

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.453

### Диагностика первичного гиперальдостеронизма и алгоритм взаимодействия кардиолога и эндокринолога с позиции кардиолога

*В. Д. Шурыгина*

Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Для цитирования:** Шурыгина В. Д. Диагностика первичного гиперальдостеронизма и алгоритм взаимодействия кардиолога и эндокринолога с позиции кардиолога // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 3. С. 214–232.  
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.301>

Первичный гиперальдостеронизм является одной из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии. Особенно высока вероятность его выявления у больных с артериальной гипертензией, резистентной к проводимой терапии. Цель статьи — на основе данных современных публикаций проанализировать причины гиподиагностики первичного гиперальдостеронизма, обсудить основные тенденции в подходах к выявлению этого патологического состояния, обосновать необходимость более тесного взаимодействия между всеми специалистами, вовлеченными в процесс оказания медицинской помощи больным данной категории. В обзоре приводятся данные о группах пациентов, у которых наиболее целесообразно проводить скрининг для выявления первичного гиперальдостеронизма, и о частоте выполнения этого скрининга в реальной практике. Анализируются достоинства и недостатки использования различных критериев первичной диагностики этой патологии. Обсуждается необходимость единых для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, организаторов лабораторных служб и эндокринологов подходов к методологии обследования и ведения больных с подозрением на наличие первичного гиперальдостеронизма. Разбираются негативные последствия длительного воздействия повышенного уровня альдостерона на сердечно-сосудистую систему пациентов с данным недугом, их сердечно-сосудистый прогноз. Обосновывается необходимость максимально тщательного выявления таких пациентов, подлежащих хирургическому лечению. Приводятся критерии эффективности лекарственной терапии в случае непоказанности или невозможности выполнения хирургического вмешательства.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, сердечно-сосудистые последствия, критерии эффективности медикаментозной терапии.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2023

## Введение

Первичный гиперальдостеронизм является одной из наиболее значимых причин вторичной артериальной гипертензии (АГ). В общей популяции пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) частота выявления первичного гиперальдостеронизма (ПГА) составляет от 1,4 до 10,0 %, а у больных с резистентной к проводимой терапии АГ — от 6,0 до 23,0 % [1]. Сочетание такого выраженного разброса статистических данных и неоднократно подтвержденной эффективности антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактона в преодолении резистентности АГ [2–5] позволяет предположить наличие недостаточной настороженности в отношении ПГА и недостаточной устремленности врачей на его выявление у больных с АГ.

Это предположение подтверждается данными публикаций последнего десятилетия. Например, P. Mulatero с соавт. был проведен веб-опрос 250 врачей общей практики в Италии и 250 врачей общей практики в Германии с целью оценить их приверженность действовавшим на момент исследования рекомендациям Европейского общества эндокринологов по диагностике и лечению ПГА 2008 г. [6]. Оказалось, что скрининг на наличие ПГА в Италии был выполнен только у 7 % наблюдавшихся пациентов с АГ, а в Германии — 8 %. Даже при таком мягком подходе к диагностике данной патологии у 1 % от общей когорты в Италии и 2 % от общей когорты в Германии был выявлен ПГА. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что 47 % респондентов в Италии и 41 % в Германии признались, что не знакомы с клиническими рекомендациями по ПГА. Аналогичные сведения о низкой нацеленности на выявление ПГА как причины АГ приводятся в отношении североамериканской популяции [7]. Была проанализирована национальная база данных Veterans Health Administration с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2017 г. и отобраны сведения о 269 010 пациентах, которые отвечали критериям диагностики резистентной АГ. Анализ данных выделенной когорты больных показал, что количество пациентов с резистентной к проводимой терапии АГ с каждым годом увеличивалось, а частота скрининга на выявление ПГА в этой группе повышенного риска стабильно сохранялась на уровне 1,6 %. Между тем пациентам, прошедшим скрининг, в 4 раза чаще назначали АМКР, что позволяло добиваться более адекватного контроля АД.

## Трудности клинической диагностики первичного гиперальдостеронизма

В соответствии с клиническим определением, ПГА — это симптомокомплекс, в типичных случаях включающий в себя АГ, спонтанную гипокалиемию < 3,5 ммоль/л или развитие тяжелой гипокалиемии при лечении диуретиками, незначительную гипернатриемию (143–147 ммоль/л), гипوماгнемию, незначительный метаболический алкалоз [8]. Поскольку АГ является ведущим компонентом этого симптомокомплекса, естественно, что пациенты прежде всего обращаются к врачам общей практики, терапевтам, кардиологам. Какие критерии следует использовать для постановки диагноза ПГА?

Для АГ на фоне ПГА характерны следующие особенности [9]: стабильно высокие цифры как систолического, так и диастолического АД, резистентность к проводимой терапии, нарушение циркадных ритмов, избыточная вариабельность АД. Однако

такая картина характерна практически для всех вторичных АГ, особенно эндокринных. Кроме того, описаны варианты кризового течения АГ у пациентов с доказанным ПГА. По данным Н. М. Чихладзе, у таких пациентов в 59 % случаев альдостерома сочетается с нерезко выраженной диффузной или очаговой гиперплазией клеток мозгового слоя надпочечников, повышенной их функциональной активностью [9]. Крайне редко, но встречаются пациенты, у которых гиперальдостеронизм не приводит к развитию АГ: на 2012 г. описано 30 случаев различных морфологических форм ПГА, протекавших с нормальным уровнем АД [10]. Диагностика в отсутствие АГ проводилась в связи со случайным обнаружением гипокалиемии при общеклиническом обследовании или образований надпочечников при применении визуализирующих методов для выявления патологии, например, позвоночника.

Насколько специфичен второй компонент симптомокомплекса, характеризующего ПГА, — гипокалиемия? В ходе ретроспективного наблюдательного исследования с вовлечением пациентов с резистентной АГ S. Douma и соавт. выявили гипокалиемию только у 34,6 % больных с подозрением на ПГА, основанном на результатах скринингового обследования [11]. Но и у пациентов с подтвержденным диагнозом ПГА, по данным немецкого регистра пациентов с синдромом Кона [12], гипокалиемия выявлялась всего у 56,1 %. С другой стороны, гипокалиемия в сочетании с АГ может развиваться и на фоне гиперкортицизма при синдроме Иценко — Кушинга и на фоне вторичного гиперальдостеронизма, характерного, например, для вазоренальной АГ, и на фоне гиперинсулинемии, связанной с инсулинорезистентностью тканей у пациентов с метаболическим синдромом — за счет перераспределения калия из вне- во внутриклеточное пространство [13]. С гипокалиемией могут быть связаны неврологические симптомы, такие как онемение, мышечная слабость, парестезии. Хотя подобные ощущения обнаруживаются у пациентов с подтвержденным ПГА достаточно часто (в 38–75 % случаев [14]), служить надежным диагностическим критерием они не могут, так как часто встречаются при различной неврологической патологии (полинейропатии различного генеза, миопатии), а также при дефиците ряда веществ в организме (витамина В12, кальция).

С учетом вовлеченности альдостерона в поддержание эффективного фильтрационного давления в почечных клубочках его избыточная продукция, характерная для ПГА, не может не влиять на функцию почек. К тому же повышенная концентрация альдостерона оказывает прямое повреждающее действие на интерстиций почек. Сочетание гипокалиемии и метаболического алкалоза на фоне ПГА может приводить к повреждению почечных канальцев (в 50–70 % случаев), способствовать развитию воспаления с исходом в склероз интерстиция, формированию «гипокалиемической почки» [15]. Клинически это состояние может проявляться жаждой, полиурией, никтурией. Однако аналогичные симптомы могут возникать и при вторичных формах гиперальдостеронизма, а также при нарушениях углеводного обмена, различных формах несахарного диабета.

## **Современные подходы к скринингу первичного гиперальдостеронизма**

В силу такой неспецифичности клинических проявлений для успешной диагностики ПГА необходимо исходить из патогенетического определения этого состояния: это эндокринное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем

альдостерона, гиперпродукция которого автономна или относительно автономна от ренин-ангиотензиновой системы [16]. Для всех низкорениновых форм гиперальдостеронизма характерными проявлениями являются повышенная секреция альдостерона, автономная или полуавтономная от ренин-ангиотензиновой системы и низкая активность ренина плазмы (АРП), которая не чувствительна к стимулирующим воздействиям. Соответственно, скрининговое обследование на выявление ПГА подразумевает определение концентрации альдостерона и АРП.

ПГА является проблемой междисциплинарной, что требует согласованности действий всех специалистов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на ПГА и подтвержденным диагнозом. Алгоритм диагностики ПГА включает в себя несколько этапов [15]: скрининг, проведение подтверждающих тестов у скрининг-положительных пациентов, а у больных с подтвержденным диагнозом — КТ надпочечников для уточнения подтипа ПГА, генетическое тестирование при обоснованном подозрении на семейную форму ПГА, селективный забор крови из вен надпочечников у пациентов с показаниями к хирургическому лечению для определения стороны эффективного вмешательства. Поскольку пациенты с АГ, у которых можно заподозрить ПГА, прежде всего обращаются к терапевтам, врачам общей практики или кардиологам, то проведение первого этапа диагностики — скрининга — находится в зоне ответственности прежде всего этих специалистов.

Утвержденных Минздравом РФ клинических рекомендаций по ведению больных с ПГА в настоящее время нет. Однако совсем недавно обновлено и выпущено издание «Эндокринология: национальное руководство» [15], в котором в качестве первичного теста диагностики ПГА рекомендовано определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС) как наиболее надежного и доступного метода. В свое время этот подход был предложен вместо изолированного определения уровня альдостерона для повышения надежности диагностики ПГА [17]. Однако за время использования АРС было выявлено множество его недостатков. В частности, этот показатель имеет переменную диагностическую ценность: чувствительность колеблется в пределах 10–100 %; специфичность — 70–100 %. Особенно это значимо: а) у пожилых пациентов, для которых характерны низкорениновые формы АГ; б) при гиперкалиемии различного генеза, стимулирующей выделение альдостерона; в) при гипокалиемии, напротив, способствующей занижению значений альдостерона [18]. Помимо этого, на уровень альдостерона и ренина, а значит, и на их соотношение, влияют практически все антигипертензивные средства (табл. 1) — в наименьшей степени верапамил пролонгированного действия и доказозин. Часто бесконтрольно используемые нестероидные противовоспалительные средства способствуют снижению и уровня альдостерона, и особенно АРП [17]. Более редко используемые стероиды, дофаминергические средства, антигистаминные препараты, антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина) также модифицируют уровни этих показателей [19].

Целый ряд физиологических и патологических состояний разнонаправлено влияет на компоненты АРС и его конечную оценку (табл. 2).

Диагностическую ценность использования АРС можно значительно повысить, соблюдая ряд методологических правил. Прежде всего, как минимум за 4 недели следует отменить любые диуретики и как минимум за 2 недели — блокаторы

**Таблица 1. Антигипертензивные препараты, влияющие на уровень скрининговых показателей при диагностике первичного гиперальдостеронизма**

Группы препаратов	Влияние на уровень альдостерона	Влияние на уровень ренина	Влияние на значение АРС / результат
Бета-адреноблокаторы	Снижают	Выраженно снижают	Повышают / ложноположительный
Диуретики (тиазидные, тиазидоподобные, петлевые)	Повышают или не влияют	Выраженно повышают	Снижают / ложноотрицательный
Диуретики калийсберегающие	Повышают	Выраженно повышают	Снижают / ложноотрицательный
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	Снижают	Выраженно повышают	Снижают / ложноотрицательный
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	Снижают или не влияют	Повышают	Снижают / ложноотрицательный
Центральные агонисты альфа-адренорецепторов	Снижают	Выраженно снижают	Повышают / ложноположительный

Составлено по: [15, 18].

**Таблица 2. Состояния, влияющие на уровень скрининговых показателей при диагностике первичного гиперальдостеронизма**

Группы препаратов	Динамика уровня альдостерона	Влияние на уровень ренина	Влияние на значение АРС / результат)
Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин / 1,73 м <sup>2</sup> )	Отсутствует	Снижается	Повышается / ложноположительный
Псевдогиперальдостеронизм 2-го типа (наследственный синдром с АГ, гиперкалиемией, нормальной скоростью клубочковой фильтрации)	Отсутствует	Снижается	Повышается / ложноположительный
Беременность	Повышается	Выраженно повышается	Снижается / ложноотрицательный
Реноваскулярная АГ	Повышается	Выраженно повышается	Снижается / ложноотрицательный

Составлено по: [15, 18].

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы. Проблема состоит в том, что большинство больных, у которых можно заподозрить ПГА, обращаются к врачу для коррекции антигипертензивной терапии в сторону усиления — для преодоления резистентности АГ к проводимой терапии. Предлагать в такой ситуации пациенту воздержаться от приема лекарств в течение 2–4 недель весьма затруднительно.

И перевод на комбинацию верапамила с доксазозином возможен далеко не во всех случаях.

Второй момент, который, впрочем, значительно легче обеспечить: при исходной гипокалиемии необходима коррекция уровня калия плазмы к моменту скринингового исследования за счет снятия ограничений потребления соли или внутривенного введения калия, при необходимости.

Третий аспект — это стандартизация условий забора крови для определения уровня альдостерона, ренина и калия, что особенно важно, так как уровень скрининговых показателей зависит от циркадных колебаний (после полудня уровни альдостерона и ренина начинают повышаться) и положения тела при заборе крови (в положении лежа уровень альдостерона, а особенно ренина значимо ниже, чем в положениях сидя или стоя) [20]. Забор крови должен осуществляться утром (с 8 до 10 часов) в положении сидя, после пребывания в вертикальном положении (можно сидеть, стоять, ходить) в течение 2 часов и отдыха непосредственно перед забором крови в положении сидя в течение 5–15 минут [15]. Правила подготовки к процедуре забора крови должны быть разъяснены пациенту прежде всего лечащим врачом. Очевидно, что таких же правил должны придерживаться и организаторы лабораторной службы.

В зоне ответственности работников лабораторных служб находится соблюдение методологии забора и обработки крови больного, обследуемого по поводу подозрения на ПГА. Предпочтительно, чтобы забор крови осуществлялся шприцем медленно (при использовании вакутейнера возникает риск завышенных показателей калия). Следует избегать сжимания кулака. Забор крови должен происходить не ранее, чем через 5 секунд после снятия жгута. Отделение плазмы необходимо производить не позднее 30 минут после забора крови. Перед центрифугированием пробирка должна находиться при комнатной температуре, а не на льду, поскольку холод увеличивает АРП. После центрифугирования при необходимости ожидания постановки в работу (это часто бывает в связи с необходимостью накопления достаточного количества проб для рационального использования лабораторных наборов) плазменный компонент необходимо подвергнуть быстрой заморозке [18].

Еще одним аспектом, касающимся лабораторных служб и значительно затрудняющим эффективное использование АРС для подтверждения подозрений на наличие ПГА, является отсутствие унификации единиц измерения альдостерона и АРП/ренина в плазме крови. Между тем диагностически информативные значения АРС зависят именно от того, в каких единицах приведен результат оценки уровней компонентов соотношения (табл. 3).

В международном профессиональном сообществе сформировалось обоснованное мнение о том, что использование в качестве скринингового критерия АРС приводит к слишком большому количеству ложноотрицательных результатов в отношении выявления ПГА [21]. К 2019 г. в международную практику стал активно внедряться алгоритм диагностики ПГА, разработанный и апробированный в клинике Мэйо [21]. Согласно этому алгоритму, каждому пациенту с АГ хотя бы один раз за время болезни должны быть определены уровни альдостерона и АРП / прямого ренина. В качестве диагностически значимых показателей предлагается использовать следующие значения: альдостерон > 277 пмоль/л, АРП < 1 нг/мл/час / прямой ренин ниже референсных значений. При этом оговаривается, что такое



**Таблица 3. Диагностические значения альдостерон-ренинового соотношения в отношении выявления первичного гиперальдостеронизма в зависимости от единиц измерения альдостерона, АРП и прямого ренина, а также от особенностей методик определения исследуемых показателей и расчета альдостерон-ренинового соотношения**

Единица измерения альдостерона	АРП, нг/мл/час	АРП, моль/л/мин	Прямой ренин, мЕд/л	Прямой ренин, нг/л
нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
пмоль/л	750	60	91	144
	1000	80	122	192

Составлено по: [15].

скрининговое исследование может проводиться без отмены каких-либо препаратов, влияющих на РААС, поскольку, с точки зрения доктора У. Янга, ни один препарат не может вызывать ложноположительный результат, если использовать определенный уровень cut-off для альдостерона плазмы [22]. Более того, первичное обследование может проводиться без коррекции уровня калия, хотя, понятно, что более надежный результат будет получен при уровне калия плазмы не менее 4,0 ммоль/л [21]. Такой подход создает предпосылки для более активного выявления случаев ПГА у пациентов с АГ. Предложенный алгоритм лег в основу диагностического блока практических рекомендаций по ведению больных с ПГА Итальянского общества по АГ 2020 г. [23] и проекта Российских клинических рекомендаций «Первичный гиперальдостеронизм» от 2021 г. [18], доступного на сайте Российской ассоциации эндокринологов в разделе «Проекты клинических рекомендаций на рецензии». В проекте национальных рекомендаций положение о первичном обследовании формулируется следующим образом: «первичный скрининг на ПГА может проводиться у пациентов на фоне приема любых антигипертензивных препаратов, однако оценивать полученные результаты необходимо с учетом принимаемой терапии. При получении сомнительных результатов первичного теста (альдостерон > 10 нг/дл [100 пг/мл, 277 пмоль/л] и низконормальный/нормальный/повышенный ренин) показано повторное определение данных показателей крови после коррекции антигипертензивной терапии — на фоне приема препаратов с минимальным влиянием на РААС» [18]. Неоспоримым диагноз ПГА уже на этапе скрининга, в соответствии с обсуждаемым документом, может считаться при сочетании спонтанной гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л), уровня прямого ренина ниже референсного значения и плазменной концентрации альдостерона > 20 нг/дл (550 пмоль/л).

Следует отметить, что и в издании «Эндокринология: национальное руководство» 2024 г., и в Европейских рекомендациях по ведению больных с АГ 2023 г. в качестве скринингового метода при подозрении на ПГА предлагается использовать все-таки АРС.

## Дальнейшие этапы диагностики первичного гиперальдостеронизма: вопросы преемственности

Вторым этапом диагностики ПГА, который должен проводиться скрининг-положительным пациентам, является проведение подтверждающего тестирования. Из всего перечня давно известных подтверждающих тестов авторы проекта 2021 г. [18] в качестве первого шага предлагают выполнение теста с физиологическим раствором (инфузия 2 литров 0,9% раствора NaCl в течение 4 часов с определением адекватности снижения уровня альдостерона после инфузии). Необходимость выполнения подтверждающего теста, в соответствии с этим документом, является показанием к плановой госпитализации, так как, во-первых, введение значительного объема жидкости пациенту с высоким АД может привести к выраженным, в том числе жизнеугрожающим, нежелательным явлениям, а во-вторых, нагрузочные тесты более информативно проводить на фоне перевода пациентов на лекарства, минимально влияющие на активность РААС, что может сопровождаться дестабилизацией АД. Тест с флудрокортизоном, считающийся золотым стандартом диагностики ПГА, более безопасен, но более сложен методологически и требует более продолжительной госпитализации.

С точки зрения преемственности необходимость выполнения подтверждающих тестов — это момент передачи пациента от врача общей практики, терапевта или кардиолога к эндокринологу — специалисту по заболеваниям надпочечников. Значимость проведения подтверждающих тестов очень высока. В ходе ретроспективного наблюдательного исследования, целью которого была оценка распространенности ПГА среди амбулаторных пациентов с резистентной АГ, был проведен анализ данных за 20-летний период специализированной клиники, ориентированной на оказание медицинской помощи пациентам с АГ. Было отобрано 1616 пациентов с резистентной АГ, подтвержденной данными клинических измерений, домашнего и суточного мониторинга АД. У всех пациентов определили уровень альдостерона и АРП. В качестве диагностического критерия ПГА использовали сочетание значения АРС более 65,16 и уровня альдостерона в сыворотке более 416 пмоль/л. Этому критерию соответствовали 338 пациентов (20,9%), то есть каждый пятый из пациентов с подтвержденной резистентной АГ. Этим 338 пациентам были выполнены подтверждающие тесты (инфузия физиологического раствора, тест с флудрокортизоном). Результаты подавляющих тестов подтвердили ПГА только у 182 больных (53,8% пациентов с положительным скрининговым тестом, или 11,3% от общего числа вовлеченных больных), то есть у каждого десятого из пациентов с подтвержденной резистентной АГ [11]. Из результатов этого исследования следует, что в лучшем случае только у половины пациентов, у которых врач общей практики, терапевт или кардиолог заподозрит ПГА и направит на скрининг, диагноз будет подтвержден. Но именно пациентам с подтвержденным диагнозом ПГА в рамках специализированной медицинской помощи должны быть выполнены визуализирующие исследования для установления конкретной формы заболевания: двусторонняя гиперплазия надпочечников, альдостерон-продуцирующая аденома или намного более редкие — односторонняя гиперплазия, семейные формы ПГА, альдостерон-продуцирующая карцинома надпочечника, эктопированная альдостерон-продуцирующая аденома/карцинома [21]. Уточнение формы ПГА позволяет выбрать грамотную и эффективную терапевтиче-



**Таблица 4. Частота различных форм первичного гиперальдостеронизма и выбор терапевтической тактики в зависимости от выявленной формы**

Форма ПГА	Частота встречаемости	Терапевтическая тактика
Альдостерон-продуцирующая аденома надпочечников: — АТП-нечувствительная — АТП-чувствительная	30 % случаев ПГА  50–70 % аденом 30–50 % аденом	адреналэктомия  адреналэктомия адреналэктомия
Двусторонняя гиперплазия надпочечников Первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников	60 % случаев ПГА  2 % случаев ПГА	Лекарственная терапия: МКР±БКК  адреналэктомия
Альдостерон-продуцирующая карцинома надпочечников	< 1 %	адреналэктомия
Семейные формы ПГА: — I тип — II тип — III тип (в мире описано 5 семей) — IV тип	< 1 % < 6 % < 1 % < 0,01 %	дексаметазон/АМКР адреналэктомия/АМКР двусторонняя адреналэктомия / АМКР АМКР / двусторонняя адреналэктомия
Эктопированная альдостерон-продуцирующая аденома/карцинома (рак щитовидной железы, опухоли яичников, кишечника и др.)	< 0,01 %	хирургическое лечение эктопий

Составлено по: [21].

скую тактику (табл. 4). Пациентам, у которых выявляются формы ПГА, подлежащие хирургическому лечению, в ряде случаев должен быть выполнен селективный забор крови из надпочечниковых вен. Эта потенциально опасная процедура выполняется только в высокоспециализированных подразделениях. Она дает исчерпывающую информацию о стороне гормональной активности, соответственно повышает эффективность хирургического вмешательства. Недавно была показана не меньшая информативность в определении латерализации процесса при ПГА неинвазивной позитронно-эмиссионной томографии с <sup>11</sup>C-метомидатом [24]. Возможно, внедрение этого метода увеличит доступность эффективного хирургического лечения соответствующих форм ПГА.

Однако, как следует из табл. 4, наиболее часто встречаются формы ПГА, не подлежащие хирургическому лечению. Это означает, что значительное количество пациентов с подтвержденным диагнозом ПГА неопределенно долго должны получать медикаментозную терапию. Чаще всего динамическое наблюдение за этими пациентами осуществляют специалисты по заболеваниям надпочечников, но часть больных возвращается под наблюдение врача общей практики, терапевта или кардиолога. Известна высокая эффективность АМКР спиронолактона [11] и эплеренона [25, 26] в терапии АГ на фоне ПГА, усиливающаяся комбинацией с блокаторами кальциевых каналов. Разрабатываются препараты с новыми механизмами действия, приводящими к снижению уровня альдостерона. Селективный блокатор

альдостерон-синтетазы Vahdrostat прошел вторую фазу клинических исследований и зарекомендовал себя как перспективный, хорошо переносимый препарат, эффективно снижающий АД при резистентной АГ [27]. Может быть, нет нужды преодолевать все медицинские, методологические и организационные трудности для установления или исключения диагноза ПГА, а надо просто более широко использовать рекомендации о добавлении к неэффективной стандартной терапии АМКР? Понятно, что ответ однозначный: нет.

## Первичный гиперальдостеронизм и сердечно-сосудистый прогноз

Начнем с того, какого эффекта можно ожидать от хирургического лечения пациентов с альдостерон-продуцирующими аденомами. Из 1016 пациентов, у которых были трудности с подбором эффективной антигипертензивной терапии, отобрали 110 человек с доказанной резистентной АГ. У 27, то есть у четверти, из них в дальнейшем был выявлен ПГА в форме альдостерон-продуцирующей аденомы одного из надпочечников и выполнена односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. В результате вмешательства у абсолютного большинства пациентов (96 %) нормализовались уровни альдостерона и ренина, у всех была устранена резистентность АГ к проводимой терапии, причем 1/5 пациентов перестали нуждаться в приеме антигипертензивных средств, а у остальных количество препаратов, необходимых для контроля АД, снизилось в среднем с 4,5 до 1,2. Эффект устойчиво сохранялся на протяжении всего периода наблюдения [28]. Параллельно с нормализацией АД было выявлено уменьшение выраженности поражений органов-мишеней: достоверно снизился уровень альбуминурии, значительно уменьшились конечный диастолический размер и индекс массы миокарда левого желудочка, размеры левого предсердия. В другом исследовании [24] сравнивались гормональные и клинические результаты пациентов с ПГА, которым было показано и выполнено хирургическое вмешательство, и тех, кому в соответствии с выявленной формой заболевания проводилось медикаментозное лечение. По всем оценивавшимся параметрам пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству, имели преимущества: в этой группе средний уровень альдостерона плазмы снизился до 200 пмоль/л, тогда как в группе медикаментозной терапии остался в пределах 600–800 пмоль/л; АРП к 24-му месяцу наблюдения возросла до 1,5 пмоль/л/ч, а во второй группе только до 0,5; систолическое АД в первой группе в среднем снизилось до 130 мм рт. ст., а во второй — до 138. Проведенный в рамках исследования одномерный анализ выявил характеристики, позволяющие прогнозировать полный клинический успех (стабильную нормотензию без приема антигипертензивных средств) хирургического вмешательства. К ним были отнесены молодой возраст, женский пол, более низкий исходный уровень АД. Еще один критерий, позволяющий, по данным авторов, прогнозировать полный или частичный клинический эффект хирургического лечения, — снижение систолического АД до уровня менее 135 мм рт. ст. в результате 4-недельного курса терапии спиронолактоном, предшествующего хирургическому вмешательству. Еще в одном проспективном когортном исследовании [29] 1001 пациента с АГ наблюдали в течение почти 12 лет. Примерно у 10 % больных в результате исходного обследования был выявлен ПГА в форме альдостерон-продуцирующей аденомы (41 пациенту была выполнена односторонняя лапароскопическая

адреналэктомия) или двусторонней гиперплазии надпочечников (66 пациентам была подобрана терапия с использованием АМКР). Остальным 894 пациентам был установлен диагноз первичной АГ и подобрана эффективная антигипертензивная терапия. Целевые уровни АД были достигнуты и поддерживались на достигнутом уровне в течение периода наблюдения во всех трех группах. Общая смертность и частота значимых сердечно-сосудистых событий на фоне хорошего контроля АГ были не высоки и не различались между группами наблюдавшихся пациентов. Не различалась и частота развития новых и повторных случаев фибрилляции предсердий между пациентами с первичной АГ и больными с ПГА, подвергшимися хирургическому лечению. А у пациентов с ПГА, находившихся на медикаментозной терапии, фибрилляция предсердий отмечалась достоверно чаще, чем в двух других группах, несмотря на хороший контроль АД. Более неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз пациентов с ПГА по сравнению со страдающими первичной АГ подтвержден и целым рядом других исследований [30, 31].

Возможно, ухудшение сердечно-сосудистого прогноза больных с ПГА связано еще и с тем, что гиперальдостеронемия способствует развитию нарушений углеводного обмена: по данным М. Moustaki и соавт., 1 из 5 больных с ПГА страдает сахарным диабетом [32]. В качестве возможных механизмов, которые в конечном итоге приводят к более частому развитию сахарного диабета при ПГА, авторы приводят следующие: альдостерон взаимодействует и с минералокортикоидными, и с глюкокортикоидными рецепторами, что приводит к повышению глюкокортикоидной активности в тканях; избыточное количество альдостерона приводит к усилению окислительного стресса и активации системного неинфекционного воспаления. Под влиянием этих процессов происходит дополнительная активация глюкокортикоидных рецепторов, в частности в поджелудочной железе, в результате чего нарушается секреция инсулина и метаболизм углеводов.

Все приведенные факты свидетельствуют о том, что выявлять больных с ПГА, несмотря на все обсужденные трудности, обязательно надо, причем для получения максимального терапевтического эффекта следует делать это как можно раньше.

### **Группы повышенного риска первичного гиперальдостеронизма**

Скрининговое обследование целесообразно проводить в группах высокого риска — повышенной вероятности выявления ПГА. Чаще всего к таким группам относятся пациенты: а) с устойчивым повышением АД более 150/100 мм рт. ст. (при повторном трехразовом измерении АД в разные дни); б) АД более 140/90 мм рт. ст. на фоне приема трех или более антигипертензивных препаратов, включая диуретик (с резистентной АГ); в) контролируемым течением АГ (АД менее 140/90 мм рт. ст.) на фоне терапии четырьмя и более антигипертензивными препаратами; г) АГ, протекающей с гипокалиемией — спонтанной или индуцированной диуретиками; д) выявленной инциденталомой надпочечника на фоне имеющейся АГ; е) семейным анамнезом раннего повышения АД или цереброваскулярных осложнений в молодом — до 40 лет — возрасте (в этом случае показано и генетическое тестирование); ж) имеющие родственников 1-й степени родства с диагностированным ПГА [19].

В рекомендациях Итальянского общества по АГ 2020 г. [23] добавлено еще три категории пациентов: с поражением органов-мишеней повышенного АД, более

выраженным, чем можно было бы ожидать при имеющейся тяжести АГ, с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) и «невинной» или «беспричинной» фибрилляцией предсердий. Дополнения эти совершенно обоснованы. Исходя из представлений о сердечно-сосудистых последствиях гиперальдостеронизма, логично предположить, что, например, ремоделирование сердца при ПГА обусловлено не только повышенным АД, но и повышенным уровнем собственно альдостерона. Этот минералокортикоид способствует задержке натрия и увеличению объема циркулирующей крови, что приводит к повышению преднагрузки на сердечную мышцу, и в совокупности с доказанными его профибротическими эффектами обеспечивает более быстрое развитие ремоделирования, а затем и гипертрофии миокарда левого желудочка, развитию его диастолической дисфункции [33]. Важно отметить, что эти эффекты альдостерона более быстро и выражено реализуются в отсутствии ограничения потребления соли — даже при нормальном, а тем более при повышенном [33]. Эти теоретические предпосылки подтверждаются как результатами отдельных исследований [32], так и данными систематических обзоров и метаанализов [31]. В рамках исследования S. Monticone с соавт. [34] были обработаны сведения о 1672 пациентах с АГ в возрасте 18–60 лет, рутинно обследованных 19 врачами общей практики. У 98 больных в ходе обследования был выявлен ПГА. Причем нередко заболевание выявлялось при нетяжелом течении АГ: в 3,9% случаев при АГ 1-й степени и в 9,7% — при АГ 2-й степени. Однако такие поражения органов-мишеней повышенного АД, как гипертрофия левого желудочка (54% против 32%) и альбуминурия (27% против 13%) достоверно чаще выявлялись у больных с ПГА в сравнении с пациентами, у которых диагностировалась первичная АГ.

Что касается СОАГС, то это состояние, также как ПГА, считается одной из наиболее частых причин резистентности АГ к проводимой терапии. Для него характерны нарушения структуры сна, которые в конечном итоге приводят к гиперактивации симпатической нервной системы и РААС [35]. В связи с этим развивается вторичный гиперальдостеронизм, обуславливающий склонность к отеку, в том числе парафарингиальных тканей, склонность к вазоконстрикции. Показательны данные об эффекте АМКР у больных с СОАГС: 12-недельное лечение эплереноном (в дополнение к базовой антигипертензивной терапии) в суточной дозе 50 мг приводило не только к достижению целевого уровня АД и уменьшению тяжести обструктивного синдрома (достоверному снижению индекса апноэ/гипопноэ) у больных с сочетанием резистентной АГ и СОАГС, но и к уменьшению окружности шеи пациентов, а также к уменьшению жесткости артерий — очевидным антиальдостероновым эффектам [36]. С другой стороны, возможны и противоположные причинно-следственные связи между гиперальдостеронизмом и СОАГС: ПГА может стать первопричиной резистентной АГ, задержки жидкости, отечности тканей, в том числе парафарингиальных, развития вторичного СОАГС. В этом случае выявление причины ПГА с перспективой ее хирургического устранения может привести к одномоментному разрешению как минимум трех проблем. Наибольший интерес в плане скрининга ПГА представляют пациенты, у которых эффективная СИПАП-терапия не приводит к выраженному антигипертензивному эффекту.

Активация РААС — один из ключевых моментов, способствующих структурному и электрическому ремоделированию, фибротическим изменениям не только в желудочках сердца, но и в предсердиях. Вызванные высоким уровнем альдостеро-

на изменения повышают вероятность развития фибрилляции предсердий у пациентов с АГ и избытком (например, в силу ПГА) этого минералокортикоида [37, 38]. Целесообразность скрининга ПГА у пациентов с беспричинной, то есть структурно не обоснованной, фибрилляцией предсердий подтверждается результатами исследования RAPPNU [39], которое исходно было запланировано для подтверждения гипотезы о том, что фибрилляция предсердий может быть одним из первых признаков наличия ПГА у пациентов с АГ. Из общего числа пациентов с сочетанием АГ и фибрилляции предсердий только у 1/5 нарушения ритма были признаны беспричинными. В этой когорте в 42% случаев был выявлен и подтвержден ПГА, причем примерно у половины — в форме односторонней альдостерон-продуцирующей аденомы, с последующим хирургическим излечением.

Однако, как уже обсуждалось, наиболее частой причиной ПГА является двусторонняя гиперплазия надпочечников — форма, подлежащая медикаментозной терапии. В этих случаях вновь необходима согласованность действий эндокринологов и врачей общей практики, терапевтов, кардиологов. Понятно, что наиболее эффективной комбинацией лекарственных средств для этих пациентов будет сочетание АМКР (спиринолактона или эплеренона) и блокаторов кальциевых каналов [21]. Однако важно, чтобы терапевты были в курсе критериев эффективности проводимой таким пациентам терапии. Достижение целевых уровней АД в этой ситуации является важным и обязательным, но не единственным условием успеха. Правильная доза спиринолактона (однократно в сутки) или эплеренона (2 раза в сутки) — это та доза, которая позволяет добиться уровня калия выше 4,5 ммоль/л [22]. Еще один возможный показатель эффективности терапии — нормализация уровня АРП / прямого ренина [40, 41]. Показано, что выполнение этого требования приводит к выраженному положительному прогностическому эффекту: у пациентов с ПГА, у которых на фоне терапии АМКР удалось достичь и в дальнейшем поддерживать уровень АРП  $\geq 1$  нг/л/ч, частота событий комбинированной первичной точки (инфаркт миокарда, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью, инсульт), а также развития фибрилляции предсердий, сахарного диабета, смерти от всех причин не отличалась от таковой в когорте больных с первичной АГ [40]. Если АРП оставалась подавленной, несмотря на лечение АМКР, все показатели неблагоприятного прогноза были достоверно более высокими у пациентов с ПГА. При этом средние достигнутые уровни АД между когортами не различались.

## Заключение

Данные, приведенные в обзоре, позволяют сделать следующие выводы.

1. Частота встречаемости ПГА в популяции пациентов с АГ остается недооцененной. Наиболее очевидными причинами этого являются недостаточная осведомленность терапевтов, врачей общей практики, кардиологов об алгоритмах диагностики этой патологии и, соответственно, недостаточная нацеленность на проведение скрининга в группах пациентов с высокой вероятностью наличия ПГА.

2. Основная задача терапевтов, врачей общей практики, кардиологов — заподозрить ПГА как причину АГ, основываясь на знании групп повышенного риска, выполнить методологически правильный скрининг и как можно быстрее передать скрининг-положительных пациентов для уточнения диагноза и реализации адек-



ватной лечебной тактики в эндокринологическое подразделение, специализирующееся на ведении больных с патологией надпочечников.

## Литература

1. *Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H.* Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? // *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. P. 1245–1254.
2. *Charman N., Dobson J., Wilson S., Dahlöf B., Sever P.S., Wedel H., Poulter N.R.* Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects with Resistant Hypertension // *Hypertension*. 2007. Vol. 49. P. 839–845.
3. *Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J., Kociánová E., Táborský M.* Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93, no. 27. P. e162.
4. *Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D.J., Sever P., McInnes G., Ford I., Cruickshank J.K., Caulfield M.J., Salisbury J., Mackenzie I., Padmanabhan S., Brown M.J.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet*. 2015. Vol. 386, no. 10008. P. 2059–2068.
5. *Dahal K., Kunwar S., Rijal J.* The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies // *Am. J. Hypertens*. 2015. Vol. 28, no. 11. P. 1376–1385.
6. *Mulatero P., Monticone S., Burrello J., Veglio F., Williams T.A., Funder J.* Guidelines for primary aldosteronism: Uptake by primary care physicians in Europe // *Journal of Hypertension*. 2016. Vol. 34. P. 2253–2257.
7. *Cohen J.B., Cohen D.L., Herman D.S., Leppert J.T., Byrd J.B., Bhalla V.* Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans: A Retrospective Cohort Study // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174, no. 3. P. 289–297. <https://doi.org/10.7326/M20-4873>
8. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: [б. и.], 2007. 356 с.
9. *Чихладзе Н.М.* Характер течения артериальной гипертензии при низкорениновом гиперальдостеронизме // *Системные гипертензии*. 2019. Т. 16, № 4. С. 22–26.
10. *Ito Y., Takeda R., Takeda Y.* Subclinical primary aldosteronism // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012. Vol. 26. P. 485–495.
11. *Douma S., Petidis K., Doumas M., Papaefthimiou P., Triantafyllou A., Kartali N., Papadopoulos N., Vogiatzis K., Zamboulis C.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: A retrospective observational study // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1921–1926.
12. *Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C., Hahner S., Diederich S., Lorenz R., Allolio B., Seufert J., Schirpenbach C., Beuschlein F., Bidlingmaier M., Endres S., Quinkler M.* Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Hypokalemic and Normokalemic Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, no. 4. P. 1125–1130.
13. *Боровой С.Г.* Дискалиемии. СПб.: ТНЛ, 1997. С. 30–32.
14. *Маркелова Т.Н., Самойлова А.В., Журавлева Н.В., Шарапова О.В., Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И., Суслонова Н.В., Диомидова В.Н., Карзакова Л.М., Комелягина Н.А.* Первичный гиперальдостеронизм под маской артериальной гипертензии и неврологических нарушений // *Проблемы репродукции*. 2021. Т. 27, № 6. С. 41–46.
15. *Бельцевич Д.Г.* Первичный гиперальдостеронизм // *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 1112 с.
16. *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. Vol. 44, no. 3. P. 157–162.
17. *Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K., Ishihara M., Nagata H., Izumiyama T.* A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients // *Arch. Intern. Med.* 1981. Vol. 141. P. 1589–1593.
18. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Бельцевич Д.Г., Бирюкова Е.В., Волкова Н.И., Колпакова Е.А., Ладыгина Д.О., Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Юкина М.Ю.* Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации. URL: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pga\\_20.09.2021\\_4.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pga_20.09.2021_4.pdf) (дата обращения: 20.12.2022).



19. Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга // *Терапевтический архив*. 2022. Т.94, № 1. С. 107–113.
20. Veldhuizen G.P., Alnazer R.M., Kroon A.A., de Leeuw P.W. Confounders of the aldosterone-to-renin ratio when used as a screening test in hypertensive patients: A critical analysis of the literature // *J. Clin. Hypertens*. 2021. Vol. 23. P.201–207.
21. Young W.F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives // *Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 285. P.126–148.
22. Янг У, Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г. Первичный гиперальдостеронизм: подход клиници Мэйо // *Терапевтический архив*. 2020. Т.92, № 10. С. 83–87.
23. Rossi G.P., Bisogni V., Vacca A.V., Belfiore A., Cesari M., Concistrè A., Del Pinto R., Fabris B., Fallo F., Fava C., Ferri C., Giacchetti G., Grassi G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Maiolino G., Manfredotto D., Minuz P., Monticone S., Morganti A., Muiesan M.L., Mulatero P., Negro A., Parati G., Pengo M.F., Petramala L., Pizzolo F., Rizzoni D., Rossitto G., Veglio F., Seccia T.M. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism // *International Journal of Cardiology Hypertension*. 2020. Vol.5. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100029>
24. Wu X., Senanayake R., Goodchild E., Bashari W.A., Salsbury J., Cabrera C.P., Argentesi G., O'Toole S.M., Matson M., Koo B., Parvanta L., Hilliard N., Kosmoliaptis V., Marker A., Berney D.M., Tan W., Foo R., Mein C.A., Wozniak E., Savage E., Sahdev A., Bird N., Laycock K., Boros I., Hader S., Warnes V., Gillett D., Dawnay A., Adeyeye E., Prete A., Taylor A.E., Arlt W., Bhuva A.N., Aigbirhio F., Manisty C., McIntosh A., McConnachie A., Cruickshank J.K., Cheow H., Gurnell M., Drake W.M., Brown M.J. [11]C metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial // *Nature Medicine*. 2023. Vol. 29. P. 190–202.
25. Tam T.S., Wu M.H., Masson S.C., Tsang M.P., Stabler S.N., Kinkade A., Tung A., Tejani A.M. Eplerenone for hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017. Vol. 2, no. 2. Art. no. CD008996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008996.pub2>
26. Bazoukis G., Thomopoulos C., Tse G., Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis // *Heart Fail Rev*. 2018. Vol. 23, no. 4. P.547–553.
27. Freeman M. W., Halvorsen Y.-D., Marshall W., Pater M., Isaacsohn J., Pearce C., Murphy B., Alp N., Srivastava A., Bhatt D.L., Brown M.J. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension // *N. Engl. J. Med*. 2023. Vol. 388, no. 5. P.395–405.
28. Torresan F., Rossitto G., Bisogni V., Lerco S., Maiolino G., Cesari M., Zhu R., Iacobone M., Seccia T.M., Rossi G.P. Resolution of Drug-Resistant Hypertension by Adrenal Vein Sampling-guided Adrenalectomy: A Proof-of-Concept Study // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020. Vol. 134, no. 11. P.1265–1278.
29. Rossi G.P., Maiolino G., Flego A., Belfiore A., Bernini G., Fabris B., Ferri C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Muiesan M.L., Mannelli M., Negro A., Palumbo G., Parenti G., Rossi E., Mantero F. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term // *Hypertension*. 2018. Vol. 71. P.585–591.
30. Savard S., Amar L., Plouin P.-F., Steichen O. Cardiovascular Complications Associated with Primary Aldosteronism. A Controlled Cross-Sectional Study // *Hypertension*. 2013. Vol. 62. P.331–336.
31. Monticone S., D'Ascenzo E., Moretti C., Williams T.A., Veglio F., Gaita F., Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6, no. 1. P.41–50.
32. Moustaki M., Paschou S.A., Vakali E.C., Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism // *Endocrine*. 2023. Vol. 79. P.17–30.
33. Rossi G.P., Seccia T.M., Maiolino G., Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2020. Vol. 82, no. 3–4. P.174–178.
34. Monticone S., Burrello J., Tizzani D., Bertello C., Viola A., Buffolo F., Gabetti L., Mengozzi G., Williams T.A., Rabbia F., Veglio F., Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice // *JACC*. 2017. Vol. 69, no. 14. P.1811–1820.
35. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., Dempsey J.A., Khayat R., Javaheri S., Malhotra A., Martinez-Garcia M.A., Mehra R., Pack A.I., Polotsky V.Y., Redline S., Somers V.K. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017. Vol. 69, no. 7. P.841–858.

36. Krasinska B., Miazga A., Cofta S., Chiche L., Trafas T., Krasinski Z., Tykarski A. Effect of eplerenone on apnoea-hypopnoea index in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea // *Journal of Hypertension*. 2016. Vol. 34. P. e330.
37. Seccia T.M., Carocci B., Muiesan M.L., Rossi G.P. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role // *Int. J. Cardiol*. 2016. Vol. 206. P. 71–76.
38. Seccia T.M., Carocci B., Adler G.K., Maiolino G., Cesari M., Rossi G.P. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble // *Hypertension*. 2017. Vol. 69. P. 545–550.
39. Seccia T.M., Letizia C., Muiesan M.L., Lerco S., Cesari M., Bisogni V., Petramala L., Maiolino G., Volpin R., Rossi G.P. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) study // *Journal of Hypertension*. 2019. Vol. 38, no. 2. P. 332–339.
40. Hundemer G.L., Curhan G.C., Yozamp N., Wang M., Vaidya A. Cardiometabolic Outcomes and Mortality in Medically Treated Primary Aldosteronism: A Retrospective Cohort Study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6, no. 1. P. 51–59.
41. Hundemer G.L., Curhan G.C., Yozamp N., Wang M., Vaidya A. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients with Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism // *JAMA Cardiol*. 2018. Vol. 3, no. 8. P. 768–774.

Статья поступила в редакцию 19 января 2023 г.;  
рекомендована к печати 17 марта 2023 г.

Контактная информация:

Шурыгина Валерия Дороевна — канд. мед. наук, доц.; v.shurygina@spbu.ru

## Diagnosis of primary aldosteronism and the algorithm of interaction between a cardiologist and an endocrinologist from the position of a cardiologist

V. D. Shurygina

St. Petersburg State University,  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

**For citation:** Shurygina V.D. Diagnosis of primary aldosteronism and the algorithm of interaction between a cardiologist and an endocrinologist from the position of a cardiologist. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 3, pp. 214–232.  
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.301> (In Russian)

Primary aldosteronism is one of the most common causes of secondary arterial hypertension. The probability of its detection is especially high in patients with hypertension resistant to ongoing therapy. The purpose of the review is to analyze the causes of underdiagnosis of primary aldosteronism based on the data of modern publications, discuss the main trends in approaches to identifying this pathological condition, and justify the need for closer interaction between all specialists involved in the process of providing medical care to patients of this category. The review provides data on the groups of patients in whom it is most helpful to screen primary aldosteronism, and the frequency of this screening in real practice. The advantages and disadvantages of using various criteria for the primary diagnosis of primary aldosteronism are analyzed. The need for common approaches to the methodology of examination and management of patients with suspected primary aldosteronism is discussed for general practitioners, therapists, cardiologists, organizers of laboratory services and endocrinologists. The negative consequences of long-term exposure to elevated levels of aldosterone on the cardiovascular system of patients with primary aldosteronism, their cardiovascular prognosis are analyzed. The necessity of the most thorough identification of patients with primary

aldosteronism subject to surgical treatment is substantiated. Criteria for the effectiveness of drug therapy in case of non-indication or impossibility of performing surgical intervention are given.

**Keywords:** arterial hypertension, primary aldosteronism, cardiovascular consequences of primary aldosteronism, criteria for the effectiveness of drug therapy for primary aldosteronism.

## References

1. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European Heart Journal*, 2014, vol. 35, pp. 1245–1254.
2. Chapman N., Dobson J., Wilson S., Dahlöf B., Sever P.S., Wedel H., Poulter N.R. Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects with Resistant Hypertension. *Hypertension*, 2007, vol. 49, pp. 839–845.
3. Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J., Kociánová E., Táborský M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*, 2014, vol. 93, no. 27, p. e162.
4. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D.J., Sever P., McInnes G., Ford I., Cruickshank J.K., Caulfield M.J., Salisbury J., Mackenzie I., Padmanabhan S., Brown M.J. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 10008, pp. 2059–2068.
5. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am. J. Hypertens.*, 2015, vol. 28, no. 11, pp. 1376–1385.
6. Mulatero P., Monticone S., Burrello J., Veglio F., Williams T.A., Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: Uptake by primary care physicians in Europe. *Journal of Hypertension*, 2016, vol. 34, pp. 2253–2257.
7. Cohen J.B., Cohen D.L., Herman D.S., Leppert J.T., Byrd J.B., Bhalla V. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.*, 2021, vol. 174, no. 3, pp. 289–297. <https://doi.org/10.7326/M20-4873>
8. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Arterial hypertension: Keys to diagnosis and treatment*. Moscow, [s. n.], 2007, 356 p. (In Russian)
9. Chikhladze N.M. The nature of the course of arterial hypertension in low-renin hyperaldosteronism. *Sistemnye gipertenzii*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 22–26. (In Russian)
10. Ito Y., Takeda R., Takeda Y. Subclinical primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 26, pp. 485–495.
11. Douma S., Petidis K., Doulas M., Papaefthimiou P., Triantafyllou A., Kartali N., Papadopoulos N., Vogiatzis K., Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: A retrospective observational study. *Lancet*, 2008, vol. 371, pp. 1921–1926.
12. Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C., Hahner S., Diederich S., Lorenz R., Allolio B., Seufert J., Schirpenbach C., Beuschlein F., Bidlingmaier M., Endres S., Quinkler M. Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Hypokalemic and Normokalemic Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94, no. 4, pp. 1125–1130.
13. Borovoy S.G. *Dyskalemia*. St. Petersburg, TNL Publ., 1997, pp. 30–32. (In Russian)
14. Markelova T.N., Samoylova A.V., Zhuravleva N.V., Sharapova O.V., Smirnova T.L., Gerasimova L.I., Suslova N.V., Diomidova V.N., Karzakova L.M., Komeliagina N.A. Primary aldosteronism under the guise of arterial hypertension and neurological disorders. *Russian Journal of Human Reproduction*, 2021, vol. 27, no. 6, pp. 41–46. (In Russian)
15. Beltsevich D.G. Primary aldosteronism. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2024, 1112 p. (In Russian)
16. 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, vol. 44, no. 3, pp. 157–162.

17. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K., Ishihara M., Nagata H., Izumiya T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch. Intern. Med.*, 1981, vol. 141, pp. 1589–1593.
18. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G., Beltsevich D. G., Biriukova E. V., Volkova N. I., Kolpakova E. A., Ladygina D. O., Molashenko N. V., Platonova N. M., Troshina E. A., Fadeev V. V., Yukina M. Yu. *Primary aldosteronism. Guidelines*. [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pga\\_20.09.2021\\_4.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pga_20.09.2021_4.pdf). (In Russian)
19. Chikhladze N. M. Primary hyperaldosteronism: Indications for screening. *Terapevticheskii arkhiv*, 2022, vol. 94, no. 1, pp. 107–113. (In Russian)
20. Veldhuizen G. P., Alnazer R. M., Kroon A. A., de Leeuw P. W. Confounders of the aldosterone-to-renin ratio when used as a screening test in hypertensive patients: A critical analysis of the literature. *J. Clin. Hypertens.*, 2021, vol. 23, pp. 201–207.
21. Young W. F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*, 2019, vol. 285, pp. 126–148.
22. Young W., Ladygina D. O., Balutina O. V., Beltsevich D. G. Primary aldosteronism: The Mayo Clinic approach. *Terapevticheskii arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 10, pp. 83–87. (In Russian)
23. Rossi G. P., Bisogni V., Bacca A. V., Belfiore A., Cesari M., Conciatrè A., Del Pinto R., Fabris B., Fallo F., Fava C., Ferri C., Giacchetti G., Grassi G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Maiolino G., Manfellotto D., Minuz P., Monticone S., Morganti A., Muiesan M. L., Mulatero P., Negro A., Parati G., Pengo M. F., Petramala L., Pizzolo F., Rizzoni D., Rossitto G., Veglio F., Seccia T. M. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *International Journal of Cardiology Hypertension*, 2020, vol. 5. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100029>
24. Wu X., Senanayake R., Goodchild E., Bashari W. A., Salsbury J., Cabrera C. P., Argentesi G., O'Toole S. M., Matson M., Koo B., Parvanta L., Hilliard N., Kosmoliaptis V., Marker A., Berney D. M., Tan W., Foo R., Mein C. A., Wozniak E., Savage E., Sahdev A., Bird N., Laycock K., Boros I., Hader S., Warnes V., Gillett D., Dawnay A., Adeyeye E., Prete A., Taylor A. E., Arlt W., Bhuvu A. N., Aigbirhio F., Manisty C., McIntosh A., McConnachie A., Cruickshank J. K., Cheow H., Gurnell M., Drake W. M., Brown M. J. [11C]metomidate PET-CT versus adrenal vein sampling for diagnosing surgically curable primary aldosteronism: a prospective, within-patient trial. *Nature Medicine*, 2023, vol. 29, pp. 190–202.
25. Tam T. S., Wu M. H., Masson S. C., Tsang M. P., Stabler S. N., Kinkade A., Tung A., Tejani A. M. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, vol. 2, no. 2, art. no. CD008996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008996.pub2>
26. Bazoukis G., Thomopoulos C., Tse G., Tsioufis C. Is there a blood pressure lowering effect of MRAs in heart failure? An overview and meta-analysis. *Heart Fail Rev.*, 2018, vol. 23, no. 4, pp. 547–553.
27. Freeman M. W., Halvorsen Y.-D., Marshall W., Pater M., Isaacsohn J., Pearce C., Murphy B., Alp N., Srivastava A., Bhatt D. L., Brown M. J. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2023, vol. 388, no. 5, pp. 395–405.
28. Torresan E., Rossitto G., Bisogni V., Lerco S., Maiolino G., Cesari M., Zhu R., Iacobone M., Seccia T. M., Rossi G. P. Resolution of Drug-Resistant Hypertension by Adrenal Vein Sampling-guided Adrenalectomy: A Proof-of-Concept Study. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2020, vol. 134, no. 11, pp. 1265–1278.
29. Rossi G. P., Maiolino G., Flego A., Belfiore A., Bernini G., Fabris B., Ferri C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Muiesan M. L., Mannelli M., Negro A., Palumbo G., Parenti G., Rossi E., Mantero F. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension*, 2018, vol. 71, pp. 585–591.
30. Savard S., Amar L., Plouin P.-F., Steichen O. Cardiovascular Complications Associated with Primary Aldosteronism. A Controlled Cross-Sectional Study. *Hypertension*, 2013, vol. 62, pp. 331–336.
31. Monticone S., D'Ascenzo F., Moretti C., Williams T. A., Veglio F., Gaita F., Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 41–50.
32. Moustaki M., Paschou S. A., Vakali E. C., Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism. *Endocrinol.*, 2023, vol. 79, pp. 17–30.
33. Rossi G. P., Seccia T. M., Maiolino G., Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2020, vol. 82, no. 3–4, pp. 174–178.

34. Monticone S., Burrello J., Tizzani D., Bertello C., Viola A., Buffolo F., Gabetti L., Mengozzi G., Williams T.A., Rabbia F., Veglio F., Mulatero P. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *JACC*, 2017, vol. 69, no. 14, pp. 1811–1820.
35. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., Dempsey J.A., Khayat R., Javaheri S., Malhotra A., Martinez-Garcia M.A., Mehra R., Pack A.I., Polotsky V.Y., Redline S., Somers V.K. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, vol. 69, no. 7, pp. 841–858.
36. Krasinska B., Miazga A., Cofta S., Chiche L., Trafas T., Krasinski Z., Tykarski A. Effect of eplerenone on apnoea-hypopnoea index in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension*, 2016, vol. 34, p. e330.
37. Seccia T.M., Carocci B., Muiesan M.L., Rossi G.P. Atrial fibrillation and arterial hypertension: a common duet with dangerous consequences where the renin angiotensin-aldosterone system plays an important role. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 206, pp. 71–76.
38. Seccia T.M., Carocci B., Adler G.K., Maiolino G., Cesari M., Rossi G.P. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: The triple trouble. *Hypertension*, 2017, vol. 69, pp. 545–550.
39. Seccia T.M., Letizia C., Muiesan M.L., Lerco S., Cesari M., Bisogni V., Petramala L., Maiolino G., Volpin R., Rossi G.P. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: Results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) study. *Journal of Hypertension*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 332–339.
40. Hundemer G.L., Curhan G.C., Yozamp N., Wang M., Vaidya A. Cardiometabolic Outcomes and Mortality in Medically Treated Primary Aldosteronism: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 51–59.
41. Hundemer G.L., Curhan G.C., Yozamp N., Wang M., Vaidya A. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients with Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *JAMA Cardiol.*, 2018, vol. 3, no. 8, pp. 768–774.

Received: January 19, 2023

Accepted: March 17, 2023

#### Author's information:

Valeria D. Shurygina — PhD in Medicine, Associate Professor; v.shurygina@spbu.ru