

Информация для цитирования:

Каширина Е.П., Королева Ю.Б., Каширина Е.Ж., Хохлов К.С. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ: ДОЛГИЙ ПУТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) // Медицина в Кузбассе. 2023. №3. С. 66-69.

Каширина Е.П., Королева Ю.Б., Каширина Е.Ж., Хохлов К.С.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
г. Новокузнецк, Россия



ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ: ДОЛГИЙ ПУТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА), считавшийся редким заболеванием, по результатам исследований является причиной артериальной гипертензии (АГ) в 5-15 % случаев, что ставит его на первое место в структуре вторичных АГ. ПГА – тяжелое заболевание, поскольку высокие значения альдостерона, помимо его опосредованного влияния, оказывают прямое повреждающее действие на миокард, сосуды, почечный интерстиций. Своевременная постановка диагноза позволяет либо полностью излечить пациента от АГ, либо использовать эффективную терапию. Данное клиническое наблюдение подтверждает важность своевременной постановки диагноза, проведения хирургического лечения.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм; альдостерома; артериальная гипертензия; альдостерон; надпочечники

Kashirina E.P., Koroleva Yu.B., Kashirina E.Zh., Khokhlov K.S.

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education,
Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia

PRIMARY HYPERALDOSTERONISM: A LONG ROAD TO DIAGNOSTICS AND EFFECTIVE TREATMENT (CLINICAL CASE)

Primary hyperaldosteronism (PHA), which was considered a rare disease, according to the results of studies, is the cause of arterial hypertension (AH) in 5-15 % of cases, which puts it in the first place in the structure of secondary hypertension. PHA is a serious disease, since high values of aldosterone, in addition to its indirect effect, have a direct damaging effect on the myocardium, blood vessels, and renal interstitium. Timely diagnosis allows you to either completely cure the patient of hypertension, or use effective therapy. This clinical observation confirms the importance of timely diagnosis, surgical treatment.

Key words: primary hyperaldosteronism; aldosteroma; arterial hypertension; aldosterone; adrenal glands

В Российской Федерации специализированная помощь пациентам с ПГА, на который приходится 5-10 % случаев всех АГ, находится на низком уровне, что отчасти определяется недостаточным взаимодействием таких специалистов, как кардиологов, эндокринологов, нефрологов. ПГА на сегодняшний день является частой причиной вторичной АГ и увеличивает риск осложнений, связанных с поражением органов-мишеней: почек, миокарда, сосудов. В связи с этим, значимо увеличивается риск внезапной сердечной смертности у пациентов с ПГА [1, 2]. ПГА характеризуется высокой концентрацией альдостерона, которая является автономной от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке. Соответственно, повышение альдостерона является причиной снижения ренина плазмы, задержки натрия и ускоренного выделения калия, АГ и ряда сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Своевременная постановка диагноза позволяет либо полностью излечить пациента от АГ, либо использовать эффективную терапию.

Цель исследования – представить клинический случай пациентки с ПГА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагноз ПГА установлен в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, современными стандартами диагностики и лечения больных ПГА. Клиническое обследование было основано на анализе анамнестических данных, жалоб больного, его осмотре и физикальном обследовании. Проведены лабораторные исследования, включавшие общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, гормональные анализы: альдостерон, ренин, кортизол плазмы, метанефрины суточной мочи, выполненные методом ИФА, альдостерон-рениновое соотношение, функциональные пробы. Проведена компьютерная томография (КТ) надпочечников, СКТ органов брюшной полости. Плотность органов и тканей определяли в единицах Хаунсфилда (ЕдХ).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 46 лет, находилась в отделении эндокринологии с 7.04.21 г. по 27.04.21 г. При поступлении жалобы на слабость, утомляемость, головные боли в затылочной области, сухость во рту, периодически дрожь в теле, мышечные боли после длительной ходьбы.

Анамнез заболевания: впервые повышение АД зарегистрировано 7 лет назад (2014 г.) во время смены места жительства (переезд из Новокузнецка на Дальний восток). По назначению врачей принимала иАПФ + блокаторы кальциевых каналов (БКК), препараты и дозы менялись, АД нестабильно. В 2016 г. во Владивостоке проведено стационарное обследование, выписана с диагнозом: Первичный гиперальдостеронизм (ПГА), узелковая гиперплазия обоих надпочечников. Результаты обследования из выписки: альдостерон, ренин в норме; альдостерон-рениновое соотношение (АРС) = 7; уровень кальция плазмы 4,2 ммоль/л; проба с физиологическим раствором положительная; КТ надпочечников – на фоне узелковой гиперплазии обоих надпочечников выявлено образование правого надпочечника 17 × 11 × 12 мм. Рекомендовано к иАПФ, БКК добавить спиронолактон 200 мг/сутки без уточнения длительности приема и дозы.

Пациентка дополнительно к антигипертензивной терапии в течение года приняла 2 курса по месяцу спиронолактона в дозе 100 мг/сутки, при этом не отмечала улучшения самочувствия и нормализации АД, связывала это с плохой переносимостью приморского климата и в конце 2019 года поменяла место жительства на Новокузнецк. Смена климата не повлияла на самочувствие, головные боли, мышечная слабость, учащенное мочеиспускание в ночные часы, частые гипертонические кризы сохранялись. Обращалась амбулаторно к терапевту, кардиологу, терапия менялась (иАПФ на БРА, БКК, спиронолактон то назначали, то отменяли), АД не удерживалось. Из-за плохого самочувствия рассчиталась с работы. В январе 2021 г. перенесла COVID-19 в нетяжелой форме, АД после инфекции на короткое время стало контролируемым, последующие 2 месяца гипертензия неуправляемая, 2-3 раза в неделю вызов скорой помощи, «хождения» по медицинским центрам, замена и усиление терапии, ухудшение самочувствия.

В очередной гипертонический криз фельдшер скорой помощи рекомендовал обратиться к эндокринологу. Так пациентка попала в поле зрения узкого специалиста и госпитализирована в эндокринологическое отделение. Антигипертензивная терапия при поступлении: лозартан 100 мг, бисопролол 5 мг, кордипин ХЛ 40 мг, моксонидин 0,4 мг; АД на этой терапии 165/90-100 мм рт. ст.

Данные объективного обследования: Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, рост 165 см, вес 70 кг, частота сердечных сокращений 90 уд./мин, артериальное давление 160/100 мм рт. ст.,

число дыхательных движений 17 в 1 мин, температура тела в норме. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, чистые, тургор кожи сохранен. Видимые слизистые обычного цвета. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, мягкая, безболезненная, смещаемая, без узловых образований. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации мягкие, не спаяны с окружающими тканями. Костно-мышечная система без патологии. При аускультации: тоны сердца нормальные, шумов нет. Пульсация на периферических артериях сохранена. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Appetit снижен. Живот не увеличен в при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное. Почки не пальпируются. Половое развитие соответствует возрасту.

Результаты обследования: ОАК: Нб – 125 г/л; Нт – 36,5 % (норма 35-50); лейкоциты – $12,2 \times 10^9$; СОЭ – 3 мм/час; общий белок – 67,6 г/л (норма 64-85); глюкоза плазмы натощак – 5,0 ммоль/л; через 2 часа после нагрузки – 7,2 ммоль/л; креатинин крови – 70,0 мкмоль/л; СКФ – 89 мл/мин (СКД-ЕР1); K^+ плазмы 2,6 ммоль/л (норма 3,5-5,1), повторно 2,8 ммоль/л; Na^+ – 148 ммоль/л (норма 136-145). Общий анализ мочи: удельный вес 1002-1010; PH-7,5; мочевого осадок без особенностей. Суточный диурез 4000 мл; суточная протеинурия – 1,4 г (норма до 1,4).

Для получения достоверных показателей альдостерона и ренина проведена коррекция антигипертензивной терапии, оставлены препараты с минимальным влиянием на альдостерон и ренин – добавлен доксазозин 3 мг, продолжен кордипин.

Результаты гормонального обследования: альдостерон сидя – 360 пг/мл (норма 24-300); ренин – менее 0,5 мкМЕ/мл (норма 4,4-46,0); АРС – 720 (диагностическое значение при данных единицах измерения более 300). Метанефрины суточной мочи – 98 мкг/сутки (норма 25-312); ТТГ – 2,17 мкМЕ/мл (норма 0,27-4,2); св.Т4 – 18,9 пмоль/л (норма 12-22); кортизол плазмы утром – 759 нмоль/л (норма 67-726); ночной тест с 1 мг дексаметазона – 54,5 нмоль/л; пролактин 886 мкМЕ/мл (норма 67-726).

СКТ органов брюшной полости: в теле правого надпочечника гиподенсивное узловое образование с четкими ровными контурами, однородной структуры, размерами 20 × 12 × 19 мм, плотность (-1НУ), накапливающее контрастное вещество в венозную фазу до 34 НУ. Признаков инвазии образования в рядом лежащие органы и ткани не выявлено. Левый надпочечник не увеличен, обычной формы, структуры. По внутренним органам без особенностей. **Заключение:** Аденома правого надпочечника.

В связи с выявлением повышенного уровня альдостерона, резко сниженного ренина плазмы, высокого АРС в сочетании со спонтанной гипокалиеми-

ей и аденомой правого надпочечника решено не проводить дальнейшей подтверждающей диагностики, что соответствует клиническим рекомендациям.

Клинический диагноз: Альдостерома правого надпочечника (синдром Конна). Симптоматическая артериальная гипертензия 3 степени, кризовое течение. Синдром гипокалиемии, калийпеническая нефропатия.

Показано хирургическое лечение. Предоперационная подготовка включала нормализацию/стабилизацию АД, восполнение дефицита калия.

По завершении гормонального обследования продолжена 5-ти компонентная антигипертензивная терапия – спиронолактон, моксонидин, лозартан, бисопролол, амлодипин – увеличение дозы спиронолактона позволило отменить доксазозин. Достигнуто АД – 130/70-80 мм рт. ст.

Восполнение дефицита калия проводилось в три этапа: в/венное капельное введение повысило уровень калия плазмы до 2,8-3,0 ммоль/л; назначение аспаркама по 350 мг (в 1 таблетке 175 мг калия) 3 раза в день увеличило показатель до 3,8 ммоль/л; только увеличение дозы спиронолактона до 400 мг/сутки через 6 дней привело к нормализации калия плазмы – 4,6 ммоль/л.

Поступила в хирургическое отделение 17.05.2021 г. Лапароскопическая адреналэктомия справа выполнена 19.05.21 г., в 1-й послеоперационный день уровень калия, альдостерона в норме, ренин плазмы – 1,5 мкМЕ/мл (до операции – 0,5 мкМЕ/мл при норме 4,4-46,0). Спинолактон и инфузия калия отменены, антигипертензивная терапия сведена к минимуму.

Гистологический диагноз: адренкортикальная светлоклеточная аденома. 21.05.21 г. переведена на реабилитацию в эндокринологическое отделение. АД – 125-127/75-80 мм рт. ст., из антигипертензивных препаратов оставлен бисопролол 5 мг. Отклонений в показателях общего анализа крови, биохимических параметров не выявлено. Калий плазмы 4,6 ммоль/л. Самочувствие хорошее, жалоб нет. При выписке рекомендовано продолжить прием бисопролола 5 мг, самоконтроль АД, провести контроль альдостерона, ренина плазмы, электролитов через 2 месяца, вести здоровый образ жизни.

Амбулаторно при самоконтроле регистрировалось АД менее 110/70 мм рт. ст., сопровождающееся слабостью, вялостью, снизила дозу бисопролола до 2,5 мг в сутки (такая рекомендация была дана при выписке), АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст. Через полгода проведено обследование в рамках диспансеризации, включая рекомендованное при выписке определение альдостерона и ренина плазмы, отклонений в показателях не выявлено. Устроилась на работу по специальности, считает себя здоровым человеком.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики и возмож-

ности эффективного лечения вторичной АГ на фоне ПГА, в частности альдостеромы. Большую помощь практическим врачам в определении показаний для исключения ПГА оказывают отечественные рекомендации «Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему», где перечислены группы пациентов, у которых следует исключать ПГА: а) АГ средней и тяжелой степени – АД более 160-179/100-109 мм рт. ст.; б) АГ, резистентная к медикаментозной терапии; в) сочетание АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии; г) отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых церебро-васкулярных нарушений в возрасте до 40 лет; д) у пациентов АГ, имеющих прямых родственников с ПГА; е) сочетание АГ с инциденталомой надпочечника.

У нашей пациентки имело место наличие 4-х показаний для исключения ПГА, дополнительно женский пол и средний возраст (заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет). Первое обследование 2016 года подтвердило наличие ПГА, но не была ясна его этиология. Возраст пациентки и отсутствие подобного заболевания у членов семьи исключает наследственно обусловленный ПГА. Данные обследования: АРС, равное 7 (подтверждающим альдостерому является показатель более 12, возможно имело место несоблюдение условий исследования); по СКТ образование правого надпочечника 17 × 11 × 12 мм и узелковая гиперплазия обоих надпочечников – не позволяли дифференцировать альдостерому и двустороннюю мелко- или крупноузловую гиперплазию коры надпочечников, как причин ПГА, требующих разных методов лечения.

Эффективность обоснованно назначенной терапии спиронолактоном, к сожалению, не удалось оценить из-за недопонимания пациенткой рекомендаций по обследованию в динамике, по дозе и длительности приема препарата, хотя и курсовой прием в течение года позволял стабилизировать АД. Отсутствие динамического наблюдения и лабораторного контроля на протяжении 3-х лет (смена места жительства, стрессы) привели к разворачиванию типичной клинической картины ПГА с формированием стойкой резистентной АГ, гипокалиемии, калийпенической нефропатии, проявляющейся полиурией, никтурией и протеинурией.

Данные анамнеза заболевания с 2016 года, клиническая картина, гормональные и биохимические показатели, данные СКТ органов брюшной полости, проведенные в эндокринологическом отделении, подтвердили наличие аденомы правого надпочечника – альдостеромы. За 5 лет болезни отмечено увеличение размеров узлового образования в теле правого надпочечника с 17 × 11 × 12 мм до 20 × 12 × 19 мм, что и подтверждает развитие классической клинической картины альдостеромы. Отсутствие узелковой гиперплазии обоих надпочечников при повторном обследовании прояснило ситуацию с диагнозом и поставило оперативное лечение основным методом [4-7].

Предоперационная подготовка, включающая стабилизацию АД и восполнение дефицита калия, во многом определяет результат оперативного лечения. В нашем наблюдении 5-ти компонентная антигипертензивная терапия стабилизировала уровень АД без достижения целевых показателей, но и без гипертонических кризов. Восполнение дефицита калия проводилось поэтапно с в/венного введения препаратов калия, добавлением пероральных форм, подключением и увеличением суточной дозы спиронолактона. При этом положительный эффект обеспечил только спиронолактон, оказывающий патогенетическое воздействие при гиперальдостеронизме: блокируя рецепторы альдостерона на уровне дистальных отделов нефрона, спиронолактон увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия из организма. Поэтому даже курсовое назначение верошпирана, являющегося калийсберегающим диуретиком, в

первый год лечения АД препятствовало прогрессированию гипокалиемии и развитию специфических для нее клинических проявлений.

ВЫВОДЫ

ПГА – мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке кардиологии, эндокринологии и терапии. В силу своей распространенности и агрессивности требует особой настороженности от врачей, в первую очередь, терапевтов и кардиологов, ведь именно к ним пациент обращается за помощью.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, Yukina MYu, Molashenko NV, Troshina EA. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. Based on the materials of the Draft Clinical Guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism. *Consilium Medicum*. 2017; 19(4): 75-85. Russian (Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма //Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 4. С. 75-85.)
2. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1243-1248. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
3. Rogal EYu, Beltsevich DG, Fadeev VV, Molashenko NV, Melnichenko GA. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Problems of endocrinology*. 2010; 56(2): 4752. Russian (Рогаль Е.Ю., Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В., Молашенко Н.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма //Проблемы эндокринологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 4752.
4. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel Y, Vaughan ED Jr, Sos TA, Atlas SA, et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 877-885. doi: 10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00010
5. Harris DA, Au-Yong I, Basnyat PS, Sadler GP, Wheeler MH. Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29: 467-474. doi: 10.1016/s0748-7983(03)00051-9
6. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 896-902. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02969-2
7. Young WF. Jr. Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003; 144: 2208-2213. doi: 10.1210/en.2003-0279

Сведения об авторах:

КАШИРИНА Евгения Петровна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: kashirina_granda@mail.ru

КОРОЛЕВА Юлия Борисовна, зав. отделением эндокринологии, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: koroleva-7272@list.ru

КАШИРИНА Елена Жоржевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: lenageorge@mail.ru

ХОХЛОВ Константин Сергеевич, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: dochks1973@yandex.ru

Information about authors:

KASHIRINA Evgenia Petrovna, candidate of medical sciences, docent of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: kashirina_granda@mail.ru

KOROLEVA Yulia Borisovna, head of the department of endocrinology, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: koroleva-7272@list.ru

KASHIRINA Elena Zhorzhevna, candidate of medical sciences, docent of the department of endocrinology and diabetology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: lenageorge@mail.ru

KHOLOV Konstantin Sergeevich, candidate of medical sciences, head of the surgical department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: dochks1973@yandex.ru

Корреспонденцию адресовать: КАШИРИНА Елена Жоржевна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: lenageorge@mail.ru