

УДК 616.1-452-008.61

**СЛУЧАЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,
ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИДИОПАТИЧЕСКИМ
ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ
НА ФОНЕ КРУПНОУЗЛОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Чернякова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Борщев Алексей Валерьевич
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Мерхи Алла Валерьевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Капцова Людмила Адольфовна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Иванчура Галина Сергеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

В статье описан случай возникновения у пациента артериальной гипертензии, обусловленной идиопатическим первичным гиперальдостеронизмом на фоне крупноузловой гиперплазии надпочечников.

Ключевые слова: АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ, ИДИОПАТИЧЕСКИЙ
ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

UDC 616.1-452-008.61

**A CASE OF ARTERIAL HYPERTENSION
CAUSED BY IDIOPATHIC PRIMARY
HYPERALDOSTERONISM ON
THE BACKGROUND OF LARIONODAL
ADRENAL HYPERPLASIA**

Chernyakova Natalia Serheevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Borshev Alexey Valerievich
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Merkhi Alla Valerievna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Kaptsova Ludmila Adolfovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Ivanchura Galina Serheevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

The article describes a case of arterial hypertension in a patient caused by idiopathic primary hyperaldosteronism against the background of macronodular hyperplasia of the adrenal glands.

Key words: ARTERIAL HYPERTENSION,
IDIOPATHIC PRIMARY
HYPERALDOSTERONISM

Среди общего числа больных с повышенным артериальным давлением (АД) пациенты со вторичными артериальными гипертензиями (АГ) составляют от 5 до 10 % [1]. Их выявление и лечение предусматривает применение врачом особого подхода.

С целью установления возможности вторичной (симптоматической) формы АГ проводят диагностические мероприятия, направленные на ее исключение, при наличии следующих признаков [2]:

- АГ 2-й степени у пациентов моложе 40 лет или любое повышение АД у детей;
- внезапное острое развитие АГ у пациентов с ранее документированной стойкой нормотонией;
- резистентная АГ;
- АГ 3-й степени или кризовое ее течение;
- признаки значительных изменений в органах-мишенях;
- клинические или лабораторные признаки, позволяющие подозревать эндокринные причины АГ или хроническую болезнь почек (ХБП);
- клинические симптомы синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Представляем клинический случай возникновения у пациента молодого возраста вторичной эндокринной АГ, обусловленной идиопатическим первичным гиперальдостеронизмом.

Больной Ю., 48 лет, поступил в кардиологический центр поликлиники СКАЛ на обследование и лечение 18.09.2020 с жалобами на повышение АД до 180/110 мм рт. ст. и головную боль.

Из анамнеза больного было выяснено, что повышение АД отмечал с 35 лет, к врачам не обращался, лекарственная терапия не проводилась. Пациент наблюдал ухудшение состояния в течение последнего года, участились случаи повышения АД. Назначение в поликлинике по месту

жительства периндоприла с амлодипином оказалось неэффективным. В дальнейшем пациент принимал комбинацию валсартана и лерканидипина, что также не привело к существенному снижению АД. Обратился к кардиологу для подбора лечения.

Из анамнеза жизни удалось установить, что больной никогда не курил. Из перенесенных заболеваний отмечал наличие мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита. За полгода до обращения к кардиологу пациент проходил обследование в урологическом отделении стационара по поводу мочекаменной болезни (конкремент правой почки, канализированный камень верхней трети левого мочеточника). В урологическом отделении 25.02.2020 было выполнено КТ почек, по результату случайно выявлена узловая гиперплазия медиальной ножки правого надпочечника диаметром 11 мм. Рекомендовано обследование у эндокринолога, однако больной к специалисту не обратился.

Наследственность по АГ не отягощена.

При объективном исследовании: рост – 171 см, масса тела – 79 кг, индекс Кетле – 20,1 кг/м². Сердечные тоны нормальной звучности, шумы отсутствуют. Пульс – 60 ударов в минуту, удовлетворительных качеств. АД на правой и левой руке – 180/110 мм рт. ст.

С учетом жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра пациенту поставлен предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь, I стадия, 3-я степень. Риск 3. Необходимо исключить вторичную артериальную гипертензию эндокринного генеза.

Проведены лабораторные и инструментальные обследования.

В общем анализе крови пациентов отклонений не выявлено. В общем анализе мочи – нейтральная реакция (рН 7,0), в мочевом осадке патологии не обнаружено. Из биохимических показателей необходимо отметить понижение уровня калия в сыворотке крови до 3,0 ммоль/л (норма 3,3–5,4 ммоль/л), несмотря на отсутствие в терапии диуретиков. У пациента

отмечали повышенный уровень общего холестерина (до 5,1 ммоль/л). Уровень креатинина составлял 82,1 мкмоль/л (по формуле СКД-ЕРІ расчетная скорость клубочковой фильтрации – 73,10 мл/мин/1,73 м², что соответствует II стадии ХБП). Остальные показатели биохимического анализа крови (глюкоза, мочевая кислота, АЛТ, АСТ) – в норме.

На ЭКГ существенных отклонений не выявлено, по результатам эхокардиографии обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка первого типа без признаков увеличения размеров сердца. На ультразвуковом сканировании брахиоцефальных артерий данных о наличии атеросклероза не получено.

Пациенту назначены антигипертензивные препараты (периндоприл – 10 мг/сут, амлодипин – 10 мг/сут, небиволол – 5 мг/сут). В связи с низким уровнем калия в крови больному назначен спиронолактон в суточной дозе 75 мг, что позволило через 3 нед терапии впервые за длительный период снизить АД и повысить уровень калия до 4,6 ммоль/л.

Предпринят диагностический поиск для исключения у пациента вторичной АГ. С учетом того, что на КТ ранее были выявлены морфологические изменения в правом надпочечнике, для исключения первичного гиперальдостеронизма (ПГА) как причины гипокалиемии и вторичной АГ больной направлен на консультацию к эндокринологу. Специалистом рекомендовано провести дополнительные лабораторные исследования.

Было выявлено, что уровень метанефринов, норметанефринов в норме, анализ слюны на кортизол – в норме, проба с 1 мг дексаметазона (уровень кортизола в сыворотке крови) отрицательная. В то же время на фоне нормализации содержания калия уровень альдостерона был значительно повышен до 303,05 пг/мл (норма 13,3–231,4 пг/мл для вертикального положения), уровень ренина в крови равнялся нулю (норма 3,84–42,3 пг/мл для вертикального положения).

Анализы крови на гормоны больной сдавал на фоне приема периндоприла – 10 мг/сут, амлодипина – 10 мг/сут, небиволола – 5 мг/сут, так как при назначении терапии доксазозином и верапамилом за две недели до сдачи анализа крови у пациента значительно повышалось АД, спиронолактон за 4 нед до сдачи анализов крови был отменен. При этом уровень АД вновь значительно повысился, а уровень калия снизился до границы нормы – 3,6 ммоль/л.

В динамике проведена КТ надпочечников. При первом обследовании были выявлены изменения в правом надпочечнике, и они являлись случайной находкой. КТ в динамике проводили целенаправленно для уточнения характера поражения надпочечников. Подтверждено наличие очагового образования медиальной ножки правого надпочечника прежних размеров, а также отмечено, что тело и ножки левого надпочечника деформированы участками булавовидного утолщения до 5 мм. По данным КТ было отмечено, что новообразования имели жировую плотность (от -5 до 15 Нс), что указывало на отсутствие онкологического риска.

Больной направлен на консультацию к хирургу-эндокринологу. На основании жалоб пациента на повышение АД, резистентное к терапии, предоставленных результатов лабораторных анализов (повышенный уровень альдостерона при неопределяемом низком уровне ренина, гипокалиемия, нейтральная реакция мочи), с учетом данных КТ (гиперплазия как правого, так и левого надпочечников без четко очерченных новообразований) поставлен окончательный клинический диагноз:

Вторичная артериальная гипертензия 3-й степени. Риск 3. Идиопатический первичный гиперальдостеронизм, новообразования правого и левого надпочечников (крупноузловая гиперплазия).

В связи с тем, что хирургическое лечение не показано вследствие двустороннего характера поражения надпочечников по типу

крупноузловой гиперплазии, после лабораторной верификации ПГА был возобновлен прием спиронолактона в дозе 50 мг/сут. На фоне терапии этим препаратом, периндоприлом – 10 мг/сут, амлодипином – 10 мг/сут, небивололом – 5 мг/сут удалось добиться стойкой нормализации АД и уровня калия.

При наблюдении пациента в динамике через год сохранялись нормальные показатели АД и уровня калия, по КТ надпочечников отрицательной динамики не наблюдалось, хорошая переносимость терапии спиронолактоном.

Обсуждение

Под вторичной эндокринной АГ, обусловленной первичным гиперальдостеронизмом (ПГА), понимают повышение АД вследствие избыточной выработки альдостерона.

Наиболее частые причины ПГА:

1. Двусторонняя надпочечниковая гиперплазия, или идиопатический гиперальдостеронизм (60 % случаев).
2. Альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника, или синдром Конна (30 % случаев).
3. Наследственные формы патологии надпочечников (5–10 % случаев).
4. В редких случаях могут быть выявлены односторонняя надпочечниковая гиперплазия, альдостеронпродуцирующая аденокарцинома либо синдром эктопической продукции альдостерона при раке щитовидной железы, опухоли яичников, кишечника и других опухолях с вненадпочечниковой локализацией.

Патогенез АГ при ПГА обусловлен свойствами альдостерона повышать реабсорбцию натрия в почечных канальцах за счет увеличения числа амилоридчувствительных натриевых каналов на апикальной

поверхности главных клеток собирательных трубочек. При этом происходит обмен трех ионов натрия на два иона калия и один ион водорода, что может привести к гипокалиемии и метаболическому алкалозу крови с ощелачиванием мочи [4].

Активная задержка натрия и пассивная задержка воды приводят к развитию гиперволемии и формированию АГ, а также происходит сенсбилизация сосудистой стенки к воздействию прессорных агентов. Несмотря на механизм обратной связи по супрессии ренина и ангиотензина отмечается стойкое повышение АД. Компенсаторный феномен «ускользания» от натриевой перегрузки выражен в задержке почками меньшего количества натрия и ограничении гиперволемии. Поэтому уровень калия в крови может быть нормальным (по современным представлениям этот симптом встречается в 9–37 % случаев), а периферические отеки при низкорениновых формах гиперальдостеронизма отсутствуют [5].

Нарушение электролитного и кислотно-щелочного баланса приводит к появлению трех клинических синдромов:

- стойкого повышения АД в виде тяжелой резистентной АГ, возможно, кризовое течение (облигатный синдром);
- нейромышечных симптомов (мышечная слабость, парестезии, судороги);
- почечных симптомов на фоне межуточного воспаления и склероза интерстиция вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза (полиурия, никтурия, гипоизостенурия, нейтральный или щелочной характер мочи, умеренная альбуминурия).

Заподозрить ПГА можно по следующим клиническим признакам: стойкое повышение АД в виде умеренной или тяжелой АГ, резистентной АГ (устойчивой к трем гипотензивным препаратам, включая диуретик), а также поддающаяся лечению АГ, предполагающая назначение четырех

или более гипотензивных препаратов. У пациентов этих групп рекомендовано проведение скрининговой диагностики ПГА [6].

В 2016 г. при сочетании спонтанной гипокалиемии, уровня ренина ниже референсного значения и плазменной концентрации альдостерона более 200 пг/мл диагноз ПГА считался установленным без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования.

Однако такие уровни альдостерона и ренина встречаются только в 2,5 % случаев ПГА. Кроме того, по современным представлениям гипокалиемия не является обязательным признаком ПГА.

В 2018 г. было предложено упростить алгоритм диагностического поиска. В качестве первичного теста диагностики на ПГА рекомендовано определение абсолютных значений альдостерона и ренина.

Положительным первичным тестом считаются значения альдостерона более 100 пг/мл (пороговое значение, не зависящее от референсных значений лаборатории) в сочетании со значением ренина ниже референсного значения лаборатории.

На этапе первичного диагностического теста пациент может принимать любые антигипертензивные препараты, в том числе антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). При гипокалиемии необходимо провести ее коррекцию до забора крови на соотношение уровня альдостерона и ренина, целевой уровень должен составлять 4,0 ммоль/л.

Если результат первичного теста сомнительный (уровень альдостерона больше пороговых значений, а ренина – низконормальный), показано его проведение повторно после коррекции гипотензивной терапии на фоне приема препаратов с минимальным влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При этом разрешен прием верапамила и доксazosина, остальные препараты противопоказаны. Блокаторы РААС, петлевые диуретики, дигидропиридиновые антагонисты

кальция, бета-блокаторы, метилдопа следует отменить за две недели, а прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов – за четыре недели до повторного теста, поскольку эти препараты повышают уровень ренина. При установлении гипокалиемии необходимо провести ее коррекцию.

Для определения уровня альдостерона, ренина и калия необходимо строгое выполнение условий забора крови: в утренние часы после пребывания пациента в вертикальном положении не менее двух часов, непосредственно перед забором крови ему необходимо сидеть в течение 5–15 мин. Процедуру взятия биологического материала осуществляют медленно шприцевым способом (вакутейнером нежелательно, так как на фоне гемолиза может повышаться уровень калия), избегая сжимания кулака. Забор крови выполняют не ранее, чем через 5 с после снятия жгута, сепарацию плазмы осуществляют не позднее 30 мин после процедуры взятия крови.

Если пациенту планируется хирургическое лечение ПГА или принимается решение о проведении подтверждающего теста больному с подозрением на двустороннюю гиперпродукцию альдостерона, при повторных первичных сомнительных тестах на ПГА проводятся тесты с физиологическим раствором, с натриевой нагрузкой, с флудрокортизоном. Однако нагрузочные натриевые тесты противопоказаны при тяжелых формах АГ, хронической болезни почек (ХБП), сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Тест с флудрокортизоном более безопасен, но достаточно трудоемок, поэтому проводится в условиях стационара.

При неоднократных сомнительных результатах первичного теста у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями решение принимается в пользу медикаментозной терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

В лечении ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона методом выбора является эндоскопическая адреналэктомия [6].

При двусторонней гиперпродукции альдостерона, а также высоком периоперационном риске или отказе пациента от операции в случае ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона рекомендовано длительное назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В качестве основного препарата используется спиронолактон, начальная доза – 12,5–25 мг однократно ежедневно. В случае недостаточного эффекта доза может быть постепенно увеличена до максимальной – 300 мг в день, обычно эффективной является доза 25–50 мг в день. Как правило, для достижения целевого уровня АД дополнительно назначают другие антигипертензивные препараты. Применение спиронолактона обеспечивает защиту органов от избытка минералокортикоидов, независимо от степени снижения АД. Благодаря блокаде минералокортикоидных рецепторов, расположенных на эндотелии сосудов и кардиомиоцитах, в почечных канальцах, препарат препятствует развитию альдостерон-индуцированного фиброза миокарда, прогрессированию ХБП.

Однако воздействие спиронолактона на другие виды стероидных рецепторов (андрогеновых и прогестероновых) обуславливает возникновение значительной доли дозозависимых побочных эффектов: болезненной гинекомастии (у 10 % пациентов), снижения либидо у мужчин, вагинального кровотечения, ulcerогенного действия.

Применение калийсберегающих диуретиков в небольших дозах (триамтерен, амилорид) позволяет уменьшить дозу спиронолактона с целью предотвращения развития побочных эффектов.

Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта, но его активность составляет около 60 % действия спиронолактона. Эплеренон назначают дважды в день (стартовая

доза – 25 мг), что обусловлено более коротким периодом полувыведения, по сравнению с спиронолактоном [6].

Приведенный клинический случай представляет интерес по ряду причин. Во-первых, у пациента наблюдали облигатный синдром высокой резистентной АГ, однако другие синдромы либо отсутствовали (не было признаков нейромышечного поражения), либо были слабо выражены (из почечных симптомов – нейтральная реакция мочи).

Клинический случай представляет достаточно редкое классическое сочетание диагностической лабораторной триады (повышенный уровень альдостерона, неопределяемый низкий уровень ренина и предшествующая спонтанная гипокалиемия). Такие высокие уровни альдостерона и низкие уровни ренина встречаются только в 2,5 % случаев ПГА. В сочетании с предшествующей спонтанной гипокалиемией диагноз ПГА в клиническом случае считался установленным без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования.

Особенность приведенного клинического случая заключается в том, что вследствие очень высокого АД первичный тест на наличие ПГА у больного проводился на фоне приема периндоприла, небиволола и амлодипина, которые не удалось отменить. Из препаратов, влияющих на РААС, удалось избежать только приема диуретиков, что допустимо согласно современному руководству.

С точки зрения диагностического поиска интересен момент определения уровня ренина и альдостерона у больного на фоне нормализации содержания калия. Первичный диагностический тест на фоне некомпенсированной гипокалиемии может привести к ложноотрицательным результатам.

По результатам первоначально проведенного КТ выявленное крупноузловое поражение правого надпочечника имитировало аденому. Только повторная прицельная КТ надпочечников и тщательный анализ

изображений позволили дополнительно выявить нодулярную гиперплазию левого надпочечника. Это исключило использование хирургической тактики, больному продолжено консервативное лечение с пожизненным применением небольших доз спиронолактона.

Заключение

Прогноз у больных с ПГА ухудшается за счет повышенной концентрации альдостерона, что оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосудистую стенку и интерстиций. Несмотря на то, что гипертрофия левого желудочка, артериолосклероз и фиброзные изменения в сердце и почках характерны для АГ любого генеза, показано, что увеличение массы левого желудочка, фибромускулярная дисплазия сосудов и прогрессирование ХБП при ПГА развиваются быстрее и достигают больших размеров. Доказано влияние снижения уровня альдостерона на эффективность контроля АД, уменьшение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Исследования показали, что ПГА встречается у 17–23 % пациентов с резистентной АГ, а у пациентов с АГ и обструктивными ночными апноэ ПГА встречается в 34 % случаев. Скрининг в группах пациентов с высокой вероятностью ПГА значительно повышает шансы на выявление этого заболевания.

Подтверждение диагноза первичного гиперальдостеронизма обеспечивает врачу уникальную возможность полностью излечить больного от АГ хирургическим методом в случае односторонней аденомы надпочечника или в результате двустороннего поражения надпочечников использовать эффективную специфическую терапию.

Список литературы

1. *Окороков А. Н.* Лечение болезней внутренних органов: практ. руководство. В 3-х т. Т. 3. Кн. 2. / *А. Н. Окороков.* – Минск: Выш. шк.; Витебск: Белмедкнига, 1997. – 480 с.
2. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / *Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода и др.* // Российский кардиологический журнал. – 2018; (12):131–42.
3. Артериальные гипертензии / *С. Б. Шустов, В. А. Яковлев, В. Л. Баранов, В. А. Карлов.* – СПб.: «Специальная литература», 1997. – 320 с.
4. Кардиология. Национальное руководство /под ред. *Е. В. Шляхто.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 816 с.
5. Дифференциальная диагностика болезней сердца / под ред. *А. Л. Сыркина.* – М.: ООО «МИА», 2017. – 352 с.
6. Первичный гиперальдостеронизм. Проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pga