36-61.
E-mail: akalagin@mail.ru

Received 20 April 2017;
accepted 2 June 2017.

Abstract

Objective. Primary hyperaldosteronism (PGA) (Conn's syndrome) is a relatively rare phenomenon in therapeutic practice, occurring in 4,7–9%. In resistant hypertension (HTN) the rate of PGA achieves 10–20%. Often it results from the aldosterone-producing adrenal tumors and manifests by symptomatic HTN, neuromuscular, and renal symptoms. We present the cases of successful verification and surgical treatment of PGA. HTN patients and patients with rhabdomyolysis symptoms (increased creatine phosphokinase or lactate dehydrogenase) require further examination to exclude PGA.

Key words: primary aldosteronism, Conn's syndrome, aldosterone, symptomatic arterial hypertension, adrenal tumor, surgery, endocrine surgery, rhabdomyolysis

For citation: Kalyagin AN, Beloborodov VA, Maksikova TM. Symptomatic arterial hypertension associated with primary hyperaldosteronism. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):224–230. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-224-230

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) (синдром Конна) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие задержки натрия, низкорениновой артериальной гипертензии (АГ) и повышенной экскреции калия [1, 2].

В основе патогенеза ПГА лежит повышенная секреция альдостерона надпочечниками, не зависящая от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот синдром диагностируется редко в связи с тем, что клиническая картина длительное время может проявляться лишь «мягкой» АГ, порой резистентной к проводимой патогенетически необоснованной терапии. Однако гиперальдостеронизм признан вторичной (симптоматической) причиной гипертензии [3]. Наряду с АГ могут иметь место ожирение по абдоминальному типу, дислипидемия,

нарушение углеводного обмена, задержка жидкости и другие симптомы [4].

История первого описания ПГА

Впервые АГ, которая сопровождалась гиперпродукцией альдостерона в сочетании с опухолью коры надпочечников, была представлена Джеромом Конном (Jerome W. Conn). Этот синдром был описан у 34-летней пациентки, поступившей в клинику при университете, в котором он работал, в 1954 году. Пациентка высказывала жалобы на приступы выраженной мышечной слабости, вплоть до пареза нижних конечностей, мышечные спазмы и тетанию. При дополнительном исследовании были обнаружены гипокалиемия и алкалоз. Конн обладал широкими познаниями в области регуляции обмена натрия, в связи с чем заподозрил селективную гиперпродукцию минералкортикоидов. Впервые информация о выявленном синдроме представлена Джеромом Конном врачебной общественности 29 октября 1954 года. В декабре пациентке была

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА
ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Авторы	Город (регион), страна	Популяция больных	Распространенность гиперальдостеронизма
Miyaji Y et al., 2016 [5]	Иокогама, Япония	288 пациентов с инсультом и АГ	4,9%
Galati SJ et al., 2016 [6]	Нью-Йорк, США	296 городских больных с АД > 140/90 мм рт. ст.	4,7%
Li N et al., 2016 [7]	Китай	1677 пациентов с АГ	28,03%
Monticone S et al., 2017 [8]	Турин, Италия	1672 пациента с АГ	5,9%

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

выполнена операция и во время нее обнаружена опухоль надпочечника размером 4 см. В последующие годы клиника Конна стала признанным мировым центром по лечению первичного альдостеронизма [2].

Эпидемиология ПГА

ПГА рассматривался долгое время как одна из редких причин симптоматической АГ. Ранее доля ПГА в формировании АГ оценивалась как 0,5–2%, но последние проведенные исследования позволили пересмотреть эту величину. В настоящее время это около 10%, по данным некоторых исследований — до 30% (табл. 1) [5–8]. Большинство исследователей связывает это с выявлением нормокалиемического варианта ПГА и латентным течением ПГА [2, 3].

Важность эффективного выявления пациентов с ПГА обусловлена тем, что АГ является традиционным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и преждевременной летальности [9], а также радикальной возможностью устранить данную причину АГ и тем самым модифицировать индивидуальные риски [2].

Клиническая картина ПГА

Клинические проявления ПГА складываются из трех основных комплексов симптомов [3]:

- АГ — это обязательный признак гиперальдостеронизма, обуславливающий поражение органов-мишеней и приводящий к высоким рискам сердечно-сосудистых осложнений и летальности;
- Нарушение функции почек, которое возникает в результате поражения почечных канальцев, наблюдающегося в 50–70% случаев;
- Мышечный синдром, который встречается у 35–75% пациентов, характеризуется мышечной слабостью, парестезиями, брадикардией, тетанией,

а также высокой вероятностью развития рабдомиолиза [9, 10].

Причиной мышечного синдрома у части пациентов с ПГА является индуцированный гипокалиемией рабдомиолиз [11]. В литературе содержится упоминание одного больного азиата 54-летнего возраста, который жаловался на медленно прогрессирующую мышечную слабость в обеих нижних конечностях. У него были выявлены высокие уровни креатинфосфокиназы (КФК) и выраженная гипокалиемия. При дальнейшем исследовании у него была обнаружена альдостеронпродуцирующая аденома, которая потребовала лапароскопической адреналэктомии. Однако мышечная слабость сохранялась у больного в течение 1 года после вмешательства [12].

Под нашим наблюдением находилось 2 пациента, у которых выявлялся индуцированный гипокалиемией на фоне ПГА рабдомиолиз, оба они обратились за медицинской помощью к терапевту и ревматологу в связи с выраженной двусторонней мышечной слабостью.

В одном случае это была пациентка 28 лет, болевшая на момент обращения в течение 6 месяцев, она жаловалась на судороги в верхних и нижних конечностях, боли в мышцах по всему телу, сжимающие боли в области сердца, выраженную общую слабость, повышение систолического артериального давления (АД) до 210 мм рт. ст., резистентное к комбинированной антигипертензивной терапии. При обследовании выявлены гипокалиемия (1,1 ммоль/л), протеинурия (1 г/л в разовой порции), альдостерон 408 пг/мл, ренин 1,1 мМЕд/мл, альдостерон-рениновое соотношение 39 (норма < 30), миоглобин 4310 мкг/л (норма до 70), повышение КФК. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружено объемное образование левого надпочечника (в теле

левого надпочечника определяется гиподенсивное (0,6 ед.Н.) поле с четкими ровными контурами, размерами 1,3 × 1,04 см). Пациентке выставлен диагноз: «Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна). Гормонально активная опухоль левого надпочечника — альдостерома. Симптоматическая артериальная гипертензия II стадии, риск 4 (гипертрофия миокарда левого желудочка, уровень АД, наследственность)». Выполнена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия слева с последующим регрессом клинической симптоматики — нормализовалось АД, достигнута норма калиемика [13].

Во втором случае пациентка 34 лет страдала АГ в течение 4 лет, в последние 3 месяца — стойкое повышение АД до 200/120 мм рт. ст., не курирующееся на фоне приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В течение 2 недель перед госпитализацией прогрессивно нарастала мышечная слабость, пациентка перестала ходить. При обследовании выявлены гипокалиемия (1,2 ммоль/л), гипомагниемия (0,9 ммоль/л), альдостерон 437 пг/мл, ренин 1,0 мкМЕ/мл, альдостерон-рениновое соотношение 43, высокий уровень КФК (18294 МЕ/л, при норме до 140), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 1251 МЕ/л. На МСКТ выявлено объемное образование правого надпочечника, гиперплазия левого надпочечника. Пациентке выставлен диагноз: «Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна). Гормонально активная опухоль правого надпочечника — альдостерома. Симптоматическая артери-

альная гипертензия II стадии, риск 2. Рабдомиолиз». Выполнена ретроперитонеоскопическая адреналэктомия справа с последующим регрессом симптоматики — нормализовались АД, уровень калия, КФК, существенно уменьшилась мышечная слабость.

Приведенные собственные клинические наблюдения показывают, что выявление маркеров рабдомиолиза у больных с резистентной к медикаментозной терапии АГ может являться важным диагностическим маркером для выявления ПГА.

На сегодняшний день ПГА классифицируется следующим образом [3, 14]:

- Альдостеронпродуцирующая аденома (около 60% случаев), которая, как правило, бывает односторонней, размером не более 3 см; нечувствительна к ангиотензину II и не зависит от секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ);
- Идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями);
- Односторонняя гиперплазия надпочечников;
- Глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм;
- Эктопированная опухолевая продукция альдостерона;
- Альдостеронпродуцирующая карцинома (крайне редко).

Стоит отметить, что у больных с поражением паренхимы почек (нефрит, диабетическая нефропатия и другое), с поражением почечных сосудов

Таблица 2

**ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД
ДО ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬДОСТЕРОН-РЕНИНОВОГО СООТНОШЕНИЯ [2]**

Препарат	Характеристика	Доза	Примечание
Верапамил медленного высвобождения	Недигидропиридиновый антагонист кальция	90–120 мг 2 раза в день	Можно сочетать с другими препаратами из таблицы
Гидралазин	Вазодилататор	10–12,5 мг 2 раза в день, дозу можно увеличивать	Целесообразно инициировать терапию с верапамила, чтобы предотвратить развитие рефлекторной тахикардии, а затем присоединять к терапии гидралазин
Празозин	α-блокатор	0,5–1 мг 2–3 раза в день, дозу можно увеличивать	Предупредить о постуральной гипотензии
Доксазозин	α-блокатор	1–2 мг 1 раз в день, дозу можно увеличивать	Предупредить о возможности развития постуральной гипотензии
Теразозин	α-блокатор	1–2 мг 1 раз в день, дозу можно увеличивать	Предупредить о возможности развития постуральной гипотензии

(экстравазальная компрессия, атеросклероз, аномалии сосудов), на фоне хронической сердечной недостаточности, приема диуретиков и оральных контрацептивов, при ренинпродуцирующих опухолях выявляется вторичный гиперальдостеронизм.

В ряде случаев альдостеронпродуцирующая аденома надпочечников может стать компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа [15–17].

Диагностика ПГА

Диагностику ПГА целесообразно проводить всем больным АГ [18]. В настоящее время вышли новые международные клинические рекомендации по ведению больных ПГА [2, 19], которые пришли на смену документу 2008 года [1, 20]. В соответствии с этим документом дополнительное обследование на предмет ПГА требуется пациенту, который имеет:

- стойкую АГ (> 150/90 мм рт. ст.) по результатам трех измерений в разные дни, АГ (> 140/90 мм рт. ст.), резистентную к трем антигипертензивным препаратам (включая диуретик), достигает контроля АД (< 140/90 мм рт. ст.) на четырех и более антигипертензивных препаратах;
- АГ в сочетании со спонтанной или индуцированной приемом диуретиков гипокалиемией;
- АГ и инциденталому надпочечников;
- АГ и синдром ночного апноэ;
- АГ и наследственный анамнез раннего начала АГ или нарушения мозгового кровообращения в возрасте до 40 лет;
- близких людей первой степени родства с верифицированным ПГА.

Необходимо изучение возможности выделения еще одной диагностической категории пациентов — лица с АГ и повышенными биохимическими маркерами рабдомиолиза (КФК, ЛДГ).

Для диагностики рекомендуется использовать оценку концентрации альдостерона и альдостерон-рениновое соотношение в плазме крови. Для больных ПГА характерно повышение обоих этих показателей [2].

Для верной оценки данных показателей пациенты должны обследоваться до назначения антагонистов альдостерона (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен, другие калийсберегающие диуретики и корень солодки) или (при наличии такой возможности) через 4 недели после их отмены, при отсутствии ограничений в потреблении соли, в утренние часы после пребывания в вертикальном положении не менее чем в течение 2 часов и сидя непосредственно перед забором крови не менее 5–15 минут. Стоит отметить, что для достоверной

диагностики за 2 недели до исследования целесообразно отменить и другие антигипертензивные препараты, которые опосредованно могут влиять на уровень альдостерона — это β -блокаторы, центральные α_2 -агонисты (клонидин, метилдопа), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартаны, а также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, аналогичные рекомендации можно дать и в отношении приема нестероидных противовоспалительных препаратов, эстрогенсодержащих средств.

Учитывая, что возникает необходимость в контроле АГ до проведения лабораторного исследования, целесообразно в этот кратковременный период применять препараты верапамила медленного высвобождения, празозин, доксазозин, а также гидралазин в сочетании с верапамилем медленного высвобождения (табл. 2).

Для подтверждения диагноза ПГА используется ряд фармакологических проб, направленных на разделение ПГА и вторичного гиперальдостеронизма [2]:

- Проба с физиологическим раствором: инфузия 2000 мл 0,9% раствора натрия хлорида начинается утром (между 8:00–9:30) и продолжается не менее 4 часов, перед инфузией пациент в течение 1-го часа должен находиться в горизонтальном положении; перед тестом и после него забирается кровь для оценки уровней ренина, альдостерона, кортизола, калия. ПГА высоковероятен при значениях альдостерона плазмы > 10 нг/дл.

- Проба с флудрокортизоном (фторированный глюкокортикоид с минералокортикоидной активностью): в течение 3 дней больной принимает по 400 мкг препарата, при ПГА концентрация альдостерона не меняется, а при вторичном — уменьшается.

- Проба с ингибитором АПФ: больной должен отказаться от приема ингибиторов АПФ за 3 дня до исследования. Проба начинается ранним утром, пока больной не принял вертикального положения, определяется утренний уровень альдостерон-ренинового соотношения, а затем принимается 25–50 мг каптоприла, через 1 час определение показателя повторяют. У больного вторичный гиперальдостеронизм, если уровень соотношения после приема каптоприла превышает 12 нг/мл/ч или увеличился на 150% от исходного (при исходном ниже 3 нг/мл/ч).

- Проба с фуросемидом: больной соблюдает диету с нормальным содержанием соли (около 6 г/сут) и не получает антигипертензивных препаратов и диуретиков в течение 7 дней. Определяется исходная концентрация альдостерона и альдостерон-

СРЕДСТВА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Наименование препарата	Доза*	Примечание
Спиронолактон	12,5–25 мг 1 раз в день	При необходимости доза может быть увеличена до 100 мг/сут, рекомендуется минимально эффективная доза
Эплеренон	25 мг 2 раза в день	Доза может быть увеличена, рекомендуется минимально эффективная доза

Примечание: * — при хронической болезни почек III стадии (клубочковая фильтрация < 60 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется снижение дозы препаратов, чтобы избежать гиперкалиемии.

рениновое соотношение, затем перорально дают 80 мг фуросемида, через 3 часа показатели определяют вновь. У больных ПГА альдостерон увеличится, а альдостерон-рениновое соотношение снизится.

Определение уровней β-эндорфина, АКТГ, кортизола, альдостерона в плазме крови у пациентов с ПГА, альдостеромами, эссенциальной АГ и у здоровых людей показало их преимущественное повышение у больных ПГА [1]. Также в настоящее время широко используется определение генетических маркеров ПГА [2, 21].

Для выявления опухоли надпочечника (инциденталомы) рекомендуется использовать ультразвуковое исследование и МСКТ. Последний метод является «золотым стандартом» для выявления опухолей надпочечников [2, 22]. Для дифференциальной диагностики гормоноактивной и гормоннеактивной опухолей правого и левого надпочечников проводятся селективная катетеризация надпочечниковых вен и забор венозной крови для определения уровня альдостерона. Повышение его с одной стороны указывает на одностороннюю локализацию гормональной опухоли, с двух сторон — двусторонней. Данный тест не выполняется молодым пациентам с явной клинической и лабораторной картиной болезни [2].

Лечение ПГА

Наиболее эффективным методом лечения ПГА является адреналэктомия, она показала наибольшую эффективность при односторонней локализации патологического процесса [2, 23–24]. При двусторонней локализации целесообразной считается медикаментозная терапия (табл. 3) [2].

Таким образом, ПГА является одной из наиболее важных причин симптоматической АГ, он характеризуется рисками сердечно-сосудистых осложнений и летальности в молодом и зрелом возрасте, нуждается в раннем и эффективном выявлении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бельцевич Д. Г. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации. Эндокринная хирургия. 2008;2:6–20. [Beltsevich DG. Primary hyperaldosteronism. Clinical recommendations. Endokrinnaaya Khirurgiya = Endocrine Surgery. 2008;2:6–20. In Russian].
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H 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
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 741 с. [Dedov II, Melnichenko GA. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 741 p. In Russian].
4. Левитская З. И., Вабищевич А. А., Перистая Е. В. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической перспективе. Лечащий врач. 2006;2:18–20. [Levitskaya ZI, Vabishchevich AA, Peristaya EV. Primary idiopathic hyperaldosteronism in clinical perspective. Lechaschij Vrach = Physician. 2006;2:18–20. In Russian].
5. Miyaji Y, Kawabata Y, Joki H, Seki S, Mori K, Kamide T et al. Primary aldosteronism in patients with acute stroke: prevalence and diagnosis during initial hospitalization. BMC Neurol. 2016;16:177. doi:10.1186/s12883-016-0701-5
6. Galati SJ, Cheesman KC, Springer-Miller R, Hopkins SM, Krakoff L, Bagiella E et al. Prevalence of primary aldosteronism in an urban hypertensive population. Endocr Pract. 2016;22(11):1296–1302. doi:10.4158/E161332.OR
7. Li N, Yao X, Zhou L, Abulikem S, Zhang D, Chang G et al. Prevalence of primary aldosteronism and its cardio-metabolic factors Chinese hypertensive patients in Xinjiang of China. J Hypertens. 2016;34(Suppl 1): ISH 2016 Abstract Book: e240. doi:10.1097/01.hjh.0000500536.98490.39
8. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1811–1820. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.052
9. Woolsey S, Brown B, Ralls B, Friedrichs M, Stults B. Diagnosing hypertension in primary care clinics according to current guidelines. J Am Board Fam Med. 2017;30(2):170–177. doi:10.3122/jabfm.2017.02.160111
10. Maiolino G, Calò LA, Rossi GP. The time has come for systematic screening for primary aldosteronism in all hypertensives.

J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1821–1823. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.041

11. Аснер Т. В., Калягин А. Н., Зими́на И. А. Рабдомиолиз: современное состояние проблемы. Современные проблемы ревматологии. 2012;4:101–106. [Asner TV, Kalyagin AN, Zimina IA. Rhabdomyolysis: the current state of the problem. *Sovremennyye Problemy Reumatologii = Modern Problems of Rheumatology*. 2012;4:101–106. In Russian].

12. Lee JH, Kim E, Chon S. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis by primary aldosteronism coexistent with sporadic inclusion body myositis. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(5):826–32. doi:10.5535/arm.2015.39.5.826

13. Киселева Е. Р., Нашатырева М. С., Федотова В. Н., Фадеева Т. М., Черных С. Ю., Куимов П. А. и др. Первичный гипер-альдостеронизм в терапевтической практике. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016;144(5):41–44. [Kiseleva ER, Nashatyreva MS, Fedotova VN, Fadeeva TM, Chernykh SYu, Kuimov PA et al. Primary hyperaldosteronism in therapeutic practice. *Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk)*. 2016;144(5):41–44. In Russian].

14. Молашенко Н. В., Трошина Е. А. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике. Ожирение и метаболизм. 2012;4:3–9. [Molashenko NV, Troshina EA. Primary idiopathic hyperaldosteronism in clinical practice. *Ozhireniye i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2012;4:3–9. In Russian].

15. Пинский С. Б., Белобородов В. А., Дворниченко В. В. Множественные эндокринные неоплазии. Новосибирск: Наука, 2012. 164 с. [Pinsky SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV. Multiple endocrine neoplasias. *Novosibirsk: Science*, 2012. 164 p. In Russian].

16. Пинский С. Б., Белобородов В. А., Дворниченко В. В., Батороев Ю. К. Нейроэндокринные опухоли. Новосибирск: Наука, 2016. 356 с. [Pinsky SB, Beloborodov VA, Dvornichenko VV, Batoroyev YuK. Neuroendocrine tumors. *Novosibirsk: Science*, 2016. 356 p. In Russian].

17. Пинский С. Б., Колмаков С. А., Ки́лин А. Г., Федорова О. А. Случай атипичного варианта синдрома МЭН. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006;62(4):81–83. [Pinsky SB, Kolmakov SA, Kilin AG, Fiodorova OA. The case of atypical variant of syndrome MEN. *Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2006;62(4):81–83. In Russian].

18. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis II, Kaltsas G. Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5): R191–203. doi:10.1530/EJE-14-0537

19. Carey RM. Diagnosing and managing primary aldosteronism in hypertensive patients: a case-based approach. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):97. doi:10.1007/s11886-016-0774-1

20. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Endocrine society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266–3281. doi:10.1210/jc.2008-0104

21. Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10): R437–54. doi:10.1530/ERC-16-0055

22. Белобородов В. А., Высоцкий В. Ф. Эффективность дифференциальной диагностики новообразования надпочечников. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;100(1):59–61. [Beloborodov VA, Vysotsky VF. The effectiveness of the differential diagnosis of tumors of the adrenal glands. *Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;100(1):59–61. In Russian].

23. Белобородов В. А., Высоцкий В. Ф., Щербатых А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных при новообразованиях надпочечников. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011;3–2:9–11. [Beloborodov VA, Vysotsky VF, Shcherbatyh AV. Long-term results of surgical treatment of patients with tumors of the adrenal glands. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Zentra Sibirskogo Otdelenija Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk = Bulletin of the Eastern-Siberian Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science*. 2011;3–2:9–11. In Russian].

24. Высоцкий В. Ф., Белобородов В. А. Результаты хирургического лечения больных с новообразованиями надпочечников. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;100(1):175–177. [Vysotsky VF, Beloborodov VA. Results of surgical treatment of patients with tumors of the adrenal glands. *Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;100(1):175–177. In Russian].

Информация об авторах

Калягин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России;

Белобородов Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России;

Максикова Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Alexey N. Kalyagin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Irkutsk State Medical University;

Vladimir A. Beloborodov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University;

Tatiana M. Maksikova, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Irkutsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-006.04

Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая

**А. В. Барсуков, Н. Н. Корнейчук, И. Н. Песикин,
А. В. Гордиенко, Г. Г. Хубулава**
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: gtvmeda@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
18.11.16 и принята к печати 28.12.16.*

Резюме

Среди редко встречающихся причин вторичных артериальных гипертензий традиционно рассматривается феохромоцитома — опухоль из хромоаффинных клеток надпочечников. Параганглиома — хромоаффинома вненадпочечниковой локализации. Высокие показатели артериального давления в условиях нейрогормонального эксцесса оказывают ускоренное разрушительное воздействие на органы-мишени. Мозаичность клинической картины феохромоцитомы/параганглиомы создает трудности для своевременной диагностики и диктует необходимость применения междисциплинарного подхода. В статье приведено описание клинического случая норадреналин-секретирующей параганглиомы забрюшинного пространства у женщины среднего возраста. Показан комплексный подход к оценке диагноза и характера поражения органов-мишеней. Акцентируется внимание на особенностях ренинового статуса. Продемонстрирована закономерная динамика показателей состояния сердечно-сосудистой системы, нейрогормональной регуляции кровообращения, углеводного обмена после успешного хирургического лечения заболевания.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, артериальная гипертензия, рениновый статус, клинический случай, наблюдение

Для цитирования: Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Песикин И. Н., Гордиенко А. В., Хубулава Г. Г. Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):231–242. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242

Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case

A. V. Barsukov, N. N. Korneychuk, I. N. Pesikin,
A. V. Gordienko, G. G. Khubulava
Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anton V. Barsukov,
Kirov Military Medical Academy,
6 Academician cian Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: gtvmeda@mail.ru

Received 18 November 2016;
accepted 28 December 2016.

Abstract

Among the rare causes of secondary hypertension pheochromocytoma is traditionally considered. It represents a chromaffin tumor of the adrenal glands. Paraganglioma is an extra-adrenal chromaffinoma. High blood pressure due to the neurohormonal excess accelerates target organ damage. Variable manifestations of pheochromocytoma/paraganglioma clinical make more difficult timely diagnosis and dictate the need of multidisciplinary approach. We present a clinical case of norepinephrine-secreting retroperitoneal paraganglioma in a middle-aged female. An integrated approach to the diagnosis and the assessment of target organ damage is suggested. The features of renin status are highlighted. The case also demonstrates appropriate dynamics of the cardiovascular parameters, neurohormonal regulation of blood circulation, and carbohydrate metabolism after successful surgical treatment of chromaffin tumor.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, hypertension, renin status, clinical case, follow-up

For citation: Barsukov AV, Korneychuk NN, Pesikin IN, Gordienko AV, Khubulava GG. Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):231–242. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242

Введение

Согласно определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (2004) феохромоцитомой представляет собой опухоль, исходящую из хромоаффинных клеток надпочечников, секретирующих один или несколько катехоламинов: адреналин, норадреналин, дофамин. В редких случаях эти новообразования являются гормонально неактивными. Параганглиомой считается опухоль, происходящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, живота и таза. Параганглиомы также могут происходить из парасимпатических ганглиев (нехромоаффинная ткань, а, следовательно, не секретирующая катехоламины), расположенных вдоль языкоглоточного, блуждающего нервов в области шеи и в основании черепа, а также главных артерий [1]. Известно, что общепопуляционный показатель распространенности всех форм артери-

альной гипертензии (АГ) составляет 30–45% [2]. Среди больных АГ частота выявления феохромоцитомы или параганглиомы колеблется от 0,2 до 0,6% [3]. Встречаемость хромоаффинном среди пациентов с инциденталомиями надпочечников составляет 5%. В мозговом веществе надпочечников локализуется приблизительно 80–85% случаев опухолей из хромоаффинной ткани (феохромоцитомы), 15–20% хромоаффинном имеет вненадпочечниковое расположение (параганглиомы) [4]. До 50–80% параганглиом представлены опухолью Цуккеркандля, исходящей из парааортального симпатического ганглия в месте ответвления нижней брыжеечной артерии из аорты [5]. Учитывая редкую встречаемость феохромоцитомы и параганглиом в реальной клинической практике, таковые на протяжении длительного времени могут оставаться недиагностированными. Считается, что каждая вторая опухоль хромоаффинной природы при жизни остается не выявленной. У трети

пациентов возникновение хромоаффином ассоциировано с наличием наследственных мутаций [6]. 10–17% хромоаффинных опухолей оказываются злокачественными [7]. Главным клиническим признаком феохромоцитомы/параганглиомы служит стойкий высокий уровень АД. Недостаточная настороженность и слабая осведомленность практикующих врачей, главным образом амбулаторно-поликлинического звена, применительно к этой проблеме значительно пролонгируют верификацию правильного диагноза. Следовательно, несвоевременность инициации адекватного лечения заболевания способствует возникновению грозных, а зачастую фатальных сердечно-сосудистых осложнений [8]. Ниже приведен клинический случай, демонстрирующий особенности диагностического поиска и подходов к лечению параганглиомы, протекавшей со стойкой тяжелой АГ.

Пациентка З., на момент первичного специализированного обследования 53 лет, по профессии учитель начальных классов (в течение двух лет, предшествовавших этому обследованию, не работала по состоянию здоровья), поступила в клинику госпитальной терапии ВМА им. С. М. Кирова 30.10.2014 с жалобами на головную боль в области затылка при повышении АД до 200–240/110–120 мм рт. ст., головокружение при переходе из горизонтального положения в вертикальное, шаткость при ходьбе, одышку по типу нехватки воздуха и дискомфорт за грудиной, возникавшие при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице на 3-й этаж, длительностью до 5 минут, купировавшиеся после прекращения физической нагрузки, сухость во рту, постепенное снижение массы тела на 20 кг за предшествующие 8 лет.

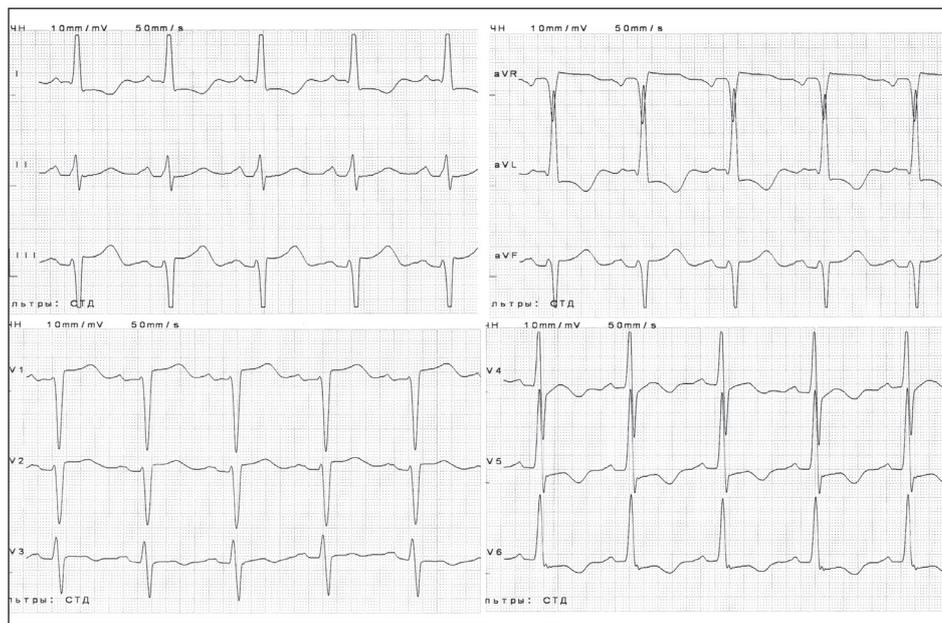
Из анамнеза известно, что в возрасте 42 лет стали возникать эпизоды повышения АД до 160–180/90–100 мм рт. ст. В этот период и на протяжении последующих пяти лет за медицинской помощью пациентка не обращалась, самостоятельно в случае значительного повышения АД принимала различные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, препараты центрального действия) с неубедительным эффектом. В январе 2009 года (в возрасте 48 лет) больная была госпитализирована в кардиологическое отделение одной из городских больниц Санкт-Петербурга с жалобами на одышку, боли в области сердца, сильную головную боль. В ходе обследования в этот период был установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, впервые возникшая стенокардия, гипертоническая болезнь III стадии, гипертонический криз. После стабилизации состояния в последующем регулярно

принимала амлодипин 5 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут, метопролола тартрат 100 мг/сут. Показатели артериального давления (АД) находились в диапазоне 160–180/90–110 мм рт. ст. Стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность клинико-анамнестически соответствовали I–II функциональным классам. В январе 2014 года в связи с усилением проявлений цереброваскулярной болезни на фоне преимущественно высоких показателей АД (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе) находилась на плановом обследовании и лечении в неврологическом стационаре. В течение одного года, предшествовавшего настоящей госпитализации (2013–2014), пациентка отмечала частые подъемы АД до 200–240/100–120 мм рт. ст., а также эпизоды спонтанного его снижения до 120–140/90–100 мм рт. ст., сопровождавшиеся резкой слабостью.

Из особенностей анамнеза жизни следует указать на отягощенную наследственность (мать перенесла инсульт в возрасте 51 года). Пациентка в менопаузе (с 48 лет), статус курения и привычного употребления алкоголя отрицательный. При поступлении в клинику (17.12.2014) общее состояние средней степени тяжести, стабильное. Тяжесть состояния обусловлена высокими значениями АД. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое, повышенного питания, индекс массы тела — 27,1 кг/м². Окружность талии — 99 см. Костно-мышечная система без видимых изменений. Кожа и слизистые обычной окраски, чистые. Участков гипер- и депигментации не выявлено. Периферических отеков нет. Щитовидная железа, периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс 92 удара в минуту, ритмичный, напряжен. Сосудистая стенка вне пульсовой волны не пальпируется. АД в положении сидя 220/120 мм рт. ст. на обеих руках. Левая граница сердечной тупости смещена на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Определялся значительный акцент II тона над аортой. Частота дыхательных движений 17 в минуту. При аускультации над симметричными участками грудной клетки дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

При выполнении активной ортостатической пробы зарегистрирована транзиторная гипотензия. Снижение систолического АД (САД) при переходе в вертикальное положение составило 50 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 10 мм рт. ст. (АД в горизонтальном положении 190/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) —

Рисунок 1. Поверхностная электрокардиограмма пациентки З. 53 лет (ноябрь 2014 года)



Примечание: отчетливо определяются признаки гипертрофии левого желудочка с его систолической перегрузкой.

74 в минуту; через 3 минуты нахождения в ортостазе — АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 84 в минуту). В клиническом анализе крови — гемоглобин 124 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов — 25 мм/час. По данным биохимического анализа крови отмечалось незначительное снижение уровня калия до 3,6 ммоль/л, повышение натощаковой гликемии до 7,91 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 7,97%, мочевой кислоты — 485,3 мкмоль/л, фибриногена — 4,98 г/л, С-реактивного белка — 16,53 мг/л, мочевины — 8,5 ммоль/л, общего холестерина — 7,7 ммоль/л, триглицеридов — 2,97 ммоль/л. Уровень креатинина составил 80 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКД EPI) — 72,8 мл/мин/1,73 м². При выполнении перорального глюкозотолерантного теста гликемия натощак составила 6,1 ммоль/л, через 2 часа — 13,7 ммоль/л. Содержание альбумина в суточной моче составило 17,6 мг/сут. Проба Зимницкого показала преобладание ночного диуреза над дневным (1050 и 790 мл соответственно), наличие гипостенурии (относительная плотность мочи 1003–1016). На рентгенограмме грудной клетки (ноябрь 2014 года) обнаружено расширение тени сердца в поперечнике за счет левого желудочка; уплотнение аорты и ее разворот.

На электрокардиограмме (ЭКГ) (ноябрь 2014 года) отмечены синусовая тахикардия с ЧСС 93 в минуту, признаки выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с его систолической перегрузкой (рис. 1). Индекс Соколова–Лайона — 53 мм, Корнельский вольтажный индекс — 43 мм, Корнельское

произведение 4300 мм × мс, признак ГЛЖ Перуджийского университета положительный (сочетание высоких значений суммы (RaVL + SV₃) и типичных нарушений реполяризации в левых грудных отведениях).

По данным трансторакальной эхокардиографии установлена выраженная концентрическая ГЛЖ. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу 16,2 и 17,8 мм соответственно. Индекс массы миокарда левого желудочка — 178 г/м². Обращено внимание на весьма высокую степень концентричности ГЛЖ (относительная толщина стенки — 0,81). Систолическая функция левого желудочка оказалась в норме (фракция выброса — 72%). Выявлены тканевые доплерографические признаки диастолической дисфункции левого желудочка ригидного типа (E/A 0,7, DT 333 мс, e' 0,04 м/с, E/e' 13). Индекс объема левого предсердия составил 40 мл/м². Митральная регургитация 1-й степени. Зон нарушений кинетики миокарда не выявлено.

По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий (ноябрь 2014 года) слева и справа отмечены асимптомные атеросклеротические бляшки со стенозированием просвета названных сосудов на 26 и 16% соответственно. Суточный мониторинг ЭКГ (ноябрь 2014 года) позволил констатировать ригидность циркадного профиля ЧСС (среднесуточная ЧСС 77 в минуту), наличие эктопической активности миокарда в виде частой одиночной мономорфной желудочковой экстрасистолии (всего 1983 эпизодов), персистенцию реполяризационных

признаков систолической перегрузки левого желудочка. При выполнении суточного мониторинга АД (ноябрь 2014 года) зарегистрирована высокая систоло-диастолическая гипертензия на протяжении всего периода исследования (средние значения в дневные часы 158/96, в ночные часы — 171/104 мм рт. ст.); суточный профиль типа night-peaker. Вариабельность САД и ДАД в дневные часы повышена. Эпизодов гипотензии не зарегистрировано. Скорость утреннего подъема САД и ДАД увеличена.

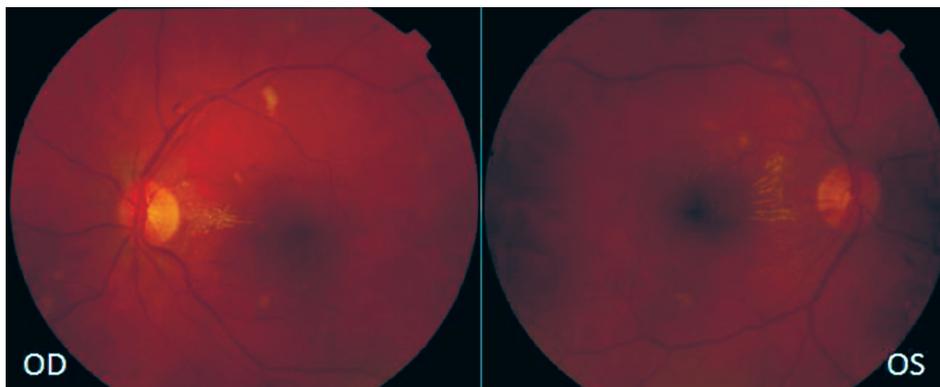
При исследовании глазного дна (декабрь 2014 года) выявлены признаки, свидетельствующие о наличии III стадии гипертонической ангиопатии сетчатки (рис. 2А). Изменения имели симметричный характер (сходны по признакам и их выраженности с обеих сторон). Диск зрительного нерва не изменен, не проминировал, экскавация 0,1. По данным оптической когерентной томографии, с темпоральной стороны от диска зрительного нерва визуализировались радиально расположенные твердые экссудаты, локализованные в наружных слоях сетчатки. В парамакулярной области, за пределами

сосудистых аркад и с назальной стороны от диска зрительного нерва — единичные очаги мягкого экссудата (участки ишемии слоя нервных волокон) и геморрагии округлой (во внутренних плексиформном и ядерном слоях) и штриховидной (в слое нервных волокон) формы. Симптом артериовенозного перекреста II. Макулярный отек отсутствовал, толщина сетчатки в норме.

По данным ультразвукового исследования живота между печенью и поджелудочной железой визуализировано васкуляризированное образование неправильной формы, размерами 32 × 36 × 47 мм. Почки нормальных размеров: правая — 11,5 × 5,5 см, паренхима однородная, 15 мм; левая — контур волнистый 11,3 × 5,2 см, паренхима однородная, 18 мм. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, уплотнена. Надпочечники не увеличены.

В декабре 2014 года, в связи с выявленным интраабдоминальным образованием, а также с целью исключения вазоренальной и надпочечниковой АГ, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и за-

Рисунок 2А. Фундоскопия пациентки З. 53 лет (декабрь 2014 года)



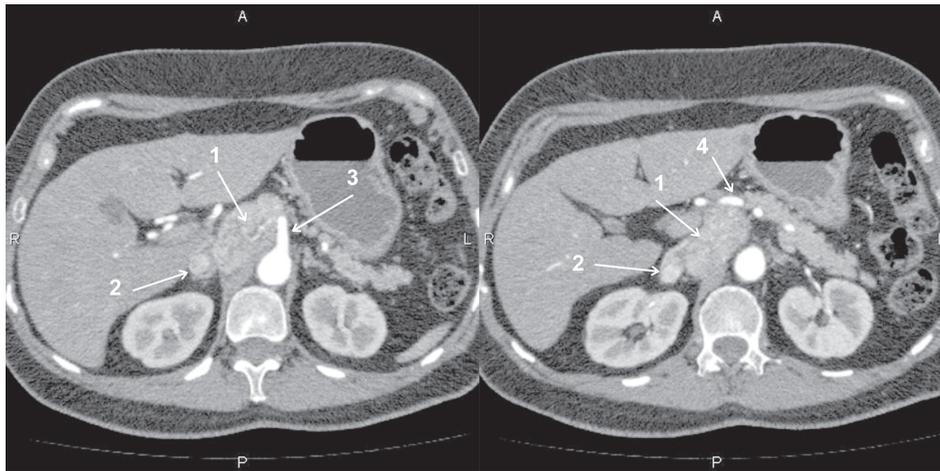
Примечание: справа и слева определяются фундоскопические признаки злокачественной артериальной гипертензии (картина глазного дна соответствует III стадии гипертонической ангиопатии сетчатки по классификации Keith, Wagener & Barker, 1939).

Рисунок 2Б. Фундоскопия пациентки З. 55 лет (август 2016 года)



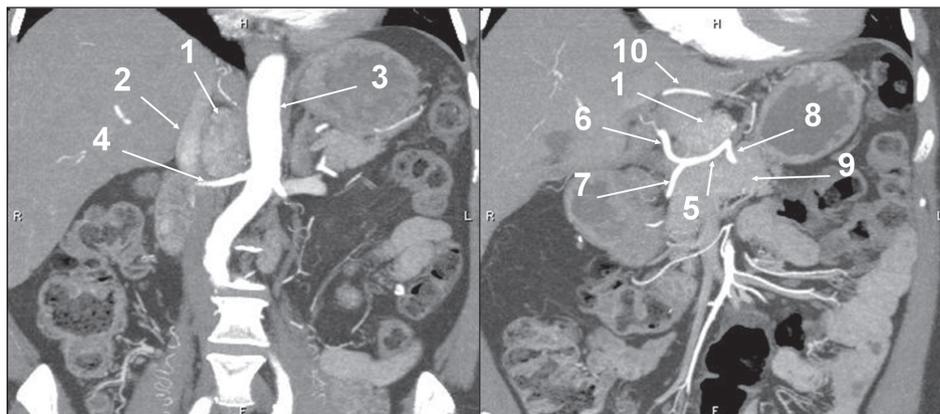
Примечание: справа и слева симптом артериовенозного перекреста II, в макулярной области и на периферии твердые экссудаты и интраретинальные кровоизлияния не определяются.

Рисунок 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациентки З. 53 лет (декабрь 2014 года)



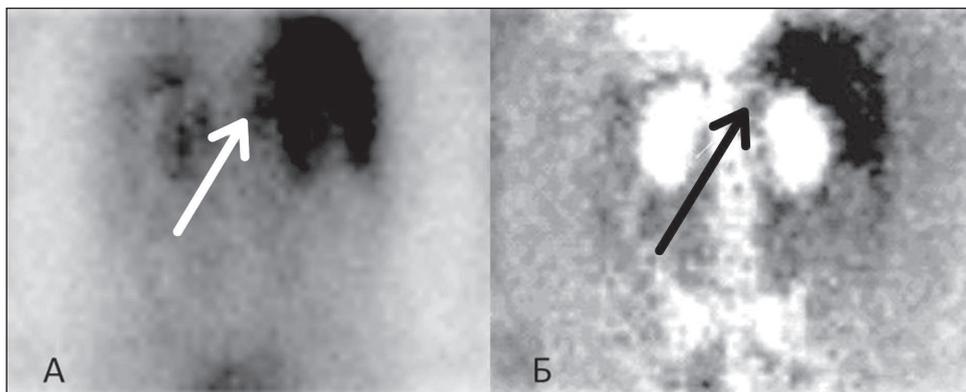
Примечание: на срезах в аксиальной плоскости визуализируется параганглиома размерами 53 × 33 × 43 мм. Забрюшинное новообразование (1) расположено между печенью, правым надпочечником, правой ножкой диафрагмы, поджелудочной железой, телом желудка и тесно прилежит к чревному стволу (3), общей печеночной артерии (4), нижней полой вене (2).

Рисунок 4. Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациентки З. 53 лет



Примечание: представлена мультипланарная реконструкция во фронтальной плоскости в артериальную фазу контрастирования; 1 — забрюшинное объемное образование (параганглиома); 2 — нижняя полая вена; 3 — аорта; 4 — правая почечная артерия; 5 — общая печеночная артерия; 6 — правая печеночная артерия; 7 — гастродуоденальная артерия; 8 — селезеночная артерия; 9 — поджелудочная железа; 10 — левая печеночная артерия.

Рисунок 5. А. Сцинтиграфия с [¹²³I] метайодбензилгуанидином.
Б. Наложение на изображение сцинтиграфии с ⁹⁹Tc



Примечание: А — задняя проекция. Стрелкой указана зона повышенного накопления препарата. Б — стрелкой указана зона повышенного накопления [¹²³I] метайодбензилгуанидина.

брюшинного пространства с контрастированием (рис. 3, 4). В ходе МСКТ подтверждено забрюшинное объемное новообразование тканевой плотности с четкими неровными контурами, неправильной овальной формы, размерами $53 \times 33 \times 43$ мм, имеющее собственную сосудистую сеть, интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество до $+80 \dots +100$ HU, с сохранением зон пониженной плотности и наличием единичного гиперваскулярного участка (до $+158$ HU) по правому краю. Образование расположено между печенью справа, правым надпочечником и правой ножкой диафрагмы сзади, поджелудочной железой спереди и снизу, телом желудка спереди. Образование тесно прилежало к правой ножке диафрагмы. Неизменная жировая клетчатка прослеживалась на всем протяжении между образованием и печенью, правым надпочечником и поджелудочной железой. Чревный ствол огибал его слева, общая печеночная артерия — спереди, правая почечная артерия — снизу. Образование смещало кзади нижнюю полую и книзу правую почечную вены без признаков инвазии. Таким образом, учитывая парааортальную локализацию, гиперваскулярный характер и отсутствие лимфаденопатии, был предположен нейроэндокринный генез этого образования. Данные МСКТ не позволили обнаружить каких-либо отклонений со стороны почечных артерий, почек, надпочечников.

В связи с настороженностью в отношении феохромоцитомы/параганглиомы были изучены показатели секреции метаболитов катехоламинов (ноябрь 2014 года). Так, установлено значительное повышение концентрации норметанефрина в крови — 2934 пг/мл (норма $0-180$ пг/мл), при этом уровень метанефрина оказался нормальным — $16,7$ пг/мл (норма $0-90$ пг/мл). Также было обнаружено повышение содержания хромогранина А в крови — 16 нмоль/л (лабораторная норма $0-3$ нмоль/л). Полученные данные свидетельствовали в пользу наличия норадреналин-секретирующей нейроэндокринной опухоли. Для более детальной оценки состояния нейрогормональной регуляции кровообращения было изучено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ноябрь 2014 года), в результате чего констатированы увеличение плазменной концентрации прямого ренина — 500 мкМЕ/мл (норма лаборатории $2,8-39,9$ мкМЕ/мл), нормальный уровень альдостерона — 164 пг/мл (норма лаборатории $25-315$ пг/мл) и кортизола $20,7$ нг/дл (норма $6,7-22,6$ нг/дл).

С целью идентификации хромоафинной природы опухоли вненадпочечниковой локализации, определения степени распространенности по-

ражения (выявления множественных опухолей и метастазов) была выполнена сцинтиграфия тела с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), тропным к хромоафинной ткани (декабрь 2014 года). Радиоактивной меткой являлся йод-123. По результатам этого исследования визуализирован очаг повышенной фиксации радиофармпрепарата в зоне, соответствующей данным МСКТ (выше и медиальнее правого надпочечника) (рис. 5А). Для лучшей объективной визуализации очага накопления [^{123}I] МЙБГ была выполнена сцинтиграфия почек с ^{99}Tc , накапливаемым почечной тканью, с последующим наложением двух изображений. Это позволило сепарировать изображение почек от зоны накопления [^{123}I] МЙБГ (рис. 5Б).

Учитывая вненадпочечниковую локализацию хромоафиномы, норадреналиновый тип ее секреции, было выполнено исследование самой распространенной мутации (одионого нуклеотидного полиморфизма в позиции 598) гена VHL (фон Хиппель–Линдау) в 3-й хромосоме, в результате которого патологических аллелей не обнаружено, констатирована нормальная гомозигота — так называемый «дикий тип».

В ходе обследования установлен следующий клинический диагноз. Норадреналин-секретирующая параганглиома забрюшинного пространства. Вторичная артериальная гипертензия, злокачественный гипертензивный синдром. Гипертоническая ангиопатия сетчатки III стадии. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения I функционального класса. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функционального класса. Сахарный диабет 2-го типа (целевой уровень гликированного гемоглобина $< 7,0\%$).

В результате состоявшегося консилиума были определены показания к оперативному вмешательству и обсуждена тактика удаления параганглиомы. На этапе предоперационной подготовки патогенетически обоснованным сочли назначение селективного пролонгированного α_1 -адреноблокатора доксазозина (4 мг/сут), α_1 - β_1 - β_2 -адреноблокатора карведилола (100 мг/сут). Дополнительную роль играло назначение блокатора РААС лозартана (150 мг/сут), антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона (25 мг/сут), ретардной формы нифедипина (40 мг/сут). Гиполипидемическую терапию проводили аторвастатином (40 мг/сут). Коррекцию нарушений углеводного обмена обеспечили бигуанидом метформинном (1700 мг/сут) и производным сульфанилмочевины глибенкламидом ($1,75$ г/сут).

На фоне проводимой терапии достигнуты показатели АД, соответствующие преимущественно мягкому гипертензивному диапазону значений. ЧСС соответствовала нормосистолии. Эпизодов брадикардии, симптомной гипотензии не наблюдалось. ЭКГ в динамике свидетельствовала об уменьшении систолической перегрузки левого желудочка.

Для дальнейшего лечения пациентка была госпитализирована в 1-ю клинику хирургии усовершенствования врачей ВМА им. С. М. Кирова, где 02.02.2015 выполнено удаление забрюшинного новообразования (хирурги: к. м. н. Песикин И. Н., Пархоменко А. В., Бугаев А. А.). Учитывая внеадпочечниковую локализацию хромоафиномы, тесное прилегание к ней крупных сосудов, применена лапаротомия двухподреберным доступом. В забрюшинном пространстве определялось образование размерами 5×4 см, прилежащее к поджелудочной железе, нижней полой вене, чревному стволу, общей печеночной и правой печеночной артериям. Поэтапно, с большими техническими трудностями, образование отделено от указанных сосудов. Клипированы и пересечены отдельная ветвь чревного ствола, кровоснабжавшая образование, а также вены, несущие от него кровь в нижнюю полую вену. Опухоль удалена с прилежащей жировой клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами. Макроскопически удаленное образование размером $5 \times 4 \times 3$ см имело овальную форму, на разрезе ткань серовато-розового цвета с желтоватым оттенком (рис. 6).

По данным гистологического исследования описана опухоль преимущественно альвеолярного и трабекулярного строения, которая состояла из крупных клеток со светлой цитоплазмой, выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, немногочисленными митозами, в том числе атипичными; встречались многоядерные гигантские клетки с гиперхромными ядрами без признаков инвазии в капсулу (рис. 7). Данная морфологическая картина соответствовала параганглиоме. Признаков метастазирования в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки и чревного ствола не выявлено.

Результаты иммуногистохимического исследования опухолевых клеток продемонстрировали, что морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют параганглиоме: нейронспецифическая энолаза (NSE), виментин, синаптофизин, хромогранин А, CD 56, S-100 (поддерживающие клетки) — положительная реакция, иммуногистохимическая реакция на МСК, эпителиальный мембранный антиген (EMA), мелан А, альфа-ингибин отрицательная (рис. 8).

При выполнении реакции с моноклональными антителами к Ki-67-протеину ядер пролиферирую-

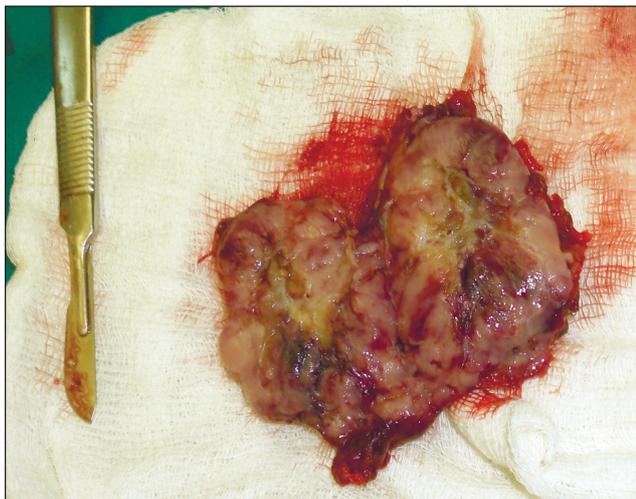
щих клеток индекс пролиферации составил 1–2% (рис. 9). Таким образом, была зафиксирована низкая пролиферативная активность данной опухоли.

В течение первых 7 дней после оперативного вмешательства наблюдалась нормотензия, в последующем показатели АД возросли до 160–180/80–90 мм рт. ст., что потребовало продолжения применения активной антигипертензивной терапии (карведилол 50 мг/сут, лозартан 100 мг/сут). Клинически, по истечении двух месяцев после удаления параганглиомы, на фоне продолжавшейся антигипертензивной терапии, пациентка отметила значительное улучшение общего самочувствия (по сравнению с дооперационным периодом), качества жизни, уменьшение общей слабости, относительную стабилизацию АД в нормотензивном диапазоне значений без изнуряющих эпизодов резкого повышения АД и «немотивированной» гипотензии.

Контрольные исследования гормонального статуса через один месяц после оперативного вмешательства выявили нормальный уровень метанефрина (26 пг/мл), норметанефрина (90 пг/мл) в крови, а также значительное уменьшение содержания хромогранина А с 16 до 3,5 нмоль/л (норма 0–3 нмоль/л). Уровень прямого ренина плазмы снизился до нормальных значений (20,8 мкМЕ/мл), а концентрация альдостерона плазмы уменьшилась в пределах нормативного диапазона значений (29 пг/мл). Последнее подтвердило вклад гиперкатехоламинемии, вызванной наличием гормонально активной опухоли, а также, возможно, механической компрессии новообразованием правой почечной артерии в генез исходно гиперренинового статуса пациентки. Уровень глюкозы крови также достаточно устойчиво нормализовался, что позволило отменить сахароснижающие препараты. В дальнейшем контроль уровня АД осуществлялся приемом карведилола 25 мг/сут и лозартана 50 мг/сут.

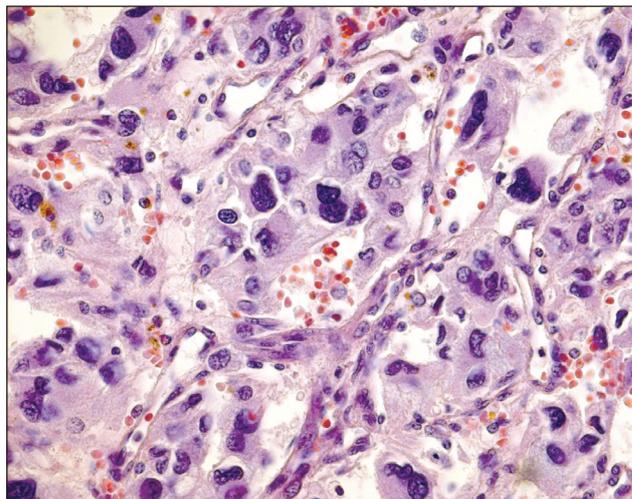
При динамическом наблюдении пациентки в клинике госпитальной терапии ВМА им. С. М. Кирова через 1,5 года после выполненного хирургического лечения констатирована устойчивая положительная динамика показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Так, было отмечено значительное уменьшение вольтажных ЭКГ-критериев ГЛЖ (индекс Соколова–Лайона 28 мм, Корнельское произведение 3700 мм × мс, Корнельский индекс 37 мм). При эхокардиографическом исследовании через 18 месяцев после удаления параганглиомы (август 2016 года) отмечено значительное уменьшение концентрической ГЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка составил 141 г/м^2), степени концентричности ГЛЖ (уменьшение относительной толщины стенки

Рисунок 6. Макропрепарат удаленной параганглиомы пациентки 3. 53 лет



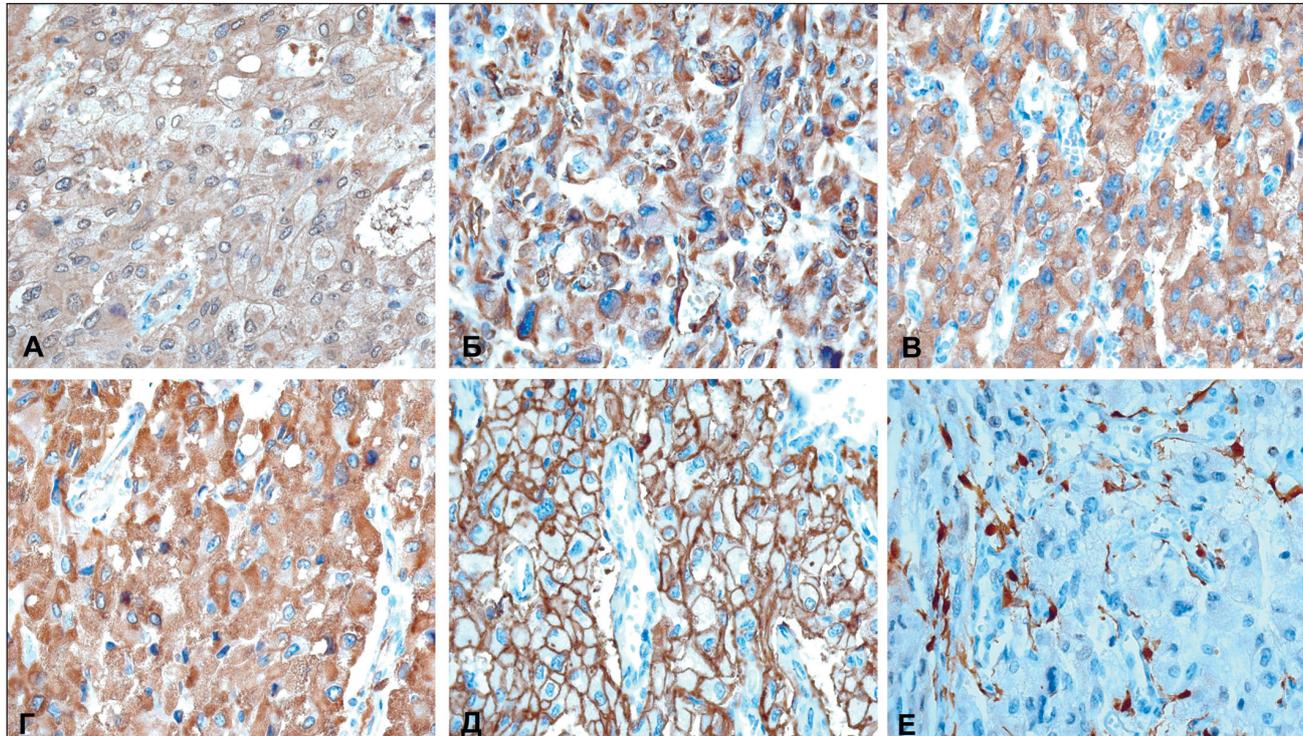
Примечание: на разрезе заключенного в капсулу образования овальной формы размером $5 \times 4 \times 3$ см видна узлово-губчатого строения с соединительно-ткаными включениями ткань серовато-розового цвета по периферии с желтоватым оттенком в центре.

Рисунок 7. Микропрепарат удаленной параганглиомы пациентки 3. 53 лет

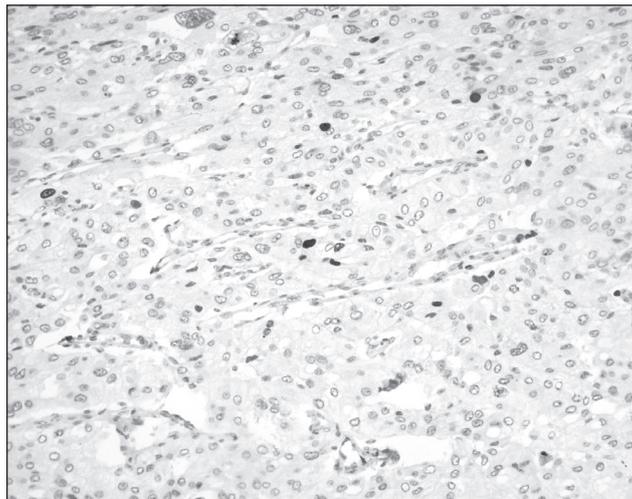


Примечание: окраска гематоксилин-эозином (увеличение $\times 400$), отчетливо прослеживается альвеолярное строение опухоли, опухольные клетки с мелкозернистой светлой цитоплазмой, наблюдается резко выраженный ядерный и клеточный полиморфизм.

Рисунок 8. Иммуногистохимические маркеры симпатoadренальной параганглиомы



Примечание: положительное окрашивание на: а — нейронспецифическую эналазу, б — виментин, в — синаптофизин, г — хромогранин А, д — CD 56, е — многочисленные поддерживающие клетки отчетливо маркируются при реакции на белок S-100. На каждом фрагменте (а-е) увеличение $\times 400$.

Рисунок 9. Экспрессия Ki-67 ядер пролиферирующих опухолевых клеток, увеличение $\times 400$ 

Примечание: в поле зрения визуализируются ядра единичных пролиферирующих клеток, что свидетельствует о низкой интенсивности деления опухолевых клеток.

до 0,57), улучшение показателей его диастолической функции (табл. 1).

Результаты динамического исследования симпатoadrenalной активности (норметанефрин, метанефрин, хромогранин А крови) свидетельствовали об отсутствии рецидива данного заболевания (табл. 2).

Среди биохимических показателей сыворотки крови была отмечена устойчивая нормализация со-

держания глюкозы, гликированного гемоглобина, мочевины, мочевой кислоты, фибриногена. В пределах нормального диапазона значений уменьшился уровень креатинина сыворотки крови и увеличилась скорость клубочковой фильтрации. Выявлявшаяся ранее (до хирургического лечения) ортостатическая гипотензия при динамическом исследовании не наблюдалась. Данные холтеровского мониторирования (август 2016 года) свидетельствовали об отсут-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТКИ
С ПАРААНГЛИОМОЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Показатель	ИММЛЖ, г/м ²	ОТС, ед	ФВ, %	Е/А, ед	DT, мс	е', м/с	Е/е'	ИОЛП, мл/м ²
Исходно	178	0,81	72	0,7	333	0,04	13	40
Через 1,5 года после удаления параанглиомы	141	0,75	73	0,8	240	0,09	7	36

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ФВ — фракция выброса; Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; DT — время замедления потока раннего диастолического наполнения, е' — скорость раннего диастолического смещения фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; ИОЛП — индекс объема левого предсердия.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КАТЕХОЛАМИНОВ, ХРОМОГРАНИНА А В КРОВИ ПАЦИЕНТКИ
С ПАРААНГЛИОМОЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Показатель	До удаления параанглиомы	Через 1 месяц	Через 1 год
Норметанефрин, пг/мл	2934	26	87,2
Метанефрин, пг/мл	16,7	90	16,5
Хромогранин А, нмоль/л	16	3,5	2,5

ствии значимой желудочковой и наджелудочковой эктопической активности миокарда. Существенная положительная динамика была констатирована при исследовании глазного дна (картина интратинальных кровоизлияний регрессировала, рис. 2Б).

Применительно к конкретному клиническому случаю скрининговая оценка показателей нейрогормональной регуляции кровообращения (в частности, РААС и симпатoadреналовой системы) повлекла за собой расширение представлений о сути заболевания пациентки. Оказалось, что норадреналинсекретирующая параганглиома внепочечниковой локализации протекает в сочетании с высоким содержанием ренина в плазме. Вместе с тем в условиях повышенного системного АД при хромоаффиноме возможно было бы ожидать снижения уровня ренина плазмы вследствие регуляции его секреции барорецепторным механизмом афферентной артериолы, реагирующим на изменение почечного перфузионного давления. В отдельных работах имеются указания на нормальный рениновый статус у больных с надпочечниковыми феохромоцитомами [9]. По нашему мнению, применительно к данному случаю возможно предположить по меньшей мере два механизма развития гиперренинемии. Во-первых, важное значение может иметь воздействие катехоламинов на β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией РААС. Во-вторых, при внепочечниковых параганглиомах нельзя не учитывать анатомическое расположение параганглиомы, близкое к почечной артерии с возможной ее компрессией (что было обнаружено у нашей больной). Дополнительный (гиперрениновый) механизм приводит к более выраженным проявлениям гипертензии и частично объясняет персистирующую (то есть межкризовую) форму повышения АД при хромоаффинных опухолях.

Исходно обнаруженные у пациентки нарушения углеводного обмена претерпели существенную положительную динамику после удаления данного новообразования с исчезновением потребности в приеме сахароснижающих препаратов. Это, по существу, подтверждает установленное ранее в других работах патологическое значение контринсулярных механизмов гиперкатехоламинемии в генезе сахарного диабета у лиц с хромоаффиномами [10].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает уверенная (закономерная) динамика показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, ставшая очевидной вследствие успешного хирургического вмешательства. Уменьшение степени тяжести гипертензии, регресс левожелудочковой гипертрофии, улучшение диа-

столической функции этой камеры сердца на фоне продолжающейся поддерживающей среднедозовой антигипертензивной терапии следует рассматривать в качестве критериев улучшения прогноза пациентки. Должный регресс сердечно-сосудистого ремоделирования после хирургического лечения хромоаффином установлен также другими исследователями [11].

Таким образом, проблема диагностики и лечения феохромоцитомы/параганглиомы представляется мультидисциплинарной и требует квалифицированной оценки биохимических, нейрогормональных, радиологических, генетических методов исследований. Для достижения оптимального результата необходимы: проявление должного внимания к этой проблеме со стороны врача, первым контактирующего с пациентом; тесное взаимодействие врачей различных специальностей на этапе принятия окончательного диагностического и лечебного решения, тщательное последующее наблюдение за пациентами с мониторингом актуальных показателей состояния здоровья.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs (IARC WHO Classification of Tumours). Lyon, France: World Health Organization, 2004.
2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens.* 2009;27(5):963–975.
3. Arton M, Juan CS, Avruskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract.* 2000;6(3):249–252. doi:10.4158/EP.6.3.249
4. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665–675. doi:10.1016/S0140-6736(05)67139-5
5. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина, 2005. 216 с. [Dedov II, Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Melnichenko GA. Pheochromocytoma. Moscow: Practical Medicine, 2005. 216 p. In Russian].
6. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):328–33. doi:10.1055/s-0031-1301302
7. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):390–399. doi:10.1055/s-0031-1299707
8. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):379–84. doi:10.1055/s-0032-1306294
9. Славнов В.Н., Савицкий С.Ю., Строганова Н.П. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. Укр.

кардиол. журн. 2013;4:111–116. [Slavnov VN, Savitsky SYu, Stroganova NP. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential and endocrine hypertension. Ukrainian Cardiology Journal. 2013;4:111–116. In Russian].

10. Шустов С. Б. Кардиологические и эндокринные аспекты патогенеза симптоматических артериальных гипертензий: автореф. дис. ... д.м.н. СПб., 1993. 42 с. [Shustov SB. Cardiac and endocrine aspects of pathogenesis of symptomatic arterial hypertension. PhD Thesis. St Petersburg, 1993. 42 p. In Russian].

11. Шустов С. Б., Баранов В. Л. Некоторые аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой до и после хирургического лечения. Артериальная гипертензия. 2002;8:64–69. [Shustov SB, Baranov VL. Some aspects of the remodeling of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma before and after surgical treatment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2002;8:64–69. In Russian].

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Корнейчук Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, кардиолог, терапевт, функциональный диагност ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Песикин Игорь Николаевич — кандидат медицинских наук, начальник отделения первой кафедры хирургии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Гордиенко Александр Волеславович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Хубулава Геннадий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный кардиохирург Северо-Западного федерального округа РФ, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы; начальник 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей имени академика П. А. Куприянова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Natal'ya N. Korneychuk, MD, PhD, Associate Professor, Cardiologist, General Physician, Specialist in Functional Diagnostics, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Igor' N. Pesikin, MD, PhD, Head, the First Department for Surgery for Advanced Medical Training, Kirov Military Medical Academy;

Aleksandr V. Gordienko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Gennadiy G. Khubulava, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, the Principal Cardiosurgeon of the North-West Federal Region, Laureate of the State Award of the Russian Federation, Honoured Medical Worker, Head, the First Department for Surgery for Advanced Medical Training named after academician P.A. Kupriyanov, Kirov Military Medical Academy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ)

А. М. Ерина¹, О. П. Ротарь¹, А. В. Орлов¹,
В. Н. Солнцев¹, С. А. Шальнова², А. Д. Деев²,
Е. И. Баранова^{1,3}, А. О. Конради^{1,4},
И. Е. Чазова⁵, С. А. Бойцов⁵, Е. В. Шляхто¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
26.05.17 и принята к печати 04.06.17.*

Резюме

Целью нашей работы было оценить распространенность предгипертензии (ПГ) и связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяционной выборке жителей Российской Федерации. **Материалы и методы.** Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в 12 регионах Российской Федерации (Волгоград, Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург и Северная Осетия (Алания)) с различными климатическими, географическими, экономическими и демографическими характеристиками. Стратифицированная случайная выборка сформирована в каждом регионе, 20652 жителя Российской Федерации в возрасте 25–65 лет были обследованы. Все участники подписали информированное согласие и заполнили утвержденные вопросники относительно поведенческих факторов риска, социально-экономического положения и сопутствующей патологии/терапии. Были выполнены антропометрия, забор крови натощак, измерение артериального давления (АД). АД измерялось аппаратом OMRON (Япония) дважды на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. Оптимальное АД соответствует уровню АД < 120/80 мм рт. ст., нормальное АД = 120–129/80–84 мм рт. ст., высокое нормальное АД = 130–139/85–89 мм рт. ст., предгипертензия АД = 120–139/80–89 мм рт. ст., артериальная гипертензия (АГ) — АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или антигипер-

тензивная терапия. ПГ включает группы нормального АД и высокого нормального АД. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 20. **Результаты.** Проанализированы данные обследования 20607 участников, из них 7806 мужчин (37,9 %) и 12801 женщин (62,1 %). Оптимальное АД зарегистрировано у 3848 (23,4 %) человек, нормальное АД — у 3551 (20,1 %), высокое нормальное АД — у 2861 (14,9 %), ПГ — 6412 (35,0 %), АГ — 10347 (41,6 %), распространенность стандартизована по возрастной структуре Всемирной организации здравоохранения (2000). Среди мужчин по сравнению с женщинами значимо чаще зарегистрирована ПГ (41,2 и 30,1 % соответственно). Вероятность развития ПГ с поправкой на пол, возраст и ожирение ассоциирована с повышением уровня общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л (1,27 [1,15; 1,39]), липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (1,25 [1,14; 1,37]), триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л (1,39 [1,23; 1,58]), глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л (1,46 [1,28; 1,67], $p < 0,05$). Наличие высшего образования уменьшало вероятность развития ПГ, поведенческие факторы риска не были значимыми предикторами. **Выводы.** Полученные результаты демонстрируют высокую распространенность ПГ и ассоциацию метаболических отклонений с трансформацией оптимального АД в ПГ, что подчеркивает важность своевременной диагностики ПГ и коррекции метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции.

Ключевые слова: предгипертензия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипергликемия, кардиометаболические факторы риска

Для цитирования: Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И., Конради А. О., Чазова И. Е., Бойцов С. А., Шлякто Е. В. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;23(3):243–252. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252

Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study)

A. M. Erina¹, O. P. Rotar¹, A. V. Orlov¹,
V. N. Solntsev¹, S. A. Shalnova², A. D. Deev²,
E. I. Baranova^{1,3}, A. O. Konradi^{1,4}, I. E. Chazova⁵,
S. A. Boytsov⁵, E. V. Shlyakhto¹

¹ V. A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² National research center for preventive medicine,
Moscow, Russia

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

⁴ ITMO University, St Petersburg, Russia

⁵ Russian Cardiology Research and Production Complex,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,
V. A. Almazov North-West Federal
Medical Research Centre, Research
Laboratory of Epidemiology
of Non-communicable Diseases
2 Akkuratov street, St Petersburg,
Russia, 197341
Phone: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Received 26 May 2017;
accepted 4 June 2017.

Abstract

The **objective** of our work was to assess the prevalence of prehypertension (PHT) and the relationship with cardiovascular risk factors in the population sample of the inhabitants of the Russian Federation. **Design and methods.** The ESSE-RF study was carried out in 12 regions of the Russian Federation (Volgograd, Vologda, Voronezh, Vladivostok, Ivanovo, Kemerovo, Krasnoyarsk, Orenburg, Tomsk, Tyumen, St Petersburg, and North Ossetia (Alania)) with different climatic, geographic, economic and demographic characteristics. A stratified random sample was formed in each region. In total, 20652 inhabitants of the Russian Federation aged 25–65 years were examined. All participants signed informed consent and completed approved questionnaires

regarding behavioral risk factors, socioeconomic status and concomitant diseases/therapy. Anthropometry, fasting blood sampling, measurement of blood pressure (BP) were performed. BP was measured by the OMRON device (Japan) twice on the right arm in the sitting position with calculation of the mean BP. The optimal blood pressure corresponds to the BP level < 120/80 mm Hg. The normal BP is 120–129/80–84 mm Hg. High normal BP is 130–139/85–89 mm Hg. PHT is diagnosed in case of BP 120–139/80–89 mm Hg. Hypertension is diagnosed case of BP \geq 140/90 mm Hg or antihypertensive therapy. PHT includes groups of normal and high normal blood pressure. The statistical analysis was carried out using SPSS Statistics 20.

Results. Data of 20607 participants were analyzed, among them 7806 men (37,9 %) and 12801 women (62,1 %). The optimal BP was registered in 3848 (23,4 %), normal BP in 3551 (20,1 %), high normal BP in 2861 (14,9 %), PHT — in 6412 (35,0 %), hypertension — in 10347 (41,6 %). The prevalence is standardized according to the age structure of the World Health Organization (2000). Among men, compared with women, PHT was significantly more frequent (41,2 % and 30,1 %, respectively). The probability of PHT, adjusted for sex, age and obesity is associated with hypercholesterolemia > 4,9 mmol / l (OR 1,27 [1,15, 1,39]), increased HDL > 3,0 mmol / l (1,25 [1,14, 1,37]), triglycerides > 1,7 mmol / l (OR 1,39 [1,23, 1,58]), hyperglycemia \geq 5,6 mmol / l (OR 1,46 [1,28, 1,67], $p < 0,05$). The presence of higher education reduced the likelihood of PHT, behavioral risk factors were not significant predictors. **Conclusions.** The results demonstrate the high prevalence of PHT and the association of metabolic abnormalities with the transformation of optimal blood pressure in PHT, which emphasizes the importance of timely diagnosis of PHT and correction of cardiometabolic risk factors in the Russian population.

Key words: prehypertension, hypertension, hypercholesterolemia, dyslipidemia, hyperglycemia, cardiometabolic risk factors

For citation: Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI, Konradi AO, Chazova IE, Boytsov SA, Shlyakhto EV. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):243–252. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, хронической болезни почек и сердечно-сосудистой смертности. По данным мировой статистики в 2015 году у 874 миллионов взрослых зарегистрирована АГ, которая приводит к потере трудоспособности в большей степени, чем известные факторы риска, такие как ожирение и курение [1]. За период 1990–2015 годов ежегодная смертность, ассоциированная с повышением систолического артериального давления (АД) даже на уровне 110–115 мм рт. ст., повысилась с 135,6 до 145,2 на 100 000 населения [2].

Любое заболевание в своем развитии имеет латентный период, отправную точку. Выдающийся российский кардиолог Г. Ф. Ланг в монографии «Гипертоническая болезнь» 1950 года издания отметил «прегипертоническое состояние» и предположил, что «лица, у которых давление находится в пределах “опасной зоны”, действительно более предрасположены к заболеваниям гипертонической болезнью, чем лица с более низким давлением» [3]. Позднее по данным Фрамингемского исследования (США) с периодом наблюдения 16 лет за 9845 респондентами было продемонстрировано, что в 38 % случаев в течение 4 лет предгипертензия (ПГ) прогрессирует в АГ [4].

ПГ вне зависимости от наличия других факторов риска повышает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Метаанализ 13 исследований с 870678 участниками, выполненный Guo X. и соавторами, показал значимую связь ПГ со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

В зарубежных эпидемиологических публикациях распространенность ПГ колеблется в широком диапазоне: от 14,5 % в Турции [7] до 58,7 % в Нигерии [8]. Данные о распространенности ПГ у жителей Российской Федерации в эпидемиологических исследованиях разнятся: в исследовании ЭПОХА-АГ (2002–2007) составляет 16,9 % [9], в исследовании НИКА (2009) — 35,0 % [10]. Связь ПГ с метаболическими и поведенческими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции изучена недостаточно.

Целью нашей работы была оценка распространенности ПГ и связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в случайной выборке жителей Российской Федерации.

Материалы и методы

В 2012 году в 12 регионах Российской Федерации выполнено исследование ЭССЕ-РФ (Волгоград, Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново,

Кемерово, Красноярск, Оренбург, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург, Северная Осетия (Алания)) с использованием стратифицированной, многоступенчатой, случайной выборки, сформированной по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений [11]. Исследование одобрено независимыми этическими комитетами 3 центров: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва), ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). Каждый участник подписал письменное информированное согласие на проведение обследования.

Обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, состоящему из 12 модулей. Физическая активность оценивалась на основании опросника, использованного в исследовании CINDI (Countrywide Integral Noncommunicable Disease Intervention), а статус курения — на основании опросника, заимствованного из исследования «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения». Критерием высшего образования было наличие высшего или незаконченного высшего образования, высокого потребления соли — досаливание уже приготовленной пищи и/или употребление солений и маринованных продуктов ежедневно, низкого потребления овощей и фруктов — употребление менее 1 раза в неделю [12], недостаточной физической активности — длительность ходьбы в свободное от работы время менее 300 минут в неделю (согласно рекомендациям по сердечно-сосудистой профилактике [13]) или ответ «в основном сижу» в рабочее время. К курящим были отнесены лица, курящие в настоящее время или бросившие курить менее года назад. Критериями сахарного диабета (СД) являлись наличие СД со слов пациента, глюкоза плазмы $\geq 7,0$ ммоль/л и/или гипогликемическая терапия.

АД измерялось на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измеряли дважды с интервалом 1–2 минуты; при анализе учитывалось среднее из двух измерений. Вопросник также включал осведомленность пациента о наличии у него заболевания и прием антигипертензивных препаратов.

В зависимости от уровня АД и наличия антигипертензивной терапии выделены следующие группы: оптимального АД (АД < 120/80 мм рт. ст.),

нормального АД ($120/80 \leq \text{АД} < 130/85$ мм рт. ст.), нормального высокого АД ($130/85 \leq \text{АД} < 140/90$ мм рт. ст.), ПГ ($120/80 \leq \text{АД} < 140/90$ мм рт. ст.) и АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия). Группа ПГ объединяет группы нормального и нормального высокого АД.

Всем участникам была выполнена антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии) согласно стандартным процедурам, произведен забор крови натощак с определением липидного спектра, глюкозы (Abbott Architect 8000, Roche-diagnostics, США).

Для анализа данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, 25-й и 75-й процентиля при асимметричном распределении). Для оценки отношения шансов применялись однофакторные и многофакторные модели бинарной логистической регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 17.0

Результаты

В исследование были включены 20652 жителя 12 регионов Российской Федерации, для анализа были пригодны данные 20607 участников. Среди обследованных лиц преобладали женщины (62,1 %). Распределение участников по половозрастным характеристикам и уровню АД представлено в таблице 1. Распространенность разных уровней АД статистически значимо различалась между мужчинами и женщинами, между возрастными группами ($p < 0,0001$).

Среди обследованных мужчин по сравнению с женщинами значимо чаще зарегистрированы нормальное АД, нормальное высокое АД и ПГ, реже оптимальное АД. С увеличением возраста отмечается снижение распространенности оптимального АД, нормального АД, нормального высокого АД, ПГ, но повышается распространенность АГ. Основные характеристики групп по уровню АД представлены в таблицах 2 и 3.

У участников даже с оптимальным АД гиперхолестеринемия диагностирована в 51,3 % случаев, повышение уровня липопротеинов низкой плотности — в 48,7 %. По мере повышения уровня систолического АД и диастолического АД увеличиваются и уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, индекса массы тела, окружности талии. С повышением АД также растет распространенность гипергликемии,

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗНЫХ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У УЧАСТНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА**

Параметр	Всего, n (%)	Оптимальное АД, n (%)	Нормальное АД, n (%)	Нормальное высокое АД, n (%)	ПГ, n (%)*	АГ, n (%)
Всего	20607 (100 %) ¹	3848 (23,4 %) ¹	3551 (20,1 %) ¹	2861 (14,9 %) ¹	6412 (35,0 %) ¹	10347 (41,6 %) ¹
25–34 года	4657 (22,6 %)	1753 (37,6 %)	1258 (27,0 %)	770 (16,5 %)	2028 (43,5 %)	876 (18,8 %)
35–44 года	3650 (17,7 %)	957 (26,2 %)	847 (23,2 %)	602 (16,5 %)	1449 (39,7 %)	1244 (34,1 %)
45–54 года	5696 (27,6 %)	753 (13,2 %)	855 (15,0 %)	817 (14,3 %)	1672 (29,4 %)	3271 (57,4 %)
55–64 года	6604 (32,0 %)	385 (5,8 %)	591 (8,9 %)	672 (10,2 %)	1263 (19,1 %)	4956 (75,0 %)
Мужчины	7806 (37,9 %)	12,2 % ¹	21,9 % ¹	19,1 % ¹	41,2 % ¹	46,6 % ¹
25–34 года	2196 (28,1 %)	405 (18,4 %)	668 (30,4 %)	543 (24 %)	1211 (55,1 %)	580 (26,4 %)
35–44 года	1468 (18,8 %)	188 (12,8 %)	362 (24,7 %)	314 (21,4 %)	676 (46,0 %)	604 (41,1 %)
45–54 года	1987 (25,5 %)	166 (8,4 %)	300 (15,1 %)	310 (15,6 %)	610 (30,7 %)	1211 (60,9 %)
55–64 года	2155 (27,6 %)	100 (4,6 %)	227 (10,5 %)	236 (11,0 %)	463 (21,5 %)	1592 (73,9 %)
Женщины	12801 (62,1 %)	32,0 % ¹	18,7 % ¹	11,5 % ¹	30,1 % ¹	37,7 % ¹
25–34 года	2461 (19,2 %)	1348 (54,8 %)	590 (24,0 %)	227 (9,2 %)	817 (33,2 %)	296 (12,0 %)
35–44 года	2182 (17,0 %)	769 (35,2 %)	485 (22,2 %)	288 (13,2 %)	773 (35,4 %)	640 (29,3 %)
45–54 года	3709 (29,0 %)	587 (15,8 %)	555 (15,0 %)	507 (13,7 %)	1062 (28,4 %)	2060 (55,5 %)
55–64 года	4449 (34,8 %)	285 (6,4 %)	364 (8,2 %)	436 (9,8 %)	800 (18,0 %)	3364 (75,6 %)

Примечание: АД — артериальное давление; ПГ — предгипертензия; АГ — артериальная гипертензия; * — группа предгипертензии включает группы нормального артериального давления и нормального высокого артериального давления; ¹ — данные стандартизованы к стандарту ВОЗ-2000.

дислипидемии, ожирения, абдоминального ожирения. Результаты анализа паттерна поведенческих факторов риска представлены в таблице 3.

Распространенность высшего образования статистически значимо различалась между всеми группами по уровню АД — больше всего участников с высшим образованием было в группе с оптимальным АД. По сравнению с группой АГ участники с нормальными уровнями АД реже отмечали избыточное потребление соли. Обращает внимание более благоприятный профиль потребления овощей/фруктов, физической активности и курения у участников с АГ по сравнению с субъектами с ПГ, что, возможно, обусловлено получением рекомен-

даций от врача по изменению образа жизни при выявлении АГ.

Методом множественного логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение выявлены ассоциации нормального высокого АД, ПГ и АГ с метаболическими факторами риска (гиперлипидемией, гипергликемией, СД, ожирением, абдоминальным ожирением), но не поведенческими факторами риска (табл. 4). Наличие высшего образования ассоциировано с более низкой вероятностью повышения АД любого уровня. Наличие СД и снижения уровня липопротеинов высокой плотности связано только с повышенной вероятностью АГ, но не ПГ.

ПРОФИЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Параметр	Оптимальное АД	Нормальное АД	Нормальное высокое АД	ПГ*	АГ
Возраст, годы	38,7 ± 10,7	41,6 ± 11,4	44,4 ± 11,5	42,9 ± 11,5	51,9 ± 9,7
САД, мм рт. ст.	110,0 ± 7,0	122,6 ± 4,1	131,8 ± 5,0	126,7 ± 6,4	146,8 ± 19,0
ДАД, мм рт. ст.	69,7 ± 5,8	77,1 ± 5,2	81,6 ± 5,9	79,1 ± 6,0	89,1 ± 11,0
ОХ, ммоль/л	5,0 ± 1,1	5,2 ± 1,1	5,4 ± 1,1	5,3 ± 1,1	5,7 ± 1,2
ОХ > 4,9 ммоль/л ⁴ , n (%)	1891 (51,3 %)	1960 (58,9 %)	1792 (66,3 %)	3752 (62,3 %)	7631 (77 %)
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,0	3,3 ± 1,0	3,4 ± 1,0	3,3 ± 1,0	3,6 ± 1,0
ЛПНП > 3,0 ммоль/л ⁴ , n (%)	1789 (48,7 %)	1941 (58,4 %)	1773 (65,6 %)	3714 (61,7 %)	7437 (75,2 %)
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,4 ¹	1,4 ± 0,4 ¹	1,4 ± 0,4 ¹	1,4 ± 0,4¹	1,4 ± 0,3 ¹
ЛПВП < 1,0 для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин ⁴ , n (%)	606 (16,6 %) ²	601 (18,2 %) ²	513 (19,1 %) ²	1114 (18,6 %)²	2625 (26,8 %) ²
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,7	1,2 ± 0,8	1,4 ± 1,0	1,3 ± 0,9	1,7 ± 1,2
ТГ > 1,7 ммоль/л ⁴	443 (12,1 %)	610 (18,5 %)	686 (25,6 %)	1296 (21,7 %)	3993 (40,7 %)
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,9	5,1 ± 1,1	5,3 ± 1,3	5,2 ± 1,2	5,7 ± 1,9
Глюкоза плазмы натощак ≥ 5,6 ммоль/л ⁵ , n (%)	299 (8,0 %)	453 (12,1 %)	510 (13,7 %)	963 (25,8 %)	2470 (66,2 %)
Глюкоза плазмы натощак ≥ 6,1 ммоль/л ⁵ , n (%)	86 (6,3 %)	122 (9,0 %)	173 (12,7 %)	295 (21,7 %)	978 (72,0 %)
СД ⁶ , n (%)	71 (4,6 %) ³	102 (6,6 %) ³	120 (7,8 %) ³	222 (14,4 %)³	1253 (81,0 %) ³

Примечание: АД — артериальное давление; ПГ — предгипертензия; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; * — группа предгипертензии включает группы нормального артериального давления и нормального высокого артериального давления. Различия между группами были значимыми, кроме: ¹ — статистически значимо различался между группой оптимального артериального давления и другими группами, ² — статистически значимо различалась только между группой Артериальная Гипертензия и другими группами, ³ — статистически значимо не различалась между группами оптимального артериального давления и нормального артериального давления, нормального артериального давления и нормального высокого артериального давления, ⁴ — и/или гиполлипидемическая терапия, ⁵ — пациенты с сахарным диабетом исключены.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым, выполненным на стратифицированной, многоступенчатой, случайной выборке в 12 регионах Российской Федерации с разными социальными и климатогеографическими факторами для оценки распространенности ПГ и взаимосвязи ПГ с кардиометаболическими факторами риска.

Ранее эпидемиология ПГ в Российской Федерации анализировалась в исследовании ЭПОХА-АГ, проведенном в 2002–2007 годах, где в репрезентативной выборке из 9 субъектов только Европейской части Российской Федерации распространенность ПГ составила 16,9 % (мужчины — 19,9 %, женщины — 14,6 %). Наибольшая распространенность ПГ отмечалась в возрастной группе 10–39 лет вне

зависимости от пола. Стоит отметить, что в отличие от ЭПОХА-АГ, исследование ЭССЕ-РФ охватило как Европейскую территорию Российской Федерации, так и Кавказ, Сибирь, Дальний Восток, и нами была выявлена в 2 раза более высокая распространенность ПГ (35,0 %) [9]. Можно предположить, что более низкая распространенность ПГ в исследовании ЭПОХА-АГ обусловлена особенностями дизайна исследования: включение участников от 10 лет, обследование семей на дому врачами амбулаторно-поликлинического звена в привычных для пациентов условиях, что, возможно, снизило влияние психоэмоционального напряжения на уровень АД.

Позднее в 2009 году в рамках исследования НИКА [10] на выборке из 170 жителей Курска рас-

Таблица 3

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОЦИАЛЬНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Параметр	Оптимальное АД	Нормальное АД	Нормальное высокое АД	ПГ*	АГ
Высшее образование, n (%)	2404 (62,5 %)	1934 (54,5 %)	1378 (48,2 %)	3312 (51,7 %)	4006 (38,8 %)
Высокое потребление соли, n (%)	1756 (45,8 %)	1662 (46,9 %)	1396 (49,0 %)	3058 (47,8 %)	5131 (49,7 %)
Низкое потребление фруктов и овощей, n (%)	1486 (38,6 %)	1500 (42,2 %)	1198 (41,9 %)	2698 (42,1 %)	4013 (38,8 %)
Низкая физическая активность, n (%)	1659 (43,1 %)	1442 (41,3 %)	1132 (40,5 %)	2574 (40,1 %)	3684 (35,6 %)
Курил или курит, n (%)	1469 (38,2 %)	1510 (42,6 %)	1298 (45,5 %)	2808 (43,9 %)	3882 (37,5 %)

Примечание: АД — артериальное давление; ПГ — предгипертензия; АГ — артериальная гипертензия; * — группа предгипертензии включает группы нормального артериального давления и нормального высокого артериального давления.

Таблица 4

**ПРЕДИКТОРЫ НОРМАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
НОРМАЛЬНОГО ВЫСОКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
ПРЕДГИПЕРТЕНЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ В ВИДЕ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ [95 % ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ])**

Параметр	Нормальное АД	Нормальное высокое АД	ПГ*	АГ
Пол мужской	1,54 [1,41; 1,67]	1,99 [1,82; 2,17]	2,98 [2,73; 3,27]	нз
Возраст	нз	1,04 [1,03; 1,04]	1,04 [1,04; 1,05]	1,10 [1,09; 1,10]
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	нз	2,08 [1,87; 2,31]	2,35 [2,09; 2,64]	4,24 [3,97; 4,51]
ОТ ≥ 102 см для мужчин и 88 см для женщин	нз	1,98 [1,79; 2,18]	1,99 [1,79; 2,21]	4,06 [3,82; 4,31]
Дальнейшие результаты представлены с поправкой на пол, возраст и ожирение				
ОХ $> 4,9$ ммоль/л ¹	нз	1,30 [1,17; 1,43]	1,26 [1,14; 1,38]	1,34 [1,25; 1,44]
ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л ¹	нз	1,25 [1,13; 1,39]	1,24 [1,13; 1,36]	1,27 [1,18; 1,36]
ЛПВП $< 1,0$ для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин ¹	нз	нз	нз	1,25 [1,15; 1,36]
ТГ $> 1,7$ ммоль/л ¹	нз	1,36 [1,21; 1,53]	1,34 [1,18; 1,52]	1,83 [1,69; 1,97]
Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л ²	нз	1,40 [1,23; 1,59]	1,44 [1,24; 1,66]	1,46 [1,34; 1,59]
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л ²	нз	1,59 [1,28; 1,98]	1,38 [1,07; 1,79]	1,55 [1,35; 1,78]
СД	нз	нз	нз	2,07 [1,78; 2,39]
Высшее образование	нз	0,81 [0,74; 0,89]	0,82 [0,75; 0,89]	0,76 [0,71; 0,81]

Примечание: АД — артериальное давление; ПГ — предгипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; * — группа предгипертензии включает группы нормального артериального давления и нормального высокого артериального давления; ** — представлены только статистически значимые результаты; ¹ — и/или гиполипидемическая терапия; ² — пациенты с сахарным диабетом исключены; нз — результат статистически незначим, $p > 0,05$.

пространенность ПГ составила 35,0 % (мужчины — 37,9 %, женщины — 32,8 %). По результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи уровня систолического АД с возрастом, окружностью талии и показателями липидов. Распространенность ПГ сопоставима с результатами нашего исследования, несмотря на небольшую выборку.

В зарубежных эпидемиологических публикациях распространенность ПГ варьирует в широком диапазоне: в Турции — 14,5 % [7], США — 36,3 % [14], Корею — 36,8 % [15], КНР — 5,15 % [16], Индии — 47,7 % [17], Нигерии — 58,7 % [8]. Можно предположить, что особенности культуры, образа жизни, различные поведенческие и пищевые привычки, возраст участников, а также используемые методы обследования обуславливают различную распространенность ПГ. В 2012 году Guo X. и соавторы [18] выполнили метаанализ 20 поперечных и 6 проспективных эпидемиологических исследований в 13 странах мира (250741 участник, 120605 мужчин и 130136 женщин). Общая распространенность ПГ составила 38 %, (у мужчин — 41 %, у женщин — 34 %), что сопоставимо с полученными нами результатами. Обращает на себя внимание более высокая распространенность ПГ среди мужчин, чем у женщин, в нашей популяционной выборке, что может быть обусловлено ростом распространенности ожирения среди российских мужчин в последние годы. Большая распространенность ПГ у мужчин была ранее описана и в других эпидемиологических исследованиях [7, 14–17, 19].

В нашем исследовании с увеличением возраста распространенность ПГ снижается, в то время как распространенность АГ увеличивается. Такая же закономерность отмечена в работах выполненных С. Егем (2009) [7] и N. Zhao (2012) [20], и, вероятно, обусловлена переходом начального повышения АД в более стабильную и высокую АГ.

По результатам нашего исследования при повышении АД от оптимального к ПГ и АГ отмечается повышение распространенности нарушений липидного и углеводного обмена. Эти факторы также способствуют развитию атеросклероза сонных артерий, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [21]. Как и в исследовании Zhao H. (2012), по нашим результатам гиперлипидемия, гипергликемия, ожирение являются факторами, ассоциированными с развитием ПГ, а наличие высшего образования снижает вероятность повышения АД. Значимых предикторов среди поведенческих факторов риска зарегистрировано не было, избыточ-

ное потребление соли чаще у участников с любым уровнем повышения АД.

Полученные результаты демонстрируют высокую распространенность ПГ и ассоциацию метаболических отклонений и ожирения с трансформацией оптимального АД в ПГ, что подчеркивает важность своевременной диагностики ПГ и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Целесообразно формирование рациональных поведенческих установок на популяционном уровне с целью предотвращения повышения уровня АД до момента первой встречи врача и пациента.

Выводы

1. У трети обследованных жителей Российской Федерации в возрасте 25–64 лет зарегистрирована ПГ со значимо более высокой распространенностью среди мужчин.
2. С увеличением возраста отмечаются снижение распространенности ПГ и увеличение распространенности АГ.
3. Помимо мужского пола и старшего возраста вероятность развития ПГ ассоциирована с ожирением и метаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией).
4. Распространенность негативных поведенческих факторов риска выше у участников с ПГ по сравнению с группой оптимального и нормального АД, особое внимание по-прежнему следует обращать на избыточное потребление соли.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724.
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182.
3. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Arterial hypertension. Moscow: Medgiz, 1950. 496 p. In Russian].
4. Vasan R, Larson M, Leip E, Kannel W, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682–1686.
5. Liszka H, Mainous A, King D, Everett C, Egan B. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med*. 2005;3(4): 294–299.

6. Guo X, Zhang X, Zhang L, Guo L, Li Z, Yu S et al. Prehypertension is not associated with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(4):e61796.
7. Erem C, Nacihasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)*. 2009;31(1):47–58.
8. Isezuo S, Sabir A, Ohwovorilole A, Fasanmade O. Prevalence, associated factors and relationship between prehypertension and hypertension: a study of two ethnic African populations in Northern Nigeria. *J Hum Hypertens*. 2011;25(4):224–230.
9. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007). *Клиническая медицина*. 2013;5(2):38–46. [Fomin IV, Badin YuV, Polyakov DS, Belenkov YuN, Mareyev VYu, Ageev FT et al. Prehypertension: how often does this state of the cardiovascular system occur in citizens of the European part of Russia (data from the EPOCHА-АH study, 2002–2007). *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2013;5(2):38–46. In Russian].
10. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Харченко А. В., Михин В. П., Конради А. О. и др. Предгипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей города Курска. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(6):523–530. [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Kharchenko AV, Mikhin VP, Konradi AO et al. Prehypertension and risk factors for cardiovascular diseases among residents of the city of Kursk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(6):523–530. In Russian].
11. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25–34. [Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(6):25–34. In Russian].
12. Всемирная организация здравоохранения. Проект комплексной глобальной системы мониторинга, включая показатели и комплекс добровольных глобальных целей по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Женева. 2012. A_NCD_INF1-ru.pdf. [WHO. A comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva. 2012. In Russian].
13. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6), приложение 2:1–64. [National guidelines on cardiovascular prevention. *Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine*. 2011;10(6), Suppl. 2:1–64. In Russian].
14. Gupta A, McGlone M, Greenway F, Johnson W. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res*. 2010;33(9):905–910.
15. Kim Y, Seunghee Lee S. Prevalence and risk factors associated with prehypertension by gender and age in a Korean Population in the KNHANES 2010–2012. *Iran J Public Health*. 2015;44(12):1594–1602.
16. Wang R, Lu X, Hu Y, You T. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among health check-up population in Guangzhou, China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16424–16433.
17. Chockalingam A, Ganesan N, Venkatesan S, Gnanavelu G, Subramanian T, Jaganathan V et al. Patterns and predictors of prehypertension among “healthy” urban adults in India. *Angiology*. 2005;56(5):557–563.
18. Guo X, Zou L, Zhang X, Li J, Zheng L, Hu J et al. Prehypertension. A meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(6):643–652.
19. Tabrizi J, Sadeghi-Bazargani H, Farahbakhsh M, Nikniaz L, Nikniaz Z. Prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project (LPP). *Plos One*. 2016;11(10):e0165264.
20. Xiu-Jun Meng, Guang-Hui Dong, Da Wang et al. Epidemiology of Prehypertension and Associated Risk Factors in Urban Adults From 33 Communities in China. The CHPSNE Study. *Circ J*. 2012; 76(4): 900–906.
21. Riccioni G, De Santis A, Cerasa V, Menna V, Di Ilio C, Schiavone C et al. Atherosclerotic plaque formation and risk factors. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2003;16(1):25–31.

Информация об авторах

Ерина Анастасия Максимовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Орлов Александр Викторович — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шальнова Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Деев Александр Дмитриевич — кандидат физико-математических наук, руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. И. П. Павлова, заведующая НИИ Метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, членкор РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий, механики и оптики;

Чазова Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, директор института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова;

Бойцов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, членкор РАН, и. о. генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России;

Шлякто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anastasia M. Erina, MD, Researcher, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Heart and Vessels Institute, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Heart and Vessels Institute, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Alexander V. Orlov, MD, Researcher, Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-communicable Diseases”, Heart and Vessels Institute, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Vladislav N. Solntsev, PhD, Senior Researcher, Scientific Laboratory for Mathematical Modeling, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Svetlana A. Shalnova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department “Epidemiology of Chronic Non-communicable Diseases», National Research Center for Preventive Medicine;

Alexander D. Deev, PhD of physical and mathematical sciences, Head, Biostatistics Laboratory, National Research Center for Preventive Medicine;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases 1 with the Course of Endocrinology, Director, Research Institute of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St Petersburg, Head, Laboratory “Metabolic Syndrome”, Institute of Endocrinology, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre; Director, Institute of Translational Medicine, ITMO University;

Irina E. Chazova, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director on Research, Russian Cardiology Research and Production Complex, Director, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov;

Sergey A. Boytsov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting General Director, National Research Center for Preventive Medicine;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-085

Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском

О. Ю. Кореннова^{1,2}, И. В. Друк¹,
Е. А. Турушева², Е. П. Приходько², С. П. Подольная²,
М. В. Савченко², С. Н. Старинская²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

Контактная информация:

Кореннова Ольга Юрьевна,
ФГБОУ ВО Омский ГМУ
Минздрава России
ул. Ленина, 12, Омск, Россия, 644099
E-mail: korennova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.03.17 и принята к печати 20.06.17.

Резюме

Целью исследования являлось сравнение антигипертензивной эффективности фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким сердечно-сосудистым риском. **Материалы и методы.** Включены 65 пациентов с достигнутой на фоне предшествующей терапии без использования указанных препаратов 1–2-й степени АГ, которым назначен либо периндоприла аргинин плюс индапамид (10 мг + 2,5 мг; 1-я группа — 35 человек), либо индапамид плюс периндоприла эрбумин К (2,5 мг + 8 мг; 2-я группа — 30 человек). Клиническая эффективность антигипертензивной терапии оценивалась в трех исследовательских точках с оценкой объективного клинического статуса пациента, биохимических показателей крови, измерением офисного артериального давления (АД), проведением суточного мониторирования АД (СМАД). **Результаты.** Показано, что периндоприла аргинин плюс индапамид по сравнению с индапамидом / периндоприла эрбумином К через 4 и через 12 недель оказывает более выраженное антигипертензивное действие по показателям офисного АД и обеспечивает значимо лучший суточный профиль АД по результатам СМАД. Это обуславливает необходимость проведения СМАД пациентам с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, получающим индапамид плюс периндоприла эрбумин К, для оценки достаточности снижения ночного АД, в том числе в случаях достижения целевых значений офисного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оригинальные и генерические лекарственные препараты, антигипертензивная эффективность

Для цитирования: Кореннова О. Ю., Друк И. В., Турушева Е. А., Приходько Е. П., Подольная С. П., Савченко М. В., Старинская С. Н. Сравнительная антигипертензивная эффективность фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):253–259. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-253-259

Fixed combinations of perindopril and indapamide in hypertensive high-risk patients: antihypertensive efficacy

O. Yu. Korenova^{1,2}, I. V. Druk¹,
E. A. Turusheva², E. P. Prihodko², S. P. Podolnaya²,
M. V. Savchenko², S. N. Starinskaya²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Clinical Cardiology Clinic, Omsk, Russia

Corresponding author:

Olga Yu. Korenova,
Omsk State Medical University
12 Lenin st., Omsk, 644099 Russia
E-mail: korennova@mail.ru

Received 9 March 2017;
accepted 20 June 2017.

Abstract

Objective. The aim of the study was to compare the antihypertensive efficacy of fixed combinations of perindopril and indapamide in patients with arterial hypertension (HTN) and high cardiovascular risk. **Design and methods.** We included 65 patients with 1–2 degree of HTN who had not taken the studied drugs before: either perindopril arginine / indapamide 10 mg + 2,5 mg, n = 35), or indapamide / perindopril erbumine K 2,5 mg + 8 mg, n = 30). Clinical efficacy of antihypertensive therapy was evaluated at three different time points. We assessed objective clinical status, blood biochemistry, office blood pressure (BP), and parameters of daily monitoring of BP (MBP). **Results.** Perindopril arginine plus indapamide vs indapamide plus perindopril erbumine K after 4 and after 12 weeks shows higher antihypertensive effect regarding office BP and provides significantly better control of the daily BP profile based on the MBP results. Therefore, MBP is required in HTN high-risk patients who take indapamide / perindopril erbumine K in order to assess the reduction in nighttime BP, independently of achieving target office BP values.

Key words: arterial hypertension, original and generic medicinal preparations, antihypertensive efficacy

For citation: Korenova OYu, Druk IV, Turusheva EA, Prihodko EP, Podolnaya SP, Savchenko MV, Starinskaya SN. Fixed combinations of perindopril and indapamide in hypertensive high-risk patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):253–259. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-253-259

Введение

Актуальность проведения сравнительных исследований терапевтической эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных средств в Российской Федерации обусловлена большим количеством генерических препаратов в разных системах лекарственного обеспечения граждан, значительной разницей в стоимости препаратов. Так, по состоянию на начало 2017 года в Российской Федерации зарегистрировано 6 генерических препаратов, содержащих фиксированную комбинацию индапамида и периндоприла. Копии не имеют идентичные оригинальным препаратам показания, ограничивающиеся только эссенциальной гипертензией,

хотя в инструкциях по применению генерических препаратов могут указываться ссылки на клинические исследования, проведенные с оригинальными препаратами. При этом зачастую в состав таблетки входит действующее вещество с иной солью периндоприла (не аргининовой), чем в оригинальном препарате. Поэтому очевидна необходимость оценки терапевтической эквивалентности генерического препарата оригинальному в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование методом сплошной выборки [1] из пациентов, обратившихся в бюджетное учреж-

дение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» с целью коррекции терапии по направлению участковых терапевтов, были включены 65 пациентов с достигнутой на фоне предшествующей терапии без использования периндоприла в сочетании с индапамидом 1–2-й степени эссенциальной артериальной гипертензии (АГ).

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [2] для достижения целевого уровня артериального давления (АД) всем пациентам была проведена коррекция антигипертензивной терапии: методом последовательного включения был назначен либо периндоприла аргинин плюс индапамид (Нолипрел А Би-форте 10 мг + 2,5 мг, производитель Сервье; 1-я группа — 35 человек), либо индапамид плюс периндоприла эрбумин К (Ко-Перинева 2,5 мг + 8 мг, производитель KRKA/Крка-Рус ООО; 2-я группа — 30 человек). Пациенты приобретали лекарственные препараты за счет личных средств.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту: медиана возраста пациентов 1-й группы составила 57 лет ($V_{0,25} = 44,0$, $V_{0,75} = 65,0$), 2-й группы — 52,5 года ($V_{0,25} = 50,0$, $V_{0,75} = 58,0$), $U = 0,101$, $p = 0,521$. В 1-й группе мужчин было 11, женщин — 19, во 2-й группе — 15 и 18 соответственно ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,556$).

У всех пациентов был определен высокий общий сердечно-сосудистый риск в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии 2013 года.

Группы статистически не отличались по основным кардиометаболическим параметрам ($p > 0,05$ для всех показателей): утолщение комплекса интимамедиа более 0,9 мм было выявлено у 34% пациентов 1-й группы и у 36% пациентов 2-й группы; медиана индекса массы миокарда левого желудочка составила 111,0 г/м² ($V_{0,25} = 96,0$, $V_{0,75} = 116,0$) и 110,1 г/м² ($V_{0,25} = 95,0$, $V_{0,75} = 117,0$) у пациентов 1-й и 2-й группы соответственно ($U = 0,195$, $p = 0,622$); медиана уровня глюкозы — 5,6 г/л ($V_{0,25} = 5,4$, $V_{0,75} = 5,9$) и 5,7 г/л ($V_{0,25} = 4,7$, $V_{0,75} = 6,2$), уровня креатинина 82,6 мкмоль/л ($V_{0,25} = 78,2$, $V_{0,75} = 95,0$) и 83,5 мкмоль/л ($V_{0,25} = 71,0$, $V_{0,75} = 89,5$), уровня общего холестерина 5,8 ммоль/л ($V_{0,25} = 5,0$, $V_{0,75} = 6,5$) и 5,9 ммоль/л ($V_{0,25} = 5,1$, $V_{0,75} = 6,3$), уровня холестерина липопротеинов низкой плотности 3,6 ммоль/л ($V_{0,25} = 2,9$, $V_{0,75} = 4,2$) и 3,7 ммоль/л ($V_{0,25} = 3,0$, $V_{0,75} = 4,1$) соответственно.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России. До включения в исследование

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клиническая эффективность антигипертензивной терапии оценивалась в трех исследовательских точках: 1-я — визит включения (получение информированного согласия, оценка объективного клинического статуса пациента, оценка биохимических показателей крови (уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, калия, липидный спектр, оценка приверженности пациента к лечению), суточное мониторирование АД (СМАД), назначение Нолипрела А Би-форте или Ко-Перинева); 2-я — визит через 4 недели (оценка объективного клинического статуса пациента, СМАД, оценка приверженности пациента к лечению); 3-я — визит через 12 недель (оценка объективного клинического статуса пациента, оценка биохимических показателей крови (уровни АлАТ, АсАТ, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, калия, липидный спектр), СМАД, оценка приверженности пациента к лечению).

Биометрический анализ осуществлялся с применением методов описательной статистики (1). При проверке нормальности распределения с использованием метода Шапиро–Уилка распределение признаков в выборках не соответствовало критериям нормального. Поэтому центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой ($V_{0,5}$), интерквартильным размахом: 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$) или пропорциями. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05. При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовались критерий Манна–Уитни (U) или хи-квадрат (χ^2). При описании динамики количественных показателей (зависимые группы) использовался тест Вилкоксона (T).

Результаты и их обсуждение

При включении в исследование медиана офисного уровня систолического АД (САД) у пациентов обеих групп составила 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 180$) мм рт. ст., у пациентов 1-й группы — 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 180$) мм рт. ст., 2-й группы 160 ($V_{0,25} = 160$, $V_{0,75} = 175$) мм рт. ст. Медиана уровня диастолического АД (ДАД) составила 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$), 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$), 100 ($V_{0,25} = 90$, $V_{0,75} = 100$) мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий по уровню САД и ДАД между группами не было: для САД $U = 18,5$, $p = 0,641$, для ДАД $U = 0,0$, $p = 1,000$.

Показатели СМАД также свидетельствовали о наличии у пациентов обеих групп, включенных в исследование, повышенного АД (2): медиана среднего дневного САД составила 153 ($V_{0,25} = 143$, $V_{0,75} = 160$) мм рт. ст., среднего ночного САД 131 ($V_{0,25} = 121$, $V_{0,75} = 139$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД составила 91 ($V_{0,25} = 83$, $V_{0,75} = 97$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД 76 ($V_{0,25} = 74$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по показателям СМАД между группами не было.

При исследовании биохимического анализа крови у пациентов обеих групп были выявлены следующие особенности, обусловившие, помимо уровня АД, высокий сердечно-сосудистый риск: повышенный уровень общего холестерина (5,8; $V_{0,25} = 4,9$, $V_{0,75} = 6,1$ ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (3,6; $V_{0,25} = 2,9$, $V_{0,75} = 4,0$ ммоль/л), сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (102; $V_{0,25} = 1,1$, $V_{0,75} = 1,5$ ммоль/л). У 50% респондентов индекс массы тела был 30 кг/м² и более. При этом усредненные показатели функции почек, печени, уровень калия, мочевой кислоты были в пределах нормальных значений.

Описанная в настоящем исследовании характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отражает результаты диспансеризации пациентов с АГ в Омской области и Российской Федерации [3].

Все пациенты получали медикаментозную терапию по поводу АГ: β-адреноблокаторы — 16,2%, диуретики — 21,3%, антагонисты кальция — 34,8%, сартаны — 44,6%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 51,9%.

Однако, как было показано ранее, у всех отсутствовало достижение целевого уровня АД. Поэтому целью направления пациентов на консультацию врача-кардиолога была коррекция антигипертензивной лекарственной терапии в связи с рефрактерностью к лечению на этапе врача-терапевта.

По данным ряда обсервационных исследований распространенность рефрактерной АГ не превышает 10% [4]. В реальной клинической практике в большинстве случаев имеет место ложная рефрактерность к лечению АГ, зачастую связанная с низкой приверженностью пациентов к правильно назначенной антигипертензивной терапии [5]. Для анализа причин отсутствия достижения целевых показателей АД в настоящем исследовании проведена оценка приверженности к лечению и выявлено, что 42% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. АГ у всех пациентов расценена как ложнорефрактерная. Это потребовало коррекции терапии, в том

числе упрощения схемы лечения путем назначения комбинации препаратов, и явилось основанием для назначения комбинации антигипертензивных препаратов, включающей диуретик и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [6].

Выбор фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида для оценки их терапевтической эквивалентности обусловлен данными о повышении приверженности пациентов к назначенной терапии при использовании фиксированных комбинаций по сравнению со свободными комбинациями лекарственных препаратов [7].

Через 4 недели после начала приема Нолипрела А Би-форте или Ко-Перинева выявлено, что все пациенты выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Это ожидаемый результат, вероятно, связанный не только с использованием указанных препаратов, но и собственно с фактом включения пациента в исследование, проведением углубленного консультирования, объяснением целей и важности снижения АД и так далее [8].

В обеих группах отмечена статистически значимая динамика снижения уровня офисного АД: и в 1-й, и во 2-й группах по критерию Вилкоксона $p < 0,001$. При этом медиана офисного уровня САД у пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида составила 140 ($V_{0,25} = 140$, $V_{0,75} = 150$) мм рт. ст., у пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К — 148 ($V_{0,25} = 140$, $V_{0,75} = 150$) мм рт. ст. Медиана уровня ДАД — 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) и 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) мм рт. ст. соответственно. Статистически значимых различий, определенных критерием Манна–Уитни, по уровню САД и ДАД между группами не было.

Однако в многочисленных исследованиях продемонстрирована польза от снижения АД на каждый мм рт. ст. для улучшения прогноза жизни больных АГ. Связь между значением АД и сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями и смертностью начинается с высоких значений и продолжается до относительно низких значений САД (110–115 мм рт. ст.) и ДАД (70–75 мм рт. ст.). Риск сердечно-сосудистой смерти удваивается на каждые 20/10 мм рт. ст. начиная со 135/85 мм рт. ст. [9]. Поэтому более выраженное снижение САД и достижение целевых его значений у пациентов, получавших периндоприла аргинин / индапамид, по сравнению с группой, получавшей индапамид / периндоприла эрбумина К, через 4 недели от начала терапии вызвало удовлетворение и у врачей, и у пациентов.

Показатели СМАД подтвердили наличие положительной динамики АД у пациентов обеих групп. В группе Нолипрела А Би-форте через 4 недели медиана среднего дневного САД — 138 ($V_{0,25} = 132$, $V_{0,75} = 145$) мм рт. ст., среднего ночного САД 122 ($V_{0,25} = 118$, $V_{0,75} = 130$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 83 ($V_{0,25} = 75$, $V_{0,75} = 86$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 76 ($V_{0,25} = 74$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст. В группе Ко-Перинева через 4 недели медиана среднего дневного САД — 139 ($V_{0,25} = 131$, $V_{0,75} = 148$) мм рт. ст., среднего ночного САД 126 — ($V_{0,25} = 115$, $V_{0,75} = 128$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 82 ($V_{0,25} = 76$, $V_{0,75} = 85$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 75 ($V_{0,25} = 72$, $V_{0,75} = 77$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по количественным показателям СМАД между группами не было.

В норме АД в ночные часы должно снижаться на 12–20% от дневных величин (dipper). Те пациенты, которые не снижают АД (non-dipper) или, напротив, даже повышают его (night-peaker) в ночные часы по данным СМАД по сути являются пациентами с так называемой маскированной АГ. В тех исследованиях, где в одной и той же статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что ночное АД — более сильный предиктор сердечно-сосудистых осложнений, чем дневное [10]. Отношение ночного АД к дневному — значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [11]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ [11]. Метаанализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем при истинной нормотензии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [12].

По результатам Российской программы ЭПОХА 50% пациентов не снижают АД в ночные часы и 4% являются найт-пикерами [13].

В настоящем исследовании через 4 недели от начала терапии в 1-й группе лиц с суточным профилем АД dipper оказалось 85,0%, non-dipper составили 9,0%, night-peaker — 6,0%, во 2-й группе — 70,1, 20,3, 9,6% соответственно ($\chi^2 = 6,45$, $df = 1$, $p = 0,011$). Этим, по-видимому, объясняется, что в группе периндоприла аргинина / индапамида достигли целевого уровня офисного АД значительно большее количество пациентов, чем в группе индапамида / периндоприла эрбумина К: 57,8 против 42,9% ($\chi^2 = 4,5$, $df = 1$, $p = 0,034$).

Через 12 недель после начала приема периндоприла аргинина / индапамида или индапамида/пе-

риндоприла эрбумина К выявлено, что все пациенты продолжали выполнять медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов.

В обеих группах отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходному уровню ($p = 0,000$). Медиана офисного уровня САД у пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида составила 135 ($V_{0,25} = 125$, $V_{0,75} = 140$) мм рт. ст., у пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К 140 ($V_{0,25} = 130$, $V_{0,75} = 145$) мм рт. ст.; медиана уровня ДАД — 80 ($V_{0,25} = 75$, $V_{0,75} = 90$) и 80 ($V_{0,25} = 80$, $V_{0,75} = 90$) мм рт. ст. соответственно. Хотя статистически значимых различий по уровню САД и ДАД между группами не было (для САД $U = 2,50$, $p = 0,192$, для ДАД $U = 45,00$, $p = 0,638$), имела место тенденция к более стойкому снижению САД среди пациентов, принимавших группы периндоприла аргинина / индапамида по сравнению с группой пациентов, принимавших индапамид / периндоприла эрбумина К.

Показатели СМАД подтвердили наличие положительной динамики АД у пациентов обеих групп. В группе периндоприла аргинина / индапамида через 12 недель медиана среднего дневного САД составила 131 ($V_{0,25} = 127$, $V_{0,75} = 140$) мм рт. ст., среднего ночного САД 118 ($V_{0,25} = 113$, $V_{0,75} = 123$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 80 ($V_{0,25} = 72$, $V_{0,75} = 86$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 71 ($V_{0,25} = 64$, $V_{0,75} = 78$) мм рт. ст. В группе индапамида / периндоприла эрбумина К через 12 недель медиана среднего дневного САД составила 138 ($V_{0,25} = 133$, $V_{0,75} = 142$) мм рт. ст., среднего ночного САД — 125 ($V_{0,25} = 115$, $V_{0,75} = 129$) мм рт. ст., среднего дневного ДАД — 82 ($V_{0,25} = 78$, $V_{0,75} = 87$) мм рт. ст., среднего ночного ДАД — 74 ($V_{0,25} = 68$, $V_{0,75} = 78$) мм рт. ст. Статистически значимых различий по количественным показателям СМАД между группами не было.

При анализе степени ночного снижения АД на фоне терапии выявлено, что в 1-й группе число лиц с суточным профилем АД dipper оказалось 97,0%, non-dipper — 3,0%, во 2-й группе 78,6 и 21,4% соответственно ($\chi^2 = 15,34$, $df = 1$, $p = 0,001$). Лиц с суточным профилем АД night-peaker в обеих группах через 12 недель лечения не выявлено. В группе периндоприла аргинина / индапамида 73,6% пациентов достигли целевого уровня АД, а в группе индапамида / периндоприла эрбумина К — 71,4% пациентов ($\chi^2 = 1,12$, $df = 1$, $p = 0,291$).

В настоящее время в гипертензиологии большое внимание уделяется вариабельности АД [14]. В исследовании ASCOT было установлено, что все

три типа variability АД (variability АД в рамках одного визита к врачу, variability АД в течение суток, variability АД между визитами) являются независимыми достоверными предикторами развития инсульта и коронарных событий у пациентов с АГ [15].

Необходимо отметить, что исходно у пациентов обеих групп нормальные показатели variability САД и ДАД встречались лишь у 25 % пациентов, в то время как повышенная суточная variability АД имела место у 73 % пациентов. Через 4 недели данный показатель соответствовал нормальным значениям у 24,2 % респондентов 1-й группы и у 25,1 % у пациентов 2-й группы. Через 12 недель терапии нормализация суточной variability АД отмечена у 57,6 % пациентов группы периндоприла аргинина / индапамида и у 42,9 % пациентов группы индапамида / периндоприла эрбумина К ($\chi^2 = 4,5$, $df = 1$, $p = 0,034$).

При исследовании биохимического анализа крови через 12 недель после начала лечения у пациентов обеих групп не было выявлено какой-либо статистически значимой динамики показателей, характеризующих безопасность препаратов. Это свидетельствует о метаболической нейтральности периндоприла аргинина / индапамида и индапамида / периндоприла эрбумина К.

Заключение

Проведенный в настоящем исследовании сравнительный анализ антигипертензивной эффективности оригинальной и генерической фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировал, что индапамид / периндоприла аргинин по сравнению с индапамидом / периндоприла эрбумином К через 4 и через 12 недель оказывает более выраженное антигипертензивное действие по показателям офисного АД и обеспечивает значимо лучший суточный профиль АД по результатам СМАД. Это обуславливает необходимость предпочтительного выбора оригинального препарата, содержащего индапамид плюс периндоприла аргинин. В случае же выбора генерического препарата, содержащего индапамид плюс периндоприла эрбумин К, требуется проведение СМАД для оценки достаточности снижения ночного АД, в том числе в случаях достижения целевых значений офисного АД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Сервье» (Фран-

ция). / The publication is supported by the pharmaceutical company Servier (France).

Список литературы / References

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 305 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Use of the applied program pack od STATISTICA. Moscow: Media Sfera, 2006. 305 p.]
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 2013;31(9):1731–68.
3. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014;10:4–12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. The abundance of risk factors of cardiovascular diseases in Russian population of patients with hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4–12. In Russian].
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125 (13):1635–1642.
5. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. *Врач*. 2009;12:39–42. [Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to treatment. *Doctor*. 2009;12:39–42. In Russian].
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». Москва, 2013. 64 с. [Clinical recommendations of Ministry of Health of RF “Diagnostics and treatment of arterial hypertension”. Moscow, 2013. 64 p. In Russian].
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407.
8. Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 466 с. [Kobalava ZhD. Arterial hypertension: key to diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 466 p.]
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
10. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3–10.
11. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–653.
12. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193–2198.
13. Беленков Ю. Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Сердечная недостаточность. 2006;7(3):3–7. [Belenkov YuN. Abundance of chronic heart failure in European part of Russian Federation. Data from EPOCH-CHF study (part 2). *J Heart Failure*. 2006;7 (3):3–7. In Russian].

14. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of blood-pressure variability. *Lancet*. 2010;375 (9718):895–905.

15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *ASCOT Investigators. Lancet*. 2005;366 (9489):895–906.

Информация об авторах

Кореннова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПО ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России, заместитель главного врача БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Друк Инна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПО ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России;

Турушева Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Приходько Екатерина Петровна — заведующая отделением медицинской реабилитации БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Подольная Светлана Павловна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Савченко Марина Владимировна — врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

Старинская Снежана Николаевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер».

Author information

Olga Yu. Korennova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Deputy Chief Physician, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Inna V. Druk, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University;

Elena A. Turusheva, MD, PhD, Head, Out-patient Hospital, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Ekaterina P. Prihodko, MD, Head, Department of Medical Rehabilitation, Clinical Cardiological Clinic;

Svetlana P. Podolnaya, MD, Cardiologist, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Marina V. Savchenko, MD, Cardiologist, Clinical Cardiology Out-patient Clinic;

Snezhana N. Starinskaya, MD, Head, Functional Diagnostics Department, Clinical Cardiology Out-patient Clinic.



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{3,4}



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{3,5}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИУРИИ⁶



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ⁷



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁸



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: у пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень препарата с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет не рекомендуются. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипоталазмия. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс:** Содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипоталазмии, у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание калия в плазме крови:** Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** Следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортивные:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** **Нежелательное сочетание лекарственных веществ:** препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты типа III класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амодарон, соталол, дофетилил, ибутилид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, цимемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутифороны (дроперидол, галоперидол), другие: бетипридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофрантин (в/в), галофрантин (в/в), галофрантин (в/в), высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызвать гипоталазмия: амфотерицин B (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетраэозиды, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, бифофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодосодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, тетроциклин, кортикостероидные препараты, тетраэозиды (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Внимание на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Частое: мажолупузырная сыпь; Нечасто: сухота, геморрагический васкулит; Редко: астенция, головная боль, парестезия, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Нечасто: частота: обмороч, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипоталазмии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, деградацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамидов с идиопольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную упаковку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. *J Hypertens*. 2001; 19 (suppl 2): S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 113–121. 3. Cacioppo Z, Symonides V. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010; 11: 2579–2597. 4. Gosse P, Sheridan D, J. Zampieri F, et al. *J Hypertens*. 2006; 18: 1465–1475. 5. Beckett N, S., Peters R, Fletcher A, E, et al. *NEngl J Med*. 2008; 358: 1887–1898. 6. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. *J Hypertens*. 2004; 22: 1613–1622. EDIPSO 11 FL1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 7. Ambrosioni E, Safar M, Degauter J-P, et al. *J Hypertens*. 1988; 16: 1677–1684. 8. Nedogoda S, B. *Cerrpe*. 2007, Tom 6 № 3. 9. Akram J, Sheikh U, E., Mahmood M, Donnelly R. *Cur Med Res Opin*. 2007; 23: 2929–2936.

Регистрационный номер П №015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция).
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

www.servier.ru

На правах рекламы

Кардосал®
олмесартана медоксомил

Кардосал® Plus
олмесартана медоксомил + гидрохлоротиазид



Кардосал (олмесартан)
обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹⁻² и дополнительными ангиопротективными свойствами^{3-5*}

* Выраженное снижение уровня маркеров воспаления³, улучшение морфологии резистивных артерий⁴, уменьшение объема крупных атером⁵ у пациентов с артериальной гипертензией.

Кардосал®: краткая инструкция

Торговое патентованное название: Кардосал®. Международное непатентованное название: Олмесартана медоксомил. Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 10, 20, 40 мг. № 28. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: эссенциальная артериальная гипертензия. Способ применения и дозы: Кардосал® принимают внутрь в одно и то же время, независимо от приема пищи 1 раз в день, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата – 10 мг, 20 мг или 40 мг. Максимальная суточная доза – 40 мг. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); одновременное применение у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный альдостеронизм; гиперкальциемия, гипонатриемия (риск дегидратации, артериальной гипотензии, почечной недостаточности); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереbrovаскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет); печеночная недостаточность средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с диуретиками; при одновременном применении с препаратами лития. Побочное действие, частое. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: фарингит, ринит, бронхит, кашель. Со стороны пищеварительного тракта: диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине, боль в костях, артрит. Со стороны почек и мочевыводящих путей: гематурия, инфекция мочевых путей. Со стороны обмена веществ и питания: повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Общие нарушения: боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. Прочие нарушения: повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинфосфокиназы. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

Кардосал® плюс: краткая инструкция

Торговое патентованное название: Кардосал® плюс. Международное непатентованное название или группировочное название: Гидрохлоротиазид + Олмесартана медоксомил. Состав на одну таблетку: олмесартана медоксомил 20 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг. Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 28. Показания к применению: эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом). Способ применения и дозы: Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время независимо от приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов в инструкции по применению). Противопоказания: повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы), обструкция желчевыводящих путей и холестаз; рефрактерные гипокальциемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, цереbrovаскулярные заболевания, стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин), вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки), сахарный диабет, подагра, нарушения водно-электролитного баланса, дегидратация; заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка; пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе; при угнетении костномозгового кроветворения; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в. т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками; при одновременном применении препаратами лития. Побочное действие (комбинация олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида), частое. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Общие нарушения: астения, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки. Более подробную информацию см. в инструкции по применению.

1. Redon J and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156

2. Fabia MJ et al.; Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336

3. Fliser D et al. Circulation 2004;110:1103-7

4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172

5. Stumpe O. et al., Ther Asv Cardiovasc Dis 2007; 1; 97-106

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>. Материал предназначен для специального назначения для здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению Кардосал® 10 мг от 07.07.2014, Кардосал® 20 мг от 30.06.2014, Кардосал® 40 мг от 01.07.2014

RU_Card-Card Plus_1_2016.10.2016



БЕРЛИН-ХЕМИ