

В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм

Оксана Васильевна Цыганкова^{1,2}, Татьяна Ивановна Батлук^{1*}, Людмила Дмитриевна Латынцева¹, Елена Викторовна Ахмерова³, Надир Мигдатович Ахмеджанов⁴

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет
Россия, 630091, Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

³ Городская клиническая поликлиника №16 (Новосибирск)
Россия, 630078, Новосибирск, ул. 1-й пер. Пархоменко, 32

⁴ Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Первичный гиперальдостеронизм – функциональная автономность источника повышенной продукции альдостерона (полная или частичная) по отношению к ренин-ангиотензиновой системе. Несмотря на малую настороженность врачей первичного звена в его выявлении, повышенная продукция альдостерона корой надпочечников является наиболее распространенной формой вторичной артериальной гипертензии (АГ). Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от правильного выбора скринингового (альдостерон/рениновое соотношение) и уточняющих диагностических методов, проведение которых, согласно российским и международным рекомендациям, в соответствующих группах риска четко алгоритмизировано. Приведенный клинический случай содержит описание неоправданно пролонгированных этапов диагностического поиска у пациентки молодого возраста с наличием рефрактерной АГ на фоне образования правого надпочечника, клиническими (судороги, слабость) и лабораторными признаками гипокалиемии, что, казалось бы, делает диагноз гиперальдостеронизма очевидным, а хирургическую тактику абсолютно оправданной. Несмотря на это, окончательная верификация заболевания, подтвержденная проведением теста с физиологическим раствором, была осуществлена через 13 лет от дебюта АГ и спустя 10 лет от первичной визуализации аденомы надпочечника.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, аденома надпочечника, клинический случай.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., Ахмерова Е.В., Ахмеджанов Н.М. В «лабиринте» рефрактерной артериальной гипертензии. Фокус на первичный гиперальдостеронизм. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-19

In the Refractory Hypertension "Labyrinth". Focus on Primary Hyperaldosteronism

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Tatiana I. Batluk^{1*}, Lyudmila D. Latyntseva¹, Elena V. Akhmerova³, Nadir M. Akhmedzhanov⁴

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science
B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

² Novosibirsk State Medical University. Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091 Russia

³ City Clinical Polyclinic №16. Parhomenko pervyj per. 32 Novosibirsk, 630078 Russia

⁴ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Primary hyperaldosteronism is an existence of a functional autonomous source with increased aldosterone production (full or partial) in relation to the renin-angiotensin system. Increased production of aldosterone by the adrenal cortex is the most common form of a secondary hypertension despite the low attention of internists to the problem. The success of a treatment and a prognosis of these patients depend on correct choice of screening (aldosterone/renin ratio) and clarifying diagnostic methods. There are clear algorithms for conducting these tests in accordance with Russian and International recommendations in the respective groups of patients. The purpose of this case report is to demonstrate the long way to diagnosis of primary hyperaldosteronism in a young patient with refractory hypertension, right adrenal adenoma, and clinical (convulsions, weakness) and laboratory signs of hypokalemia. It should not only have made the diagnosis easy, but it could have also absolutely justified the surgical tactics. Unfortunately, the final verification of the disease by carrying out a saline test was accomplished 13 years after the debut of hypertension and 10 years after the primary visualization of the adrenal adenoma.

Keywords: refractory hypertension, primary hyperaldosteronism, adrenal adenoma, clinical case.

For citation: Tsygankova O.V., Batluk T.I., Latyntseva L.D., Akhmerova E.V., Akhmedzhanov N.M. In the Refractory Hypertension "Labyrinth". Focus on Primary Hyperaldosteronism. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):557-563. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-19

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): novagirl@mail.ru

Received/Поступила: 13.11.2019

Accepted/Принята в печать: 13.02.2020

Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является одной из наиболее распространенных форм вторичной гипертензии. В структуре артериальной гипертензии на долю ПГА приходится 5-15% случаев [1], хотя до недавнего времени ошибочно считалось, что это достаточно редкое заболевание. Также в последние годы изменилось представление о лабораторной симптоматике, поскольку гипокалиемия уже не служит опорным диагностическим критерием, выявляясь только у 9-37% пациентов [2-4]. На сегодняшний день, несмотря на доступность скрининга, выявляемость и, соответственно, назначение специфических подходов к терапии ПГА остаются разочаровывающе низкими [5]. Отдельно хотелось бы подчеркнуть недостаточное информирование медицинского сообщества о проблеме ПГА [6].

Наиболее распространенными причинами этого заболевания являются альдостерон-продуцирующая аденома (30%) и двусторонняя идиопатическая гиперплазия коры надпочечников (60%). Намного реже как причина встречается первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников (2%), альдостерон-продуцирующая аденокарцинома (<1%), семейный гиперальдостеронизм (<1%) [6].

Важным клиническим аргументом для более тщательного выявления и адекватного лечения ПГА, несомненно, является увеличение риска осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней: миокарда, почек, сосудов [7,8]. В мета-анализе 31 исследования, включающем 3838 пациентов с ПГА и 9284 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), сравнивалась роль этих заболеваний в развитии сердечно-сосудистых событий [8]. Было отмечено значимое ухудшение кардиоваскулярного прогноза в группе пациентов с ПГА (ишемический инсульт, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность). В свете мировых данных о пандемическом распространении сахарного диабета 2 типа, в том числе, у пациентов с АГ, особую актуальность имеет дополнительное неблагоприятное влияние повышенного уровня альдостерона на развитие нарушений углеводного обмена [4,7,8].

Молекулярные и генетические причины возникновения ПГА

Современные высокие достижения в области секвенирования генов и иммуногистохимии продвинули понимание патогенеза ПГА, что позволяет изучать молекулярные и генетические причины его возникновения. Несмотря на редкую встречаемость, известно 4 типа семейного гиперальдостеронизма. Тип I вызван химерным геном, который содержит промотор гена 11 β -гидроксилазы (*CYP11B1*), слитый с кодирующей

областью гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Тип II – генетическая составляющая остается неизвестной, является своего рода диагнозом исключения. Тип III тип вызван гетерозиготной мутацией зародышевой линии в гене *KCNJ5*. Тип IV тип связан мутацией зародышевой линии в гене *CACNA1H* [9].

При семейном гиперальдостеронизме I типа альдостерон начинает аномально синтезироваться в пучковой, а не в клубочковой зоне коры надпочечников, причем, его синтез регулируется адренокортикотропным гормоном, чем и обоснована возможность супрессии продукции альдостерона при длительной терапии глюкокортикоидами. В этой связи у пациентов с подтвержденным диагнозом низкорениновых форм ПГА с дебютом заболевания в возрасте до 20 лет, а также у пациентов с низкорениновым ПГА и семейным анамнезом этих же форм ПГА или перенесенного инсульта в возрасте до 40 лет необходимо проведение генетического тестирования и назначение дексаметазона при выявлении I типа семейного гиперальдостеронизма [10].

Помимо семейных форм ПГА, выявляются и спорадические соматические мутации. Так, в исследовании 15 случаев идиопатического гиперальдостеронизма выявлено, что первопричиной может быть не только визуализируемая гиперплазия альдостерон-продуцирующих клеток, но и расширение их кластера, не определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), несущее соматические альдостерон-ассоциированные мутации. Высокая распространенность мутаций в кальциевом канале L-типа *CACNA1D* обеспечивает наличие потенциальной действующей терапевтической мишени, что, возможно, дополнит в будущем стратегию блокады рецепции минералокортикоидов и позволит ингибировать перепроизводство альдостерона у некоторых пациентов [11].

Патогенез ПГА

В основе патогенеза ПГА лежит значительно повышенный уровень альдостерона, существующий относительно автономно от натриевой нагрузки и основных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы, к которым относятся симпатическую нервную систему, уровни простагландинов, простаглицлинов, гистамина и других биологически активных веществ. Формирующаяся на фоне гиперальдостеронизма гипокалиемия, в свою очередь, ассоциирована с повышенной экскрецией калия, супрессией плазменного ренина, гипернатриемией, что приводит к повышению цифр артериального давления (АД) [2]. Также немаловажным следствием высокой концентрации альдостерона плазмы является повышение процессов фиброобразования (усиление синтеза коллагена фибробластами) как в миокарде,

так и в других органах, формирование периваскулярного фиброза средних и мелких артерий [12, 13]. Однако M.A. Grytaas и соавт. сообщают об отсутствии картины фибротических изменений миокарда при проведении МРТ с динамическим контрастным усилением и МРТ с T1-картированием, указывая, что МРТ (T1-картирование) является основным методом для оценки состояния тканей миокарда как неинвазивная альтернатива биопсии миокарда и гистохимического анализа [14].

В рекомендациях международного эндокринологического общества 2016 г. [2] указаны группы пациентов, которым необходимо проведение первичного скрининга:

- 1) с устойчивым АД > 150/100 мм рт.ст., выявленном трижды в разные дни;
- 2) при АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.), устойчивой к трехкомпонентной антигипертензивной терапии (включая мочегонный препарат) или контролируемое АД < 140/90 мм рт.ст. четырьмя и более антигипертензивными лекарственными средствами;
- 3) при АГ с гипокалиемией, включая гипокалиемию на фоне приема мочегонных средств;
- 4) при АГ и инциденталоме надпочечников;
- 5) при АГ и апноэ во сне;
- 6) при АГ и ранним началом АГ и инсультом в семейном анамнезе;
- 7) при АГ и наличием ПГА у родственников 1-й степени родства.

Обструктивное апноэ во сне и ПГА

Дополнительного внимания в плане рисков развития ПГА, по мнению международных экспертов, требует группа пациентов с ночным апноэ. У 50-56% пациентов, имеющих обструктивное апноэ во сне (СОАС), регистрируется повышенное АД и, напротив, 30-40% с АГ имеют СОАС [15, 16]. При обследовании 114 пациентов с резистентной АГ было обнаружено, что у лиц с высоким риском развития СОАС экскреция альдостерона с мочой, оцененная в ходе 24-часовой пробы, значимо превышала аналогичный показатель группы с низким риском развития СОАС, к тому же в первой группе в два раза чаще диагностировался ПГА [17]. Положительная корреляция между плазменным уровнем альдостерона, его 24-часовой экскрецией с мочой и индексом апноэ/гипопноэ выявлена лишь у пациентов с гиперальдостеронизмом. Нормальный/низкий уровень альдостерона и индекс апноэ/гипопноэ, как правило, не были связаны друг с другом, что указывало на альдостерон-ассоциированное увеличение степени тяжести СОАС [18]. В другом исследовании из 325 обследованных пациентов с впервые выявленной АГ у 53 человек (16,3%) диагностирован СОАС, а у 18 из них – ПГА [19].

Низкорениновая формы АГ и ПГА

Особый клинический интерес представляет низкорениновая форма АГ, сопровождающаяся повышением альдостерон/ренинового соотношения за счет низкого уровня ренина при нормальных концентрациях альдостерона, что по формальным признакам не может быть расценено как лабораторный маркер ПГА. Однако рядом авторов такая разновидность АГ рассматривается как ранняя фаза эволюции этого заболевания, где увеличение продукции альдостерона подавляет синтез ренина, в связи с чем все пациенты с повышенным альдостерон/рениновым соотношением должны проходить дополнительное обследование у эндокринолога (наиболее часто – тест с физиологическим раствором) для исключения гиперпродукции альдостерона в надпочечниках [20]. В то же время низкий уровень ренина плазмы у пожилых также может быть обусловлен возрастным изменением патогенеза АГ – уменьшением роли ренина и ангиотензина с преобладанием значимости объем-зависимых механизмов в повышении АД [21]. Причинами низкорениновой формы АГ могут становиться и мутации различных генов. Эти заболевания могут выступать «масками» ПГА, проявлялась АГ, гипокалиемией наряду со сниженным содержанием ренина и альдостерона в крови. Так, например, синдром Лиддла – мутации генов *SCNN1A*, *SCNN1B* и *SCNN1G*, кодирующих альфа-, бета- и гамма- субъединицы эпителиального натриевого канала *EnaC*, синдром недостаточности фермента 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы второго типа, синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм II типа) и мутация минералокортикоидного рецептора, активирующая его функцию [22].

Выявление групп риска ПГА

Для врача первичного звена важным является выявление среди пациентов с АГ групп риска ПГА и направление пациентов на скрининговое обследование – определение альдостерон-ренинового соотношения [23, 24]. Во избежание получения недостоверных результатов необходимо четкое выполнение требований преаналитического этапа [2, 25]. Определение альдостерон-ренинового соотношения производится в утренние часы, после пребывания в вертикальном положении не более 2 ч (до 10 ч утра), перед забором крови пациент должен сидеть (лежать) в течение 5-15 мин. До выполнения теста нельзя придерживаться бессолевой диеты (в течение 2-3 дней), необходима коррекция гипокалиемии. Главным условием исследования является отмена на 4 недели препаратов, значительно влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, другие диуретики и продукты из корня лакрицы (солодки) [26].

На финальном этапе диагностики для уточнения одностороннего или двустороннего характера секреции альдостерона в качестве «золотого стандарта» у больных с ПГА используется метод сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен, который, в отличие от визуализирующих методов, обладает достаточной чувствительностью (95%) и специфичностью (100%) [27,28]. Однако это исследование не рекомендуется пациентам молодого возраста с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА и односторонней аденомой надпочечников по данным компьютерной томографии [2,23]. Следует помнить, что метод сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен является инвазивным сложным диагностическим методом и проводится только в крупных федеральных центрах.

Клинический случай

Ниже представлен клинический случай ПГА у пациентки с рефрактерной АГ, нормокалиемией и отсутствием биохимических отклонений на ранних этапах наблюдения, что затруднило своевременную постановку диагноза.

Пациентка Д., 44 года, поступила в клинику НИИ терапии и профилактической медицины СО РАН г. Новосибирска в ноябре 2018 г. с жалобами на нестабильность АД, беспокойство и сердцебиение во время его повышения, эпизоды головокружения, слабость, ночные судороги в икроножных мышцах. Отмечала также отечность обеих голеней, которая не зависела от времени суток и не уменьшалась во время ночного сна.

Гипертонический анамнез с 2005 г., с максимальным подъемом АД до 245/170 мм рт.ст. На момент осмотра пациентка постоянно принимала кандесартан 32 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, гидрохлоротиазид 25 мг/сут, доксазозин 6 мг/сут, на фоне чего АД было в пределах 160-180/110-120 мм рт.ст. От терапии антагонистами кальция категорически отказывалась в связи с развитием выраженных отеков нижних конечностей. По данным амбулаторной карты 2-3 раза/мес переносила симпато-адреналовые кризы, сопровождавшиеся головными болями, сердцебиением, ощущением внутренней дрожи, онемением и парестезиями в конечностях. Обращал на себя внимание плохой эффект от стандартной купирующей гипотензивной терапии – снижение АД через 2 ч после криза не более чем на 30%.

В 2008 г. верифицировано образование правого надпочечника 24×17×17 мм, данные радиологической семиотики не свидетельствовали о его злокачественном характере. В рамках диагностического поиска, несмотря на необходимость первичного

исключения гиперальдостеронизма как наиболее частой причины АГ у пациентов с инциденталомии надпочечника, дважды (в 2010 и 2014 гг.) назначалось гормональное обследование на предмет феохромоцитомы – уровни метанефрина/норметанефрина в суточной моче находились в пределах референсного диапазона. Исключение гиперкортицизма в рамках стандартного протокола обследования пациента с обриванием надпочечника также не проводилось [26].

Уже в 2013 году альдостерон/рениновое соотношение составило 184 пг/мкМЕд (референс <12), альдостерон 454,5 пг/мл (референс 25,2-392), ренин (прямой метод) 2,5 мкМЕд/мл (референс 4,4-46,1), определенные в положении сидя. В апреле 2017 г. альдостерон/рениновое соотношение было 300 пг/мкМЕд, альдостерон 567 пг/мл, ренин (прямой метод) 1,9 мкМЕд/мл, определенные в положении сидя. Это вкупе со стойко низконормальным уровнем калия, высококонормальной концентрацией натрия, клинической симптоматикой (сердцебиение, слабость, судороги, рефрактерное течение АГ, отеки) должно было инициировать врачей к проведению диагностических тестов, подтверждающих диагноз ПГА (тест с физиологическим раствором, каптоприлом, флудрокортизоном, пероральной натриевой нагрузкой). Однако углубленное обследование в последующем не проводилось, рекомендованную эндокринологами и кардиологами терапию верошпироном как препаратом для лечения рефрактерной АГ пациентка на регулярной основе не принимала.

Несмотря на неполное обследование на предмет наличия и уровня гормональной активности аденомы надпочечника, в 2014 г. пациентка была проконсультирована хирургом – оперативное лечение не было рекомендовано. В последующем частота МСКТ-исследования с контрастированием составила 1 раз в 2 года. Последняя визуализация проведена в апреле 2018 г. (рис. 1 и 2). В динамике за 4 года размеры образования практически не претерпели какой-либо динамики.

При проведении МРТ головного мозга в 2008 г. патологии не выявлено. Из сопутствующих нозологий: аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузная форма, зоб 0 ст. Первичный субклинический гипотиреоз (принимает левотироксин натрия 50 мкг/сут; тиреотропный гормон от ноября 2017 г. 3,8 мМЕ/мл. Атеросклеротическая бляшка в устье правой внутренней сонной артерии с незначительным стенозом (NASCET). С контрацептивной целью в течение 3 лет принимает комбинированный препарат этинилэстрадиола и дроспиренона. Имеет двоих здоровых детей. Оперативных вмешательств, переломов не было.

При осмотре: состояние удовлетворительное, умеренный диффузный гипергидроз, бледно-розовые стрии на боковых поверхностях живота. Распределе-

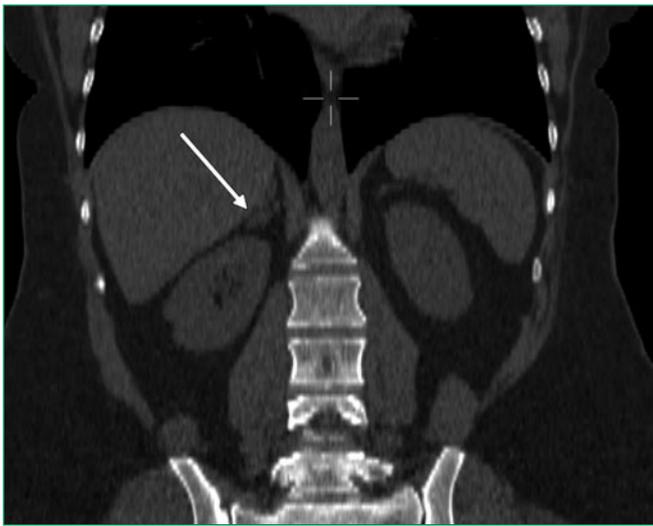


Figure 1. Multispiral computed tomography of the retroperitoneal space with intravenous contrast enhancement in patient D., 44 years old (coronal projection). The arrow indicates the formation of the right adrenal gland

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным усилением пациентки Д., 44 года (корональная проекция). Стрелкой обозначено образование правого надпочечника

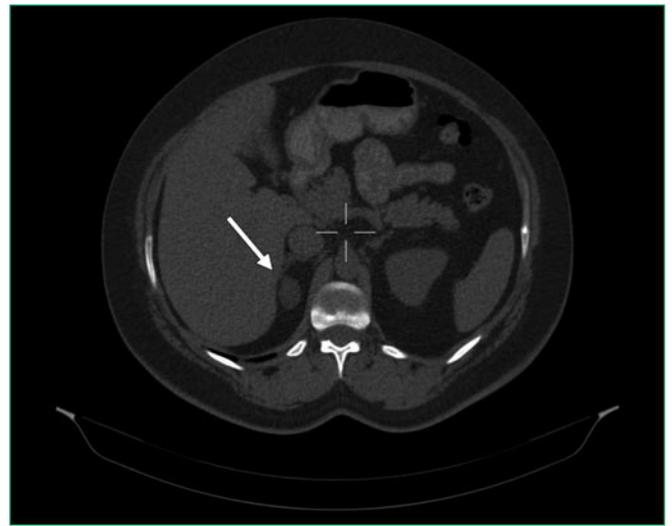


Figure 2. Multispiral computed tomography of the retroperitoneal region with contrast enhancement in patient D., 44 years old (axial projection). The arrow indicates the formation of the right adrenal gland

Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным усилением пациентки Д., 44 года (аксиальная проекция). Стрелкой обозначено образование правого надпочечника

ние жировой ткани равномерное, индекс массы тела 40,12 кг/м². ЧСС 63/мин, АД 160/102 мм рт.ст. Легкие и сердце аускультативно – без особенностей. Отечность стоп и нижней трети голени с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сатурация O₂ в покое – 97%. Ночной храп отрицает.

Лабораторные данные. Общий анализ крови и общий анализ мочи – без патологии. Биохимия крови: глюкоза натощак – 6,6 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 3,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,8 ммоль/л, триглицериды 3,3 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 105 мл/мин (СКД-EPI), калий сыворотки 3,4 ммоль/л (референс 3,7-5,5), натрий 156 ммоль/л (референс 145-150). Гликированный гемоглобин – 6,1%. Гемостаз – легкая гиперагрегация, нормокоагуляция.

Электрокардиография. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 65 в мин, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

Ночная компьютерная пульсоксиметрия. Данных за нарушение сатурации нет (средняя сатурация O₂ 97%).

Эхокардиография. Диаметр аорты 3,4 см. Левое предсердие: диаметр 3,9 см, конечный диастолический размер ЛЖ 4,6 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,0 см. Фракция выброса ЛЖ из апикального до-

ступа 70%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,2 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,14 см. Правый желудочек 2,8 см. Масса миокарда ЛЖ 161 г. Склероз корня аорты, восходящей аорты. Незначительный склероз митрального кольца, митральная регургитация 1 степени. Гипертрофия ЛЖ средней выраженности. Незначительная диастолическая дисфункция ЛЖ без нарушения глобальной систолической функции. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено.

Для подтверждения диагноза ПГА в условиях стационара проведена проба с физиологическим раствором. Постинфузионный уровень альдостерона у пациентки составил 189 пг/мл, что позволило верифицировать диагноз, который считается высокодостоверным при альдостеронемии более 100 пг/мл [26]. Кроме того, выявленные после инфузии электролитные изменения (значительное снижение калия и незначительный прирост натрия) также являлись аргументами в пользу ПГА. Кортизол плазмы и малый дексаметазоновый тест не отличались от референсных значений, что свидетельствовало об отсутствии гиперпродукции глюкокортикоидов.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, клинической картины (в том числе отека конечностей, ассоциированной с ретенцией жидкости на фоне высокой концентрации альдостерона), дан-

ных лабораторных и инструментальных методов исследования и результатов диагностической пробы спустя 13 лет от дебюта АГ и 10 лет после визуализации аденомы был выставлен клинический диагноз: *Аденома правого надпочечника. Первичный гиперальдостеронизм. Рефрактерная артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Симпато-адреналовые кризы. Морбидное ожирение (ИМТ 40,2 кг/м²), медленно прогрессирующее течение. Нарушенная толерантность к глюкозе. Дислипидемия IIV фенотип. Атеросклеротическая бляшка в устье правой внутренней сонной артерии с незначительным стенозом – 25% (NASCET). Аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Зоб 0. Первичный субклинический гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз.*

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап с рекомендациями обогатить пищу калий-содержащими продуктами (курага, чернослив, фасоль, авокадо, тыква), продолжить проводимую ранее антигипертензивную терапию с включением в нее спиронолактона 200 мг/сут с последующей титрацией дозы до 300-400 мг/сут. Также рекомендован прием розувастатина 20 мг/сут (целевые значения ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л). До нормализации цифр АД назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты противопоказано. После нормализации цифр АД была настоятельно рекомендована плановая лапароскопическая аденомэктомия или адреналэктомия.

Спустя несколько месяцев пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме эндоскопической адреналэктомии. В послеоперационном периоде в течение недели цифры АД стабилизировались на уровне 125/80 мм рт.ст. на фоне комбинированной терапии (кандесартан 16 мг/сут и гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут). Данных по изменению концентрации альдостерона, ренина и калия плазмы крови пациентка не предоставила, поскольку в последующем за медицинской помощью не обращалась.

Заключение

Следует отметить отсутствие специфичных, «маркерных» симптомов ПГА, что затрудняет его своевременное выявление и откладывает установление диагноза на 5-10 и более лет, к этапу формирования

поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний, вплоть до тяжелой застойной сердечной недостаточности [29]. Серьезным препятствием является также недостаточная информированность терапевтов и кардиологов об эндокринных АГ и тактике ведения пациентов с образованиями надпочечников. В своей ежедневной практике врачи «первого контакта» должны помнить о ПГА как о частой причине эндокринной АГ, в отличие, например, от феохромоцитомы, встречаемость которой крайне низка, особенно – при наличии судорожного синдрома, слабости, углеводных нарушений, гипокалиемии или низконормальных значениях калия. Для диагностики ПГА определение альдостерон/ренинового соотношения является тестом первичной диагностики и может рекомендоваться врачами любых терапевтических специальностей.

Особую группу составляют пациенты с образованиями в надпочечниках, которым в обязательном порядке должно проводиться следующее гормональное обследование: 1) определение альдостерон/ренинового соотношения, 2) анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин, 3) исследование кортизола сыворотки крови утром в ходе малой дексаметазоновой пробы или анализ суточной мочи на свободный кортизол (двукратное определение) или исследование вечернего кортизола в слюне (двукратное определение). Уровни половых гормонов (эстрогенов и андрогенов) оцениваются при наличии клинических показаний [26]. Такой алгоритм позволит своевременно верифицировать причину АГ, оптимизировать подходы к лекарственной терапии и при подтверждении диагноза гормонпродуцирующей аденомы надпочечника рассмотреть возможность оперативного лечения.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы №АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):1-10. DOI:10.1210/jc.2014-3663.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4826-33. DOI:10.1210/jc.2013-2805.
- Nadeeva R.A., Kamasheva G.R., Yagfarova R.R. Primary hyperaldosteronism in the structure of arterial hypertension: actuality of problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015;8(6):98-102 (In Russ.) [Надеева Р.А., Камалиева Г.Р., Ягфарова Р.Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертензии: актуальность проблемы. Вестник Современной Клинической Медицины. 2015;8(6):98-102]. DOI:10.20969/vskm.2015.8(6).98-102.
- Young W.F. Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. J Intern Med. 2019;285(2):126-48. DOI:10.1111/joim.12831.
- Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Monticone S., D'Ascenzo F., Moretti C., et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(1):41-50. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- Prada E.T.A., Burrello J., Reincke M., Williams T.A. Old and New Concepts in the Molecular Pathogenesis of Primary Aldosteronism. Hypertension. 2017;70:875-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10111.
- Chikladze N.M., Favorova O.O., Chazova I.E. Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature. Ter Arkhiv. 2018;9:115-22 (In Russ.) [Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Терапевтический Архив. 2018;9:115-22]. DOI:10.26442/terarkh2018909115-122.
- Omata K., Satoh F., Morimoto R., et al. Cellular and Genetic Causes of Idiopathic Hyperaldosteronism. Hypertension. 2018;72(4):874-80. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11086.
- Liao C.W., Lin Y.T., Wu X.M., et al.; TAIPEI Study Group. The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study. J Investig Med. 2016;64(6):1109-13. DOI:10.1136/jim-2015-000014.
- Lee H.H., Hung C.S., Wu X.M., et al.; Taipei Study Group. Myocardial ultrasound tissue characterization of patients with primary aldosteronism. Ultrasound Med Biol. 2013;39(1):54-61. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.023.
- Grytaas M.A., Sellevåg K., Thordarson H.B., et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial mass and fibrosis in primary aldosteronism. Endocr Connect. 2018;7(3):413-24. DOI:10.1530/EC-18-0039.
- Tsygankova O.V., Kalinina E.M., Latyntseva L.D., Voevoda M.I. Successful correction of refractory arterial hypertension and morbid obesity in patient with severe obstructive apnea syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):74-80 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Калинина Е.М., Латынцева Л.Д., Воевода М.И. Успешный опыт коррекции рефрактерной артериальной гипертензии и морбидного ожирения у пациента с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Российский Кардиологический Журнал. 2018;(5):74-80]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-74-80.
- Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. J Hum Hypertens. 2011;26(5):281-7. DOI:10.1038/jhh.2011.4.
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest. 2004;125(1):112-7. DOI:10.1378/chest.125.1.112.
- Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I., et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. J Clin Sleep Med. 2010;6(4):363-8. DOI:10.1097/01.hjh.0000379812.66839.11.
- Di Murro A., Petramala L., Costeta D., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2010;11(3):165-72. DOI:10.1177/1740320310366581.
- Akhadov S.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S. Evolution stages of low renin hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(1):68-72 (In Russ.) [Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(1):68-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-1-68-72.
- Hanon O., Bouilly C., Caillard L., et al. Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: retrospective analysis of NESTOR. Am J Hypertens. 2015;28:1064-71. DOI:10.1093/ajh/hpu297.
- Markel A.L. Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(8):1000-8 (In Russ.) [Маркель А.Л. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. Вавиловский Журнал Генетики и Селекции. 2018;22(8):1000-8]. DOI:10.18699/vj18.443.
- Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltevisch D.G., et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2017;19(4):75-85 (In Russ.) [Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. 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;19(4):75-85]. DOI:10.26442/2075-1753_19.4.75-85.
- Williams T.A., Reincke M. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R19-R29. DOI:10.1530/EJE-17-0990.
- Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C., et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;89(3):1045-50. DOI:10.1210/jc.2003-031337.
- Deedov I.I., Melnichenko G.A., eds. Incidentaloma надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej pervichnogo zvena. M.: FGBU ENС; 2015 (In Russ.) [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Инцидентома надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Клинические рекомендации для врачей первичного звена. М.: ФГБУ ЭНЦ; 2015].
- Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B., et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004;136(6):1227-35. DOI:10.1016/j.surg.2004.06.051.
- Nwariaku F.E., Miller B.S., Auchus R., et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. Arch Surg. 2006;141(5):497-502. DOI:10.1001/archsurg.141.5.497.
- Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Latyntseva L.D., Lozhkina N.G. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017;13(4):42-6 (In Russ.) [Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017;13(4):42-6]. DOI:10.15372/ATER20170407.

About the Authors:

Oksana V. Tsygankova – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher, Laboratory for Clinical, Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science
Tatiana I. Batluk – Postgraduate Student, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science
Lyudmila D. Latyntseva – MD, PhD, Head of Therapeutic Department, Senior Researcher, Laboratory of Emergency Cardiology, Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Science
Elena V. Akhmerova – MD, PhD, Head of City Endocrinology Center, City Clinical Polyclinic №16
Nadir M. Akhmedzhanov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Цыганкова Оксана Васильевна – д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский ГМУ; с.н.с., лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Батлук Татьяна Ивановна – аспирант, НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН
Латынцева Людмила Дмитриевна – к.м.н., зав. терапевтическим отделением, с.н.с., лаборатория неотложной кардиологии, НИИ ТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН
Ахмерова Елена Викторовна – к.м.н., зав. Городским эндокринологическим центром, Городская клиническая поликлиника № 16
Ахмеджанов Надир Мигдатович – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ТПМ