

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.153:577.175.532]-008.61-06:616.12-008.331.1]-021.3

Е. А. Трошина, Д. Г. Бельцевич, Н. В. Молашенко

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко), Москва

Первичный гиперальдостеронизм

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое встречается у 20% взрослого населения планеты [23, 26, 31]. Наиболее часто встречается эссенциальная, или идиопатическая, АГ, однако в части случаев регистрируется вторичная гипертензия. Выделение именно этой подгруппы пациентов особенно важно, так как определяет специфическую лечебную тактику. Наиболее распространенная форма вторичной гипертензии — первичный гиперальдостеронизм (ПГА). Впервые заболевание было описано Дж. Конном в 1955 г. Пациенты с ПГА составляют от 5 до 15% всех больных с АГ [13, 14, 19]. В последние десятилетия интерес к ПГА вновь возрос. Известно, что у пациентов с ПГА чаще, чем при ЭГ, отмечаются гипертрофия левого желудочка, протеинурия, тяжелое течение гипертонии, осложнения гипертонии (инфаркты, инсульты).

Выделяют несколько форм ПГА:

1. Альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА, синдром Конна — 65% случаев).
2. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников (30%).
3. Односторонняя гиперплазия (3%).
4. Аденокарцинома надпочечника (как правило, с полигормональной продукцией, в том числе и альдостерона) (менее 1%).
5. Семейный гиперальдостеронизм (менее 1%) I типа — глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА), II тип — диагностируется, если у двух кровных родственников и более выявлены АПА или гиперплазия надпочечников.
6. Вненадпочечниковая локализация альдостеронпродуцирующей опухоли (щитовидная железа, яичники, кишечник).

При АПА секреция альдостерона не зависит от влияния системы ренин—ангиотензин, но восприимчива к изменению уровня АКТГ, при ИГА — чувствительность надпочечников к ангиотензину II (АТII) повышена. На этом принципе основана патофизиологическая классификация ПГА:

1. АТII-нечувствительные формы: АПА (около 80% случаев): альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя гиперплазия НП, ГПГА.
2. АТII-чувствительные формы: ИГА, 20% случаев АПА.

1. Эффекты альдостерона и патогенез заболевания

Альдостерон — минералокортикоид, секретруемый в клубочковой зоне коры надпочечников. Был открыт в 1952 г. S. Simpson, J. Tait, F. Barter и

соавт. Биосинтез альдостерона происходит под действием фермента альдостерон-синтетазы (P450c11AS), который осуществляет превращение кортикостерона в альдостерон. Фермент кодируется геном CYP11B2 и регулируется АТII, калием посредством протеинкиназы С (рис. 1). Кроме того, обнаружен и вненадпочечниковый синтез альдостерона в гладкомышечных клетках сосудов, миокарда. Альдостерон является частью ренин-альдостероновой системы, ключевым гормоном, регулирующим объем внеклеточной жидкости и натриево-калиевый гомеостаз. Однако, по современным представлениям, важна роль альдостерона в развитии кардиоваскулярных заболеваний. Два последних клинических исследования (RALES, EPHE-SUS), посвященных антагонистам минералокортикоидных рецепторов (МКР) в лечении пациентов с патологией сердца, показали важную роль альдостерона в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (задержка жидкости, гипертония, а также провоспалительные эффекты за счет действия через неэпителиальные клетки тканей сердечно-сосудистой системы (ССС)) [2, 31, 42].

1.1 Активация МКР в эпителиальных и неэпителиальных тканях

Альдостерон оказывает действие, связываясь с МКР, которые относятся к классу стероидных ре-

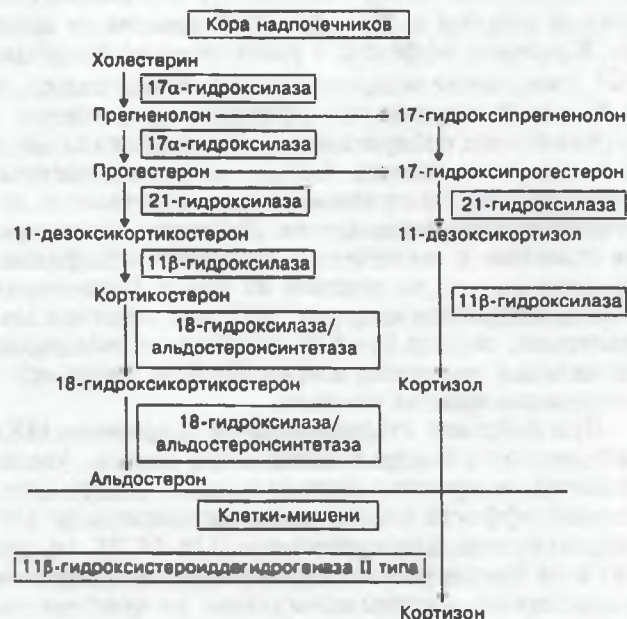


Рис. 1. Схема биосинтеза кортизола и альдостерона в норме.

цепторов и функционируют как лиганд-зависимые транскрипционные факторы. МКР экспрессируются не только в эпителиальных клетках почек, кишечника, слюнных и потовых железах, но и в неэпителиальных клетках головного мозга, гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, сердца, в легких. Выделяют ядерные МКР, действуя на которые альдостерон осуществляет влияние на водно-электролитный баланс, и мембранные (неядерные) МКР, посредством которых он повышает периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс, причем эти эффекты развиваются очень быстро [2, 42].

В структуре рецептора выделяют 4 части:

модуляторный (А/В) домен (N-терминальный домен) — имеет вариабельную структуру, один ген может кодировать разные изоформы рецептора, он отвечает за независимое от лиганда изменение активности рецептора;

домен, связывающий ДНК, — имеет постоянную структуру, определяет принадлежность к подклассу ядерных рецепторов, формируется двумя глобулярными, цинкосодержащими структурами, распознающими целевой участок ДНК;

лигандсвязывающий домен имеет меньшее сродство (60%) к лигандам, сходен с рецепторами глюкокортикостероидов (ГКС), поэтому альдостерон, кортизол, кортикостерон имеют одинаковую афинность к МКР;

скрепляющий участок, расположенный между доменом, связывающим ДНК и лигандсвязывающим доменом, обеспечивает пространственный разворот доменов до 180°. Возможно, именно с этой частью рецептора связываются вещества-супрессоры.

Соединяясь с МКР, альдостерон способствует активации генной продукции альдостерониндуцированных сигнальных протеинов. Они присоединяются к регуляторным элементам ДНК, что активирует транскрипцию ДНК и оказывает влияние на апикальную клеточную мембрану, продукцию клеточной энергии и Na^+ , K^+ -АТФ-зависимые каналы. Конечные эффекты — увеличение реабсорбции Na^+ , увеличение экскреции калия, ионов водорода. В большей степени эти эффекты проявляются в кортикальных собирательных почечных канальцах, дистальных канальцах. Апикально расположенные эпителиальные натриевые каналы отвечают за почечную реабсорбцию натрия. Действия альдостерона приводят к увеличению активности натриевых каналов за счет увеличения их числа. Существуют 2 фазы активации ядерных МКР при действии альдостерона: первая (1—6 ч, ранняя) — экспрессия сигнальных пептидов; вторая (6—24 ч, поздняя) — экспрессия ионных каналов.

При действии альдостерона на неядерные МКР активируются быстрые кальциевые каналы, увеличивается экспрессия протеинкиназы С. Эти негеномные эффекты альдостерона независимы от 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β -ГСДГ, см. ниже) и не блокируются классическим антагонистом альдостерона — спиронолактоном, но чувствительны к новому селективному блокатору действия альдостерона — RU28318. Считается, что именно с су-

ществованием неядерных МКР в неклассических альдостерончувствительных клетках (кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты) связаны недавно открытые повреждающие эффекты избытка альдостерона на ССС [2, 3, 42].

Активация МКР в эпителиальных тканях. Альдостерон воздействует на клетки через МКР. Кортизол так же активирует эти рецепторы. В организме существует регуляторный механизм, обеспечивающий специфичность альдостерон-МКР-взаимодействия. В настоящее время известно, что специфическое связывание МКР альдостероном в эпителиальных клетках определяется на пререцепторном уровне благодаря существованию фермента 11β -ГСДГ II типа. Этот фермент превращает биологически активный кортизол в неактивный кортизон. 11β -ГСДГ II типа экспрессируется совместно с МКР в эпителиальных клетках и "защищает" МКР от действия кортизола [30, 42].

Активация МКР в неэпителиальных тканях. По данным исследований, содержание 11β -ГСДГ в неэпителиальных клетках значительно меньше, чем в эпителиальных. Очень низок уровень фермента в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелии; он практически отсутствует в кардиомиоцитах. Таким образом, можно было бы предположить, что все МКР в неэпителиальных клетках связаны кортизолом, а альдостерон играет меньшую роль. Однако последние исследования показали, что альдостерон дает выраженные кардиоваскулярные эффекты. Альдостерон и кортизол по-разному влияют на МКР в неэпителиальных клетках, что было продемонстрировано в начале 1990-х годов. С. Gomez-Sanchez сообщил, что внутримозговая инфузия альдостерона приводила к гипертензии [12, 42]. Этот эффект исчезал при введении кортикостерона, но не при назначении селективного агониста ГКС-рецепторов RU26988. Таким образом, был сделан вывод, что ГКС предотвращают действие альдостерона за счет конкурентного присоединения к МКР мозга. J. Funder и соавт. выявили такой же антагонистический эффект альдостерона и ГКС на кардиальные МКР. При гипертрофии кардиомиоцитов, вызванной альдостероном, дополнительное введение кортикостерона снижало артериальное давление (АД) и фиброз кардиомиоцитов [32, 38]. Все эти результаты показывают, что, в отличие от эпителиальных тканей, в неэпителиальных тканях ГКС блокируют, а не активируют МКР.

Таким образом, была сформулирована новая концепция регуляции работы МКР в неэпителиальных тканях: присоединение ГКС к МКР (физиологическая концентрация гормонов) предотвращает их активацию альдостероном в сердечно-сосудистых неэпителиальных тканях с неопределяемым уровнем 11β -ГСДГ II типа. Повышение уровня альдостерона в плазме выше физиологических значений приводит к возрастанию его афинности к МКР (механизм неизвестен), активации МКР и поэтому способствует структурным и функциональным изменениям в тканях ССС [42].

Возможность вненадпочечникового синтеза альдостерона показана в исследованиях, обнаруживших экспрессию альдостеронсинтетазы

(CYP11B2 mRNA) и продукцию альдостерона в сосудистой и кардиальной ткани крыс, в сердечно-сосудистой ткани человека. Возможная продукция альдостерона в поврежденном миокарде левого желудочка человека подтверждается высокими показателями гормона в коронарных артериях по сравнению с аортой, определяемыми во время катетеризации сердца. Однако ряд авторов приводят данные, опровергающие предположения о синтезе альдостерона в сердечной ткани. Так, С. Gomez-Sanches и соавт. сообщали, что уровень желудочковой CYP11B2 mRNA намного ниже, чем в ткани надпочечников, и "сердечный" уровень альдостерона сопоставим с содержанием гормона в плазме у крыс, находящихся на различной солевой диете. Более того, исследователи не подтвердили данные о процессе синтеза альдостерона в кардиальной ткани крыс [12].

Одна из новых интригующих гипотез активации МКР в неэпителиальных тканях была недавно предложена J. Funder и соавт. [42]. Комплекс ГКС-МКР, который, как было замечено ранее, инактивирован, может быть активирован NADH даже в низких концентрациях вместе или отдельно с веществами, содержащими активные радикалы во время местной воспалительной реакции. Возможно, существует положительная система обратной связи, где воспаление и оксидативный стресс активирует ГКС-МКР-комплекс, чтобы поддерживать последующее воспаление. Таким образом, кардиоваскулярные МКР могут функционировать как "рецепторы смерти". Эта интригующая гипотеза основана на том факте, что 11β -ГСДГ II типа не только превращает кортизол в кортизон, но также является косубстратом для превращения NAD в NADH, главного участника клеточных окислительно-восстановительных реакций. Окислительно-восстановительные процессы, протекающие в клетке, могут приводить к изменению активности МКР и глюкокортикоидных рецепторов, на них также влияют специфические изменения клеточной среды, возникающие вследствие воспаления или оксидативного стресса. Тем не менее эти предположения требуют дальнейшего изучения [6–8, 38].

1.2 Активация МКР и кардиоваскулярные повреждения

В противоположность классической концепции, что альдостерон вовлечен только в электролитный и водный гомеостаз через действие на почки, последние данные показывают, что избыток альдостерона оказывает повреждающее действие на ткани ССС.

Механизм, посредством которого активация МКР в неэпителиальных тканях приводит к развитию повреждений ССС, — один из интересных предметов интенсивного изучения. Было показано, что вызываемые альдостероном повреждения в тканях являются, по сути, воспалительными повреждениями сосудов, периваскулярным фиброзом, обусловленным моноцитарно-макрофагальной ин-

фильтрацией в коронарных, почечных, церебральных артериях. В ряде работ отмечена значительная положительная динамика состояния ССС при назначении антагонистов МКР, вне зависимости от снижения АД. Активация МКР в кардиомиоцитах играет критическую роль в запуске сосудистых воспалительных изменений, но конкретные механизмы воспаления до конца не изучены. Рассматриваются роли оксидативного стресса и АПФ [2, 5, 7, 32, 42].

Оксидативный стресс, главным образом созданный NADH-оксидазой, вызывает экспрессию провоспалительных генов в клетках сосудов. Повышение экспрессии гена NADH-оксидазы и активности супероксидной системы в тканях сосудов было выявлено у крыс с моделируемой АГ. Молекулярные механизмы повышения выработки NADH-оксидазы после активации МКР изучаются. Эти эффекты подавлялись назначением антагонистов МКР, при этом АД изменялось незначительно. Так же кардиоваскулярные воспалительные процессы, вызванные альдостероном, успешно нивелировались назначением антиоксидантов или ингибиторов NADH-оксидазы. Альдостерон-индуцированный оксидативный стресс способствует экспрессии ряда провоспалительных генов, таких как VCAM-1, COX 2, поэтому повышается выработка молекул адгезии, хемокинов, остеопонтина, что приводит к развитию воспалительных изменений в стенках сосудов [32, 38, 42].

Ангиотензин II индуцирует оксидативный стресс, который приводит к развитию воспалительного процесса в тканях ССС. Альдостерон повышает экспрессию АПФ-рецепторов в кардиомиоцитах, внутриклеточное действие АПФ на миокард усиливалось при одновременном введении альдостерона. В физиологических концентрациях гормон стимулировал экспрессию и активность гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) через активацию МКР в эндотелиальных клетках крыс. АПФ — важный фактор развития повреждений тканей ССС. В то время как ренин регулирует образование АПФ в системе ренин-АТ-альдостерон, АПФ — ключевой фермент для образования АПФ в местной (тканевой) ренин-альдостероновой системе. Увеличение активности АПФ под влиянием повышенного уровня альдостерона приводит к местному увеличению образования АПФ. Вместе взятые повышение продукции рецепторов АПФ и усиление их внутриклеточных сигналов альдостероном, показывает, что местная ренин-альдостероновая система ответственна за альдостерон-индуцированное повреждение тканей ССС. В исследовании с антагонистом АПФ-рецепторов лозартаном выявлено значимое предотвращение альдостерон-индуцированной гипертензии, кардиального фиброза, генерации активных радикалов кислорода в ткани ССС. Тогда как при повышении содержания альдостерона система ренин-АТ подавлена, местная продукция АПФ увеличена из-за активации МКР, а АПФ вовлекается в альдостерон-индуцированное повреждение кардиальных тканей, развивается порочный круг (рис. 2) [2, 38, 42].



Рис. 2. "Порочный круг", создаваемый альдостероном и местной ренин-ангиотензиновой системой. Альдостерон повышает активность АПФ и рецепторов АТ_I (их количество и усиливает пострецепторный сигнал), повышается выработка местного АТ_{II}, действие которого является одним из компонентов в развитии альдостерон-индуцированного повреждения тканей сердечно-сосудистой системы [42].

1.3. Основные эффекты альдостерона

Увеличение экскреции калия и ионов водорода с мочой, увеличение реабсорбции натрия и его содержания в организме, задержка жидкости, повышение тонуса артериол, повышение АД. Влияние на сосудистый тонус реализуется независимо от участия альдостерона в процессе реабсорбции натрия и воды: активация МКР гладкомышечных клеток сосудов приводит к нарушению их прессорного ответа на адренергическую стимуляцию. В результате повышается периферическое сосудистое сопротивление, увеличивается сердечный выброс. Описано прямое влияние альдостерона на сосудистую стенку и миокард, в которых имеются МКР: нарушается синтез коллагена, развивается гипертрофия сосудистой стенки, ремоделирование и фиброз миокарда, повышается АД.

Стимуляторами секреции альдостерона являются АТ_{II}, изменения водно-электролитного баланса (снижение натрия, повышение калия крови) и в некоторой степени АКТГ.

При ПГА избыточная секреция альдостерона и его действие на органы-мишени приводят к увеличению реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, увеличению экскреции калия и ионов водорода. Развивается задержка жидкости, повышаются объем циркулирующей крови (ОЦК) и чувствительность к катехоламинам, что приводит к гипертензии. Увеличение почечного кровотока сопровождается снижением секреции и активности ренина плазмы (АРП). Гипокалиемия приводит к мышечной слабости, характерным признакам на ЭКГ. Гипокалиемическая нефропатия сопровождается снижением реабсорбции ионов водорода в дистальных канальцах, развитием полиурии и полидипсии. Гипокалиемический алкалоз приводит к увеличению связывания кальция белками крови, снижению содержания ионизированного кальция, что сопровождается парестезиями, судорогами, положительными симптомами Хвостека и Труссо [4, 5, 8, 12].

2. Патологические особенности клинических проявлений ПГА

АГ при ПГА является постоянным симптомом (75–98% случаев), однако описаны и нормотензивные варианты ПГА. Наиболее часто ПГА встречается среди молодых пациентов с гипертензией, резистентной к терапии (до 20% случаев). АГ может быть кризовой (50% случаев) или постоянной. Течение АГ различно: от умеренной и мягкой, поддающейся коррекции препаратами, до злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии. В большинстве исследований, посвященных течению АГ при ПГА, не получено различий колебаний АД по сравнению с ЭГ. Однако Н. М. Чихладзе и соавт. (2001) отмечают повышенную вариабельность АД и изменение суточного ритма АД у 50% пациентов с ПГА [5, 19, 23, 26].

Второй, наиболее часто описываемый признак ПГА — гипокалиемия и связанная с ней слабость скелетной мускулатуры (мышечная слабость, утомляемость, мышечные судороги). Однако до 30–80% пациентов с ПГА имеют нормальный уровень калия. Поэтому, по современным представлениям, нормальные показатели электролитов не исключают наличия ПГА у пациента [5, 18, 19, 23].

Патологическую роль альдостерона в развитии изменений в ССС долгое время связывали с его влиянием на увеличение ОЦК и повышение АД, однако ряд исследований продемонстрировал прямое повреждающее действие альдостерона, независимое от его влияния на электролитный обмен. С. Brilla и соавт. [7], а также ряд других авторов показали, что введение альдостерона совместно с высокосолевой диетой (для коррекции гипокалиемии) вызывает гипертензию, гипертрофию и фиброз сердечной мышцы. Назначение низких доз спиронолактона нивелировало альдостерон-индуцированную гипертрофию сердечной мышцы, а показатели АД при этом изменялись незначительно [32].

В отечественных и зарубежных работах продемонстрирована взаимосвязь уровня альдостерона и гипертрофии миокарда левого желудочка. В экспериментах на животных моделях показано, что альдостерон оказывает прямое стимулирующее влияние на кардиомиоциты, вызывает повышение продукции коллагена и фиброзные изменения в миокарде. Причем изменения в миокарде развиваются раньше, чем при эссенциальной АГ. Кроме того, при ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, что приводит к повышению конечного диастолического АД, дилатации левого предсердия и, в конечном счете, к сердечной недостаточности [5, 6, 8, 20, 31].

Другой механизм возникновения сердечно-сосудистых осложнений на фоне ПГА — развитие эндотелиальной дисфункции. Избыток альдостерона, длительная гипертензия приводят к изменению стенок сосудов: увеличивается отношение толщины меди к диаметру просвета сосудов, возрастает ригидность артерий. У пациентов с ПГА при инфузии ацетилхолина снижена эндотелийзависимая вазодилатация.

При раннем начале терапии ПГА блокаторами МКР (спиронолактон, эплеренон), своевременном удалении АПА отмечается уменьшение гипертрофических изменений миокарда, увеличивается степень вазодилатации, изменяется вариабельность сердечного ритма (снижается утреннее увеличение частоты сердечных сокращений), но диастолическая дисфункция миокарда может сохраняться, что, по-видимому, связано с развитием фиброза на фоне длительного избытка альдостерона в организме [43, 44].

Ряд экспериментальных работ подтверждает протективные кардиоваскулярные эффекты антагонистов альдостерона и у атеросклеротических животных моделей. L. Rajogopalan и соавт. [30] впервые показали, что эплеренон улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, уменьшает выработку свободных радикалов кислорода в сосудистой стенке и активность NADH-оксидазы у кроликов с гиперхолестеринемией (на фоне специфической диеты). В ряде других исследований на фоне введения эплеренона отмечалось снижение утолщения интимы, активности сосудистого воспаления, оксидативного стресса, уменьшение зон повреждения кардиомиоцитов и кардиального фиброза [29, 41, 42].

Гипертоническая нефропатия при ПГА имеет смешанный патогенез. Клинически дистрофия почечных канальцев (вследствие гипокалиемии и действия альдостерона) проявляется полиурией, полидипсией и никтурией, характерна также щелочная реакция мочи. Повышение уровня альдостерона сопровождается увеличением синтеза ингибитора-активатора плазминогена 1-го типа, избыток которого приводит к коагулопатии и появлению микротромбоза с последующим фиброзом почечных артериол. При изучении материалов интраоперационной биопсии почек патоморфологи отмечают развитие неспецифических изменений ткани почек, характерных для АГ (атеросклеротический нефросклероз), и специфических для ПГА (гипокалиемическая почка): межтубулярное воспаление с иммунным компонентом и склероз интерстиция. Необратимые изменения почек при ПГА являются одной из причин сохранения АГ после удаления АПА [5, 8, 19]. G. Rossi и соавт. [33] изучали лабораторные показатели поражения почек при ПГА по сравнению с эссенциальной АГ. Уровень экскреции альбумина и частота микроальбуминурии были значительно выше среди пациентов с ПГА, чем среди больных с эссенциальной АГ, а показатели клубочковой фильтрации, экскреции креатинина не различались. По данным других авторов, среди пациентов с ПГА значительно чаще выявлялось снижение клубочковой фильтрации.

Гиперальдостеронизм также часто сочетается с нарушениями углеводного обмена. Повышение уровня альдостерона приводит к гипергликемии, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ), снижению чувствительности рецепторов инсулина, в том числе и вследствие гипокалиемии. По статистике, нарушения углеводного обмена (НТГ и сахарный диабет (СД)) встречаются в 10–50% случаев при ПГА, показатели гликемии улучшаются после хирургического лечения при АПА. F. Fallo и соавт. [11] изучали распространенность метаболического синдрома среди пациентов с ПГА ($n = 85$) по сравне-

нию с больными эссенциальной АГ ($n = 381$). В исследовании итальянских ученых было показано, что уровень гликемии, распространенность метаболического синдрома и СД были выше в группе пациентов с ПГА. Среди компонентов метаболического синдрома преобладало повышение уровня триглицеридов, затем гипергликемия и, наконец, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности.

3. Диагностика ПГА

3.1. Лабораторная диагностика

При первичном обращении пациента с АГ важно выделять группу риска по ПГА. В нее входят больные (особенно молодого возраста) с АГ и гипокалиемией; пациенты с АГ, жалующиеся на мышечную слабость, парестезии, снижение функционального состояния почек, отмечающие случаи семейной АГ, а также АГ, рефрактерной к лечению.

Пациентам определяют альдостерон, АРП. Ограничения в интерпретации результатов связаны с тем, что определение АРП необходимо проводить в покое после ночного сна, забор крови осуществляют в специальную пробирку с антикоагулянтом, а материал сразу центрифугируют, а плазму замораживают и доставляют в лабораторию; все это осуществимо только при госпитализации пациента. Необходимо помнить, что в 30% случаев ПГА показатели альдостерона в покое могут не превышать нормативных значений, и ряд авторов рекомендуют проводить забор крови на альдостерон, АРП дважды: в покое и через 2 ч вертикального положения [1, 3, 4].

Отметим, что важно определить альдостерон и АРП на фоне отмены препаратов, влияющих на их

Влияние антигипертензивных препаратов на показатели альдостерона и ренина плазмы при ПГА

Препараты	Содержание		Эффект
	ренина	альдостерона	
Диуретики	Повышают	Повышают	Ложноотрицательный
β -Адреноблокаторы	Понижают	Минимальный	Ложноположительный
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	Повышают	Минимальный	Ложноотрицательный
α -Метил допа	Понижает	Минимальный	Ложноположительный
Клонидин	Снижает	Минимальный	Ложноположительный
иАПФ	Повышают	Повышают	Ложноотрицательный
Верапамил	Минимальное влияние	Минимальное влияние	Отсутствует
α -Блокаторы	Не влияют	Не влияют	"
Гидралазин	Минимальное влияние	Минимальное влияние	"
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Повышают	Неизвестно	Возможно, как у иАПФ
Ацетилсалициловая кислота	Понижает	—	—
Индометацин	Понижает	—	—
Лакрица	Понижает	—	—
Резерпин	Понижает	—	—

уровень (см. таблицу). Минимальные сроки отмены препаратов перед исследованием — 2 нед, спиронолактон пациенты не должны принимать 3 мес, а β -адреноблокаторы — 6 нед. На фоне отмены препаратов коррекцию АД можно проводить α -адреноблокаторами, верапамилом. При гипокалиемии надо сначала восполнить дефицит калия, на фоне которого синтез альдостерона снижается, а после этого повторно определить уровень гормона [24, 31, 37].

Необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний у пациентов, проходящих обследование по поводу ПГА. Повышение АРП доказано у пациентов со стенозом почечной артерии, паренхиматозными поражениями почек, сопровождающимися АГ, при рениноме, феохромоцитоме, отеках состояниях (цирроз, гепатит, нефропатия, сердечная недостаточность), гипокалиемических состояниях (синдром Бартера, нефропатия с потерей натрия или калия, алиментарные нарушения, протекающие с потерей электролитов). Понижение АРП наблюдается при эссенциальной низкорениновой АГ, синдроме Лидлла, у пациентов с одной почкой.

Помимо абсолютных значений альдостерона АРП, в настоящее время учитывается соотношение альдостерон/АРП [21, 22, 27]. В 1976 г. Р. Dunn, Е. Espiner впервые предложили рассчитывать соотношение альдостерон/АРП для скрининга на ПГА. Поскольку ПГА характеризуется повышением уровня альдостерона и снижением АРП, то резонно ожидать, что соотношение альдостерон/АРП у больных с ПГА будет выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ. В 1981 г. К. Hiramatsu [17] вновь предложил использовать этот показатель, как скрининг-тест на ПГА. Однако ряд исследователей относятся критично к возможностям диагностики ПГА, основываясь только на этом тесте, так как в ряде ситуаций возможен ложноположительный результат, например при низкорениновой АГ [15, 35, 39]. Для определения соотношения альдостерон/АРП предлагается производить забор крови на альдостерон и АРП у пациента утром натощак после 2 ч пребывания в вертикальном положении [1, 3, 4]. Но, как справедливо замечают в своей статье S. Tiu, C. Choi [39], нет четкого стандарта проведения этого исследования и оценки уровня соотношения альдостерон/АРП для диагностики ПГА: в части работ забор крови проводили после 30-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении, в других — после 15-минутного пребывания в положении сидя, в третьих — после 2 ч пребывания в вертикальном положении. Различие в методиках определяет разброс пороговых значений соотношения альдостерон/АРП (от 7,2 до 100,1 нг/дл/нг/мл/ч), которые разные авторы принимали как значимые для диагностики ПГА.

Для расчета соотношения альдостерон/АРП важно учитывать единицы измерения. Для перевода альдостерона из нг/дл в СИ-единицы (в пмоль/л) показатели в нг/дл умножают на 27,74, а для перевода показателей АРП из нг/мл/ч в нг/л/с показатели умножают на 0,2778. Если альдостерон определяется в пмоль/л, а АРП в нг/мл/ч, расчетный показатель альдостерон/АРП делят на 27,74. При измерении альдостерона в пг/мл, АРП в нг/мл/ч

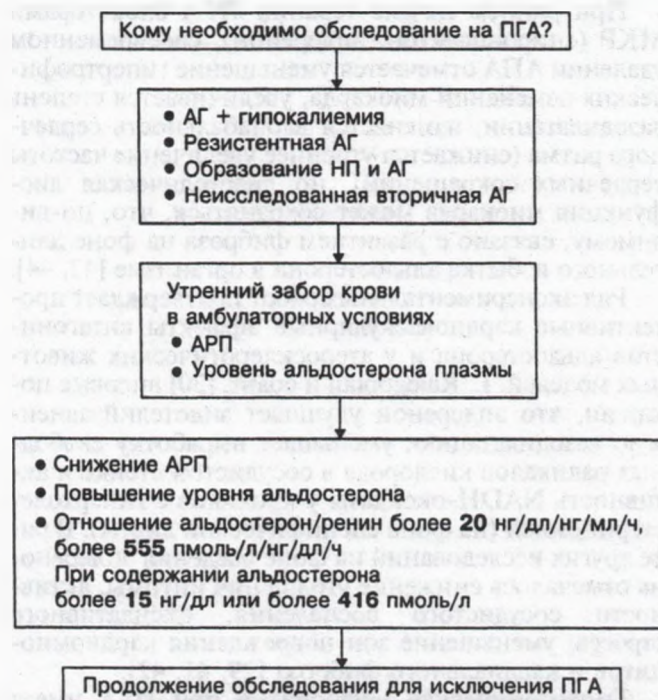


Рис. 3. Алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертензией для исключения ПГА [43].

Авторы предлагают у пациентов с подозрением на ПГА амбулаторно (предпочтительно в 8 ч утра) проводить забор крови на скрининговое определение альдостерона и АРП и рассчитать отношение альдостерон/АРП. Тест предлагается проводить без отмены гипотензивных препаратов (кроме спиронолактона) и маршевой пробы.

расчетный показатель альдостерон/АРП умножают на 0,1 [31]. Считается, что соотношение альдостерон/АРП более 30 (или от 20 до 50) для нг/дл/нг/мл/ч, более или 555 для пмоль/л/нг/дл/ч требует проведения дальнейших дифференциально-диагностических тестов для исключения ПГА [1, 4, 13, 21, 22, 43].

Поскольку забор крови на определение АРП должен проводиться по стандарту строго в покое, ряд авторов предлагает определять концентрацию ренина плазмы и рассчитывать соотношение альдостерон/ренин. Показатели ренина не зависят от уровня ангиотензиногена, изменения положения тела и др. N. Unger и соавт. [40] приводят данные собственного исследования, согласно которым пациентам с соотношением альдостерон/ренин более 62 нг/л/нг/л и уровнем альдостерона выше 200 нг/л должны проводить дальнейшие тесты для исключения ПГА.

Учитывая сложность и высокую стоимость стационарного обследования всех пациентов с АГ для исключения ПГА, W. Yong [43], например, предлагает следующий алгоритм скрининга больных на поликлиническом этапе (рис. 3). По мнению автора, задачей амбулаторного звена является выделение группы пациентов с комбинацией следующих данных для дальнейшего стационарного обследования: уровень альдостерона выше 400 пмоль/л или более 15 нг/дл, низкая АРП, отношение альдостерон/АРП более 20 нг/дл/нг/мл/ч и более 555 пмоль/л/нг/дл/ч. В статье В. Rainer [31] даны рекомендации проводить дальнейшее обследование для исключения ПГА, если в ходе амбулаторного скрининга соотношение альдостерон/АРП состав-

вило более 900 пмоль/л/нг/дл/ч, а уровень альдостерона при этом был выше 650 пмоль/л (без отмены гипотензивных препаратов).

Кроме исследования альдостерона, АРП и их отношения, определяют стероиды мочи и плазмы крови (18-гидроксикортикостерон, метаболиты кортизола: 18-оксокортизол и 18-гидроксикортизол), суточную экскрецию альдостерона и метаболиты альдостерона (тетрагидроальдостерона) в моче, однако эти методики пока не применяются в России [1, 3, 4, 6, 10].

Межнзологическая дифференциальная диагностика ПГА важна, так как определяет различные подходы к лечению этого заболевания. Лечение АПА оперативное, тогда как ИГА требует пожизненной консервативной терапии.

На первом этапе важно провести дифференциально-диагностические тесты между ПГА и эссенциальной низкорениновой АГ. Для этого осуществляют тесты с каптоприлом, изотоническим раствором NaCl, с фуросемидом, с 9-альфа фторкортизолом (кортинефф, флоринеф) [1, 4, 5, 9, 43]. Дифференциальную диагностику ИГА и АПА проводят по результатам маршевой пробы. В ходе маршевой пробы при АПА уровень альдостерона либо не изменяется или снижается, секреция ренина подавлена. Однако в 25% случаев происходит увеличение концентрации альдостерона. Эти заболевания были названы ангиотензинчувствительными формами АПА. При односторонней гиперплазии надпочечников реакция на маршевую пробу может быть, как при АПА: уровень альдостерона при ортостатической нагрузке не изменяется или снижается [1, 4, 5, 19, 31, 37, 43]. Для диагностики ГПГА проводят тест с дексаметазоном [1, 3, 4, 10, 25].

Скрининг на ГПГА рекомендуется пациентам с АГ в следующих случаях:

- при подтверждении диагноза ПГА без обнаружения альдостеронпродуцирующего образования;
- у молодых пациентов (особенно у детей) с низкой АРП;
- если у кровных родственников были инсульты вследствие гипертензии, особенно в возрасте до 30 лет;
- при наличии рефрактерной АГ (АГ 3-го класса, в лечении которой требуется применение диуретиков);
- если в семье уже есть родственники с диагнозом ГПГА.

Диагностика

Тест с дексаметазоном. Прием дексаметазона в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней нормализует уровень альдостерона (< 4 нг/дл в 8 ч утра на 3-и сутки).

Генетическое исследование. Выявление гена-химеры (возможно обращение в международный реестр больных с ГПГА, <http://www.brighamandwomens.org/gra>).

Суточный анализ мочи на 18-гидроксикортизол и 18-оксикортизол. Методика доступна в специализированных центрах. Увеличение показателей в 2 раза выше нормы или уровня 18-гидроксикортизола более 10 нмоль/л подтверждает диагноз.

Лечение

Глюкокортикоиды. Дексаметазон 0,125—0,25 мг/сут; преднизолон 2,5—5 мг/сут; доза ГКС — необходимая для нормализации АД.

Антагонисты МКР: эплеренон, спиронолактон.

Блокаторы натриевых каналов эпителия: амилорид, триамтерен.

Другие антигипертензивные средства. α -Адреноблокаторы или ингибиторы АПФ, как правило, малоэффективны из-за стойкого подавления при ГПГА ренин-ангиотензиновой системы. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов могут использоваться в дополнение к диуретикам.

3.2. Топическая диагностика при ПГА

Топическая диагностика при ПГА включает проведение ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), селективную ангиографию надпочечников. УЗИ надпочечников является высокочувствительным методом. Объемные образования выявляются в 86% случаев, в 76% — гиперплазия надпочечников. Чувствительность КТ при диагностике образований в надпочечниках составляет 70—80%. Новейшие методы КТ (спиральная, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией) все чаще используются в медицинской практике. Как правило, на КТ можно выявить АПА размером более 1 см в диаметре, хотя есть работы, в которых размеры диагностированных при КТ АПА составили 6 мм в диаметре [16, 28]. КТ и МРТ взаимно дополняют друг друга [6, 19]. Применение МРТ с контрастированием, как правило, показано для оценки распространенности злокачественного процесса. Как дополнительный метод визуализации надпочечников используют томографию с селенхолестерином, йодхолестерином [36].

"Золотым стандартом" дифференциальной диагностики ПГА остается селективный забор крови (СЗК) из центральных вен надпочечников и нижней полой вены с определением концентрации альдостерона и кортизола для выявления одно- или двусторонней гиперсекреции альдостерона (чувствительность метода достигает 90—93%). В ряде центров эта процедура является обязательной для пациентов, проходящих диагностику по поводу ПГА, и по ее результатам определяются показания к оперативному лечению. Одна из проблем в диагностике ПГА — выявление односторонней альдостеронпродуцирующей микроаденомы надпочечника, которая также подлежит хирургическому лечению. Эти изменения в надпочечнике нельзя выявить визуализирующими методами и фармакологическими пробами, а диагноз можно поставить только после проведения СЗК [28]. Критерием попадания в вены надпочечника является минимум двукратное повышение уровня кортизола по сравнению с его содержанием в нижней полой вене. Считается, что 10-кратное повышение уровня альдостерона характерно для одностороннего процесса. Так же предлагается рассчитывать соотношение альдостерон/кортизол для каждой пробы. На стороне АПА оно гораздо выше (минимум в 4—10 раз),

чем в крови, оттекающей от непораженного НП. 3-кратное увеличение соотношения альдостерон/кортизол с одной стороны не исключает диагноза АПА. Также для АПА характерно не только повышение соотношения альдостерон/кортизол на стороне опухоли, но и его снижение на противоположной стороне по отношению к показателям в нижней полой вене. Одна из модификаций теста — АКТГ-стимулированный СЗК из вен надпочечников (АКТГ-СЗК): позволяет точнее определить, в каком из надпочечников существует гиперсекреция альдостерона. Забор крови из вен надпочечников осуществляется до внутривенного введения 250 мг АКТГ (в локтевую вену) и через 30 мин после него. Считается, что катетеризация вен надпочечников проведена правильно, если уровень кортизола в вене надпочечников более 40 мкг/дл до введения АКТГ и более 200 мкг/дл через 30 мин после него. Гиперсекреция альдостерона диагностировалась, если его уровень в крови вен надпочечников был выше 250 нг/дл до введения АКТГ и более 1400 нг/дл через 30 мин после него [1, 4, 6, 16, 28]. Процедура СЗК из вен надпочечников довольно сложна технически: из-за малого размера правой надпочечниковой вены, ее успешная катетеризация зависит от квалификации специалиста. К осложнениям после проведения исследования относят внутринадпочечниковые гематомы, инфаркт надпочечника, тромбоз и перфорацию вен надпочечника.

4. Лечение ПГА

Лечение АПА или односторонней гиперплазии надпочечника хирургическое. Односторонняя адреналэктомия приводит к нормализации АД в 70—80% случаев и улучшает эффект гипотензивных препаратов после достижения нормокалемии. Сохранение АГ после хирургического лечения наблюдается при длительном существовании гиперальдостеронизма, развитии необратимых сосудистых осложнений и поражения почек на его фоне. Также не исключается наличие сопутствующей эссенциальной АГ или симптоматической АГ другой этиологии, особенно у пожилых пациентов. Говоря о прогнозе течения АГ после хирургического лечения, необходимо учитывать патоморфологические данные. Есть наблюдения, что гипертензия сохраняется чаще при светлоклеточных аденомах, чем при смешанно- или темноклеточных, при выявлении трансформации окружающей аденому ткани надпочечника (гиперплазия, макронодулярное строение; считается, что их развитие связано с вторичными изменениями надпочечника на фоне длительной гипертензии или с существованием ИГА) [3, 5, 18, 19, 43, 44]. Перед проведением оперативного лечения всем пациентам необходимо проводить коррекцию АГ и уровня калия крови. Препаратами выбора являются антагонисты альдостерона — спиронолактон, но в ряде случаев требуется комбинированная терапия. Лапароскопическая адреналэктомия — метод выбора при хирургическом лечении доброкачественной АПА. Ее использование позволяет удалить образование надпочечника с минимальной травматизацией окружаю-

щих тканей, сокращает время реабилитации после оперативного вмешательства, срок пребывания пациента в стационаре и период его нетрудоспособности. Допускается использование транс- и ретроперитонеального доступа [5, 18, 19, 34, 43, 44]. Из альтернативных методик изучается эффективность трансартериального введения спирта в надпочечник с аденомой. После оперативного лечения проводят контрольное определение содержания альдостерона в крови или в моче. В течение нескольких недель после операции рекомендуется диета с избытком соли, для предотвращения гиперкалиемии на фоне послеоперационного гипоальдостеронизма (вследствие хронического подавления системы ренин—ангиотензин).

Нормализация показателей АД происходит, как правило, в течение 1—3 мес после операции. При предполагаемой злокачественной природе заболевания показана лапаротомия. Если заболевание диагностировано на I или II стадии, радикальное иссечение опухоли и всех региональных метастазов повышает выживаемость пациентов. Необходим свободный доступ к надпочечнику (расширенный разрез в подреберье или торакоабдоминальный доступ). Однако после лечения пациенты требуют длительного динамического наблюдения. В случае невозможности проведения оперативного вмешательства при АПА (тяжелое соматическое состояние больного) проводят консервативную терапию блокаторами рецепторов альдостерона (спиронолактоном).

При ИГА показано консервативное лечение. По данным исследований последних лет, хирургическое удаление одного из гиперплазированных надпочечников не приводит к исчезновению АГ (эффект достигается в 15—18% случаев; как правило, требуется комбинированная терапия АГ). Однако, если по результатам СЗК из вен надпочечника доказана гиперпродукция альдостерона в одном из гиперплазированных надпочечников, таким пациентам рекомендуют хирургическое лечение. Обычно после исследования послеоперационного материала обнаруживается микроаденома надпочечника. Двусторонняя адреналэктомия при ИГА не показана, так как приводит к тяжелой инвалидизации пациентов, требуя пожизненной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [4—6, 19, 28, 43].

Консервативное лечение при ИГА вот уже 30 лет проводят препаратами спиронолактона (верошпирон в дозах от 50—100 до 400 мг/сут, средняя доза 150—200 мг) или амилорида (5—30 мг/сут) и триамтерена (до 300 мг/сут). Спиронолактон относится к калийсберегающим диуретикам, однако механизм его действия при ПГА связан с блокирующим действием на МКР. Благодаря блокаде МКР, расположенных на эндотелиоцитах сосудов и кардиомиоцитах, препарат препятствует развитию альдостерон-индуцированного фиброза миокарда.

Однако спиронолактон часто дает побочные эффекты, связанные в первую очередь с действием на другие виды стероидных рецепторов, прежде всего андрогенов и прогестерона: болезненная гинекомастия (в 10% случаев), снижение либидо у муж-

чин, вагинальные кровотечения у женщин, ulcerогенное действие.

Перспективным является использование при ПГА нового селективного ингибитора МКР — эплеренона, который разрешен к применению для лечения АГ с 2003 г. 9,11-Эпоксидная группа в эплереноне обуславливает его низкое сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов по сравнению со спиронолактоном. В мире уже накоплен опыт лечения эссенциальной гипертензии эплереноном (монотерапия или в сочетании с иАПФ). Препарат хорошо переносится. Однако на сегодняшний день нет данных об эффективности лечения эплереноном пациентов с ПГА по сравнению со спиронолактоном, хотя ожидается, что он может дать хорошие результаты с минимумом побочных эффектов. Обычная доза (для лечения АГ) 50 мг 1 или 2 раза в сутки, максимальная — 200 мг/сут [2, 3, 5, 19, 29, 41, 44].

Если монотерапия спиронолактоном неэффективна, для коррекции АГ при ИГА или подготовке к оперативному лечению пациентов с АПА требуется назначение гипотензивных препаратов других групп. На фоне комбинированной терапии дозу спиронолактона снижают, что минимизирует побочные эффекты. Используют комбинации с антагонистами кальция (нифедипин, амлодипин): снижение поступления кальция в клетки блокирует стимулирующее действие АТII на синтез альдостерона. В ряде случаев назначают комбинацию с иАПФ. Поскольку при ИГА, в отличие от АПА, сохраняется чувствительность к АТII, даже при низкой активности ренин-ангиотензиновой системы, учитывая большую плотность рецепторов АТII в ткани надпочечников, назначение иАПФ считается оправданным. У пациентов с ГПГА гипотензивный эффект достигается пожизненным назначением физиологических доз ГКС. Лечение проводят минимально эффективными дозами преднизолона (2,5—5 мг/сут), дексаметазона (0,125—0,25 мг/сут) или гидрокортизона (8—10 мг гидрокортизона на 1 м² площади поверхности тела в день). У детей гидрокортизон — препарат выбора для профилактики задержки роста. Цель терапии — нормализация АД, показателей калия, при этом показатели 18-оксикортизола, альдостерона или ренина не обязательно держать в пределах нормы, чтобы не вызвать развитие медикаментозного синдрома Кушинга. В лечении ГПГА применяют амилорид, триамтерен. Комбинировать препараты этих групп между собой не рекомендуется из-за возможности развития гиперкалиемии [4, 10].

В заключение хотелось бы отметить, что проблема ПГА связана прежде всего с трудностями междисциплинарной диагностики. Достижение консенсуса в оптимальной тактике диагностики и ведения пациентов с ПГА, применении различных методов лечения и диспансерного наблюдения при разных формах ПГА позволяет избежать ненужных оперативных вмешательств у пациентов и предотвращает развитие осложнений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиника и диагностика эндокринных нарушений: Учебно-метод. пособие / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пронин В. С. и др. — М., 2005. — С. 112—128.
2. Миушкина Л. О., Затеишкова А. А. // Кардиология. — 2000. — № 9. — С. 23—27.
3. Мухин Н. А., Кутырина С. В., Моисеев С. В. и др. // Клинические разборы. Внутренние болезни. — М., 2003. — С. 159—178.
4. Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 2. — С. 15—25.
5. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 1—11.
6. Bornstein S. R., Stratakis C. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 759—771.
7. Brilla C. G. et al. // Circ. Res. — 1990. — Vol. 67. — P. 1355—1364.
8. Brown N. J. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2005. — Vol. 14. — P. 235—241.
9. Castro O. L. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 935—938.
10. Dluhy R. G., Lifton R. P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4341—4344.
11. Fallo F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 454—459.
12. Fardella C. E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1863—1867.
13. Fogari R., Preti P. et al. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 111—117.
14. Gordon R. D. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315—318.
15. Hamlet S. M. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1985. — Vol. 12. — P. 249—252.
16. Harper R. et al. // Quart. J. Med. — 1999. — Vol. 92. — P. 643—650.
17. Hiramatsu K. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589—1593.
18. Kaplan N. M. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 863—869.
19. Mattsson C., Young W. F. Jr. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. — 2006. — Vol. 2, N 4. — P. 198—208.
20. Milliez P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 1243—1248.
21. Montori V. M. et al. // Mayo Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76. — P. 877—882.
22. Montori V. M., Young W. F. Jr. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 619—632.
23. Mosso L., Carvajal C. et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — N 8. — P. 161—165.
24. Mulatero P. et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 40. — P. 897—902.
25. Mulatero P. et al. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 663—670.
26. Nishika T., Saito J. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 103—104.
27. Oliveri O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4221—4226.
28. Omura M. et al. // Hypertens. Res. — 2006. — Vol. 29. — P. 883—889.
29. Pitt B. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1309—1321.
30. Rajagopalan H. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2212—2216.
31. Rayner B. // Cardiovasc. J. South Afr. — 2002. — Vol. 13. — P. 166—170.
32. Rocha R. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. 1802—1810.
33. Rossi G. P., Bernini G. et al. // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P. 232—238.
34. Rossi H. et al. // Am. Surg. — 2002. — Vol. 68. — P. 253—256.
35. Schwartz G. L., Turner S. T. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51. — P. 386—394.
36. Seccia T. M. et al. // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 149—159.
37. Seiler L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 329—337.
38. Takeda Y. et al. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 635—639.

39. Tiu S. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 72–78.
40. Unger N., Pitt C. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517–523.
41. Weinberger M. H. et al. // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15. — P. 709–716.

42. Yoshimoto T., Hirata Y. // Endocr. J. — 2007. — Vol. 4. — P. 1–16.
43. Young W. F. Jr. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 2208–2213.
44. Young W. F. Jr. // Growth Horm. IGF Res. — 2003. — Vol. 13. — Suppl. A. — P. 102–108.

Поступила 28.12.07

Пресс-релиз

ADVANCE

**КРУПНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА,
ДОКАЗАВШЕЕ РОЛЬ ИНТЕНСИВНОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА**

Результаты исследования ADVANCE выходят за пределы известных данных

Сан-Франциско, США, 6 июня 2008

Новые результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation) — крупнейшего в области сахарного диабета, представленные на конференции Американской ассоциации диабета (ADA — American Diabetes Association) и опубликованные в журнале "New England Journal of Medicine", показывают, что стратегия интенсивного лечения способна принести пользу миллионам пациентов с диабетом во всем мире. Интенсивный контроль гликемии (уровня глюкозы крови), основанный на применении гликлазида с модифицированным высвобождением (диабетона МВ 30 мг) и, при необходимости, других препаратов, защищает пациентов от развития серьезных диабетических осложнений. В частности, интенсивный режим лечения позволяет снизить риск развития нефропатии практически на 20%.

Сахарный диабет 2-го типа является одной из основных угроз здоровью населения во всем мире. В глобальном масштабе число пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составляет около 250 млн, причем, согласно прогнозам, к 2025 г. эта цифра возрастет до 380 млн человек.

Руководитель исследования ADVANCE, проф. Стивен Мак-Махон (Stephen MacMahon), являющийся генеральным директором Института международного здоровья в Австралии (George Institute for International Health), заявил: "Мир стоит перед лицом глобальной эпидемии диабета. Результаты исследования ADVANCE выходят за пределы известных данных, поскольку теперь у нас есть свидетельства того, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови (одного из маркеров эффективности контроля гликемии) до 6,5% является безопасным и эффективным подходом к уменьшению риска развития серъ-

езных осложнений диабета, в частности нефропатии — одного из наиболее опасных и инвалидизирующих последствий диабета, от которого умирает каждый пятый пациент с сахарным диабетом 2-го типа".

"Гипогликемия (чрезмерно низкий уровень глюкозы крови) редко наблюдалась в исследовании ADVANCE, хотя предполагалось, что она будет весьма частой среди пациентов, получающих интенсивное лечение", — отметила директор исследования доктор Анушка Патель (Anushka Patel) из Института Джорджа. — "Эти наблюдения укрепляют нашу уверенность в том, что интенсивное снижение уровня глюкозы крови при диабете является безопасным и должно занимать значимое место в профилактике серьезных осложнений".

"Кроме того, в отличие от недавно приостановленного исследования ACCORD, в исследовании ADVANCE не получено доказательств сколько-нибудь выраженного повышения риска смерти среди пациентов, получающих интенсивное лечение".

Исследование ADVANCE было задумано и спроектировано практическими врачами из Института международного здоровья Джорджа и включало группу независимых медицинских исследователей из 20 стран. В нем приняли участие 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали лечение и наблюдались на протяжении 5 лет. Целью исследования было снижение уровня HbA_{1c} до 6,5% или ниже. Интенсивное лечение включало применение у всех пациентов препарата сульфонилмочевины — гликлазида с модифицированным высвобождением (диабетона МВ 30 мг), а также, при необходимости, других препаратов для достижения указанного целевого уровня HbA_{1c}.