

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.В. Иванова¹, В.П. Эринчек², Ю.Н. Гришкин¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Минералокортикоидная гипертензия, в том числе синдром Кона, встречается существенно чаще, чем распознаётся. Однако, несмотря на современные диагностические возможности и наличие современных методов лечения, она не диагностируется просто потому, что о ней мало знают. Напоминаем о клинико-патоморфологических вариантах минералокортикоидной гипертензии и особенностях их ведения. Приводим довольно типичный клинический случай синдрома Кона, распознанный на много лет позднее, чем это нужно было бы сделать. Обращаем внимание на то обстоятельство, что минералокортикоидные гипертензии следует особенно тщательно исключать у пациентов с резистентным характером ответа на лечение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, минералокортикоидная гипертензия, синдром Кона.

В литературе последних лет разработана концепция резистентной артериальной гипертензии (АГ), которая, в отличие от недостаточно леченной АГ, встречается не столь часто – не более 8–12% случаев [1,2]. Сформировано мнение о том, что за резистентной АГ может скрываться симптоматическая АГ, в частности первичный альдостеронизм [1, 3]. На диаграмме, представленной ниже, показана частота первичного альдостеронизма среди пациентов с мягкой, среднетяжёлой, тяжёлой и резистентной АГ (рис. 1). Очевидно, что первичный альдостеронизм ассоциируется не столько со степенью АГ, сколько с плохим ответом больных на лечение [4, 5].

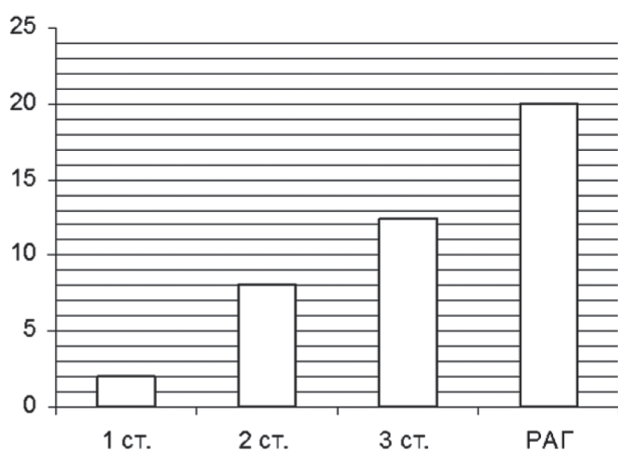


Рис. 1. Частота первичного альдостеронизма при мягкой (АГ 1 ст.), умеренной (АГ 2 ст.), тяжёлой (АГ 3 ст.) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензии [5]

К основным клиническим проявлениям и критериям диагностики первичного альдостеронизма относятся:

1) объём-зависимая АГ, плохо поддающаяся лечению;

2) гипокалиемия и гипокалигистия (у $\frac{3}{4}$ больных), имеющие клинические проявления (мышечная слабость, вплоть до вялых параличей, зубец «U» в стандартных отведениях ЭКГ, аритмии, связанные с гипокалиемией, парестезии и судороги, связанные с сопутствующими нарушениями обмена Са, гипохлоремический алкалоз, щелочная моча, полиурия);

3) гиперсекреция альдостерона, не снижающаяся при повышении ОЦК (солевая нагрузка);

4) гипосекреция ренина, не повышающаяся адекватно при снижении ОЦК (ортостаз, гипонатриемия, диуретики).

В основе первичного альдостеронизма (минералокортикоидной гипертензии) могут лежать три морфо-патогенетических причины [3].

1) Альдостерома надпочечника – синдром Конна, частота которого составляет 60%-80% всех случаев первичного альдостеронизма. Альдостерома чаще встречается у женщин, чаще имеет левостороннюю локализацию, невелика по размеру и весу (не более четырёх граммов). Синдром Конна был назван в честь профессора Мичиганского университета Джерома Конна (Conn J.), который в 1954 году успешно удалил небольшую, гормонально активную опухоль надпочечника у женщины 34 лет, а год спустя описал этот синдром. Современное лечение альдостеромы надпочечни-

ка состоит в лапароскопическом удалении опухоли или надпочечника.

2) Идиопатический альдостеронизм, обусловленный двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников, преимущественно клубочковой зоны. Он составляет около 10–35% случаев первичного альдостеронизма, лечится антагонистами альдостерона.

3) Альдостерон-секретирующая карцинома надпочечников (встречается редко, в отличие от аденомы имеет большие размеры и может иметь вес до 500 г). Лечится хирургически.

Следует упомянуть, что объём-зависимая АГ, клинически схожая с первичным гиперальдостеронизмом, но отличающаяся по уровню гормонов, встречается ещё при трёх редких заболеваниях – ренин-секретирующей опухоли почек, семейном псевдогиперальдостеронизме, корригируемом глюкокортикоидами, и синдроме Лиддла [6,7].

1). Ренин-секретирующая опухоль клеток юкстагломерулярного аппарата почки приводит к вторичному альдостеронизму. Понятно, что при схожей с первичным альдостеронизмом клинической картиной этот вариант будет отличаться высокими показателями и активностью ренина и концентрации альдостерона (при первичном альдостеронизме активность ренина плазмы понижена).

2). Семейный псевдогиперальдостеронизм (AME-1 – apparent mineralocorticoid excess-1), корригируемый глюкокортикоидами – это редкая неопухолевая форма минералокортикоидной АГ, сопровождающаяся клинико-биохимическими проявлениями синдрома Конна. Она обусловлена наличием химерного гена, отвечающего за фермент, превращающий кортизол в малоактивный кортизон. Кортизол воздействует на минералокортикоидный рецептор сильнее альдостерона; повышается концентрация Na^+ , снижается концентрация K^+ , формируется объём-зависимая АГ; из-за гиповолемии – снижается активность ренина плазмы (АРП); концентрация альдостерона плазмы при этом может быть пониженной или нормальной. Особенностью диагностики является увеличение в моче соотношения метаболиты кортизола / метаболиты кортизона. Процесс регулируется АКГГ, лечение глюкокортикоидами приводит к понижению избытка кортизола. Оперативное лечение не требуется, клинические симптомы исчезают на фоне терапии дексаметазоном.

3). Синдром Лиддла (AME-2 – apparent mineralocorticoid excess-2) обусловлен тубуло-

патией почек, состоящей в том, что рецептор, отвечающий за реабсорбцию натрия, имеет повышенную чувствительность к альдостерону плазмы. В этом случае объём-зависимая АГ протекает с нормальными показателями альдостерона и ренина плазмы, а лечение пациента состоит в низкосолевогой диете и приёме триамтерена.

Приводим историю болезни пациента с резистентной АГ, которая при целенаправленном обследовании оказалась случаем кортикальной аденомы.

Пациент К., 57 лет, инвалид II группы. Поступил в кардиологическое отделение Покровской больницы г. Санкт-Петербурга в ноябре 2012 года с диагнозом направления «Пароксизм фибрилляции предсердий. ГБ III стадии, состояние после трёх перенесенных мозговых инсультов».

Анамнез заболевания

В возрасте 48 лет при диспансерном обследовании впервые была выявлена артериальная гипертензия (АГ) с показателями АД 200–220/130–150 мм рт. ст., в связи с чем ему был назначен норваск в дозе 10 мг в сутки. В возрасте 50 лет больной перенёс геморрагический инсульт в бассейне ЛСМА. После выписки из стационара дополнительно к норваску принимал ренитек 20 мг утром и 10 мг вечером, а также эгилек 12,5 мг 2 раза в день. Показатели АД на такой терапии хотя и стали чуть ниже, однако по-прежнему оставались высокими – 180–190/100–120 мм рт. ст.

Год спустя пациент перенёс гипертензивный криз, осложнённый судорожным синдромом, и был вновь госпитализирован в неврологическое отделение Покровской больницы. диагноз при выписке: «Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия II ст. сосудистого генеза. Последствия перенесенного ОНМК в бассейне ЛСМА (2006). Судорожный припадок от 12.11.2007». В дополнение к проводимой гипотензивной терапии больному было рекомендовано принимать статины и противосудорожные препараты. Однако, несмотря на систематический прием вышеуказанных гипотензивных препаратов, добиться целевых значений АД все же не удавалось. Тогда же у пациента был выявлен СД 2 типа, в связи с чем к терапии был добавлен сиофор по 500 мг два раза в день.

В течение последующих пяти лет пациент ежегодно госпитализировался в разные стацио-

нары города по поводу гипертонических кризов и ещё дважды перенёс ишемические инсульты (в 2010 и 2012 гг.). Во время одной из госпитализаций при УЗИ брюшной полости были получены данные об увеличении левого надпочечника, однако ни томографические исследования, ни оценка гормонов плазмы не проводились. В августе 2012 г. пациент был амбулаторно проконсультирован в Покровской больнице и направлен на КТ брюшной полости с подозрением на альдостерому надпочечников.

Приводим полученные данные: «Правый надпочечник обычной формы и размеров. В проекции тела и медиальной ножки левого надпочечника определяется образование неоднородной структуры, размером 13 × 15 мм. Поджелудочная железа уменьшена в размерах, дольчатого строения, контуры её фестончатые, плотность паренхимы неравномерно снижена из-за расширенных междольковых жировых перегородок. В проекции хвоста железы выявляется кистовидное образование, диаметром 9 мм. Заключение: хронический панкреатит вне обострения. Новообразование левого надпочечника».

От дальнейшего обследования в стационаре в тот момент пациент отказался, однако два месяца спустя он был вновь госпитализирован в связи с пароксизмом ФП.

Статус при поступлении. ИМТ – 30,3 кг/м², намечается перераспределение жира в пользу верхней части туловища, гинекомастия. Истончения кожи, стрий и экхимозов нет. Периферических отёков нет. Пульс ритмичный, 70 ударов в 1 мин; АД = 190/105 мм рт. ст. Границы сердца перкуторно не расширены; I тон на верхушке сердца умеренно ослаблен, выслушивается тимпанический акцент II тона на аорте. Лёгкие, живот без особенностей. Грубых неврологических нарушений нет.

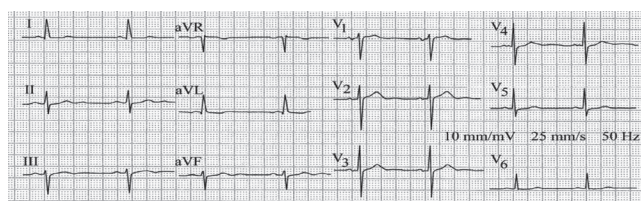
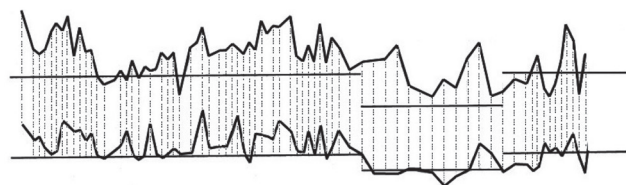


Рис. 2. Электрокардиограмма больного К. Синусовый ритм. Признаки ГЛЖ. Обращает внимание зубец «U» в отведениях II, III, AVF



9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
10 дек 11 дек

Рис. 3. График суточного мониторинга АД больного К. Определяется систоло-диастолическая АД, среднесуточный показатель составляет 153/96 мм рт. ст. Обращает внимание недостаточное понижение АД ночью

Приводим ЭКГ, ЭхоКГ, а также данные СМАД нашего больного.

ЭхоКГ: концентрическая ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ=154 г/м², МЖП и ЗС = 14 и 15 мм соответственно); умеренная дилатация левого предсердия (46 мм). Диастолическая дисфункция левого желудочка.

В повторных анализах мочи определялись щелочная реакция и альбуминурия. В гематологических и биохимических показателях крови отклонений выявлено не было. Показатели липидов и глюкозы крови были нормальными. СКФ, определённая по формуле из MDRD, была удовлетворительной (74 мл/мин/1,73 м²).

При анализе электролитов плазмы во всех предшествующих выписных эпикризах стало ясно, что у данного пациента имеется интермиттирующая гипокалиемия с показателями калия плазмы от 2,3 до 4,1 ммоль/л ; средний показатель в 10 эпизодах – 3,5 ммоль/л.

Проводилось исследование секреции альдостерона – 319,88 пг/мл и ренина – 0,80 пг/мл. Соотношение альдостерон/ренин составило 394,9, что не позволяло исключить наличие первичного альдостеронизма: показатель, превышающий 400, указывает на возможность первичного альдостеронизма, однако для получения безошибочных результатов тест надо проводить на фоне двух-трехнедельной отмены лекарственных препаратов, что в данном случае по понятным причинам сделать, к сожалению, было невозможно.

Для уточнения характера эндокринных нарушений, проведения функциональных проб и флебографии надпочечников пациент был направлен в ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова с диагнозом «Новообразование надпочечника, вторичная АД». При обследовании были исключены феохромоцитома, а также первичный или вторичный (синдром Иценко–Кушинга) гиперкортицизм. Повторно оценивали секрецию альдо-

стерона и ренина: показатели составили 264 пг/мл и 0,81 нг/мл/час соответственно; соотношение А/Р= 325,9 (вероятно, наличие первичного альдостеронизма). В связи с сохранением АГ и трёх мозговых инсультов в анамнезе проба с солевой нагрузкой не проводилась. Флебографию надпочечников с целью определения разницы концентраций альдостерона в обеих надпочечниковых венах по техническим причинам выполнить, к сожалению, тоже не удалось. Следует заметить, однако, что проведение подобного исследования в данном случае позволило бы не только подтвердить наличие первичного альдостеронизма, но и провести дифференциальную диагностику между солитарной альдостеромой и двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников.

Таким образом, следует считать, что резистентная к терапии АГ у данного больного связана с альдостеромой коры надпочечников, возможно, в сочетании с гиперплазией элементов фасцикулярной зоны, поскольку у пациента присутствуют клинические признаки гиперкортицизма (гинекомастия, СД 2 типа).

Диагноз

Основной: Альдостерома левого надпочечника, первичный альдостеронизм (синдром Конна).

Осложнения: вторичная АГ. ОНМК в 2006, 2010 и 2012 г.

Конкурирующий диагноз: СД 2 типа. Ожирение I степени.

Осложнения конкурирующего диагноза: диабетическая нефропатия в стадии протеинурии.

Поскольку хирургическое, в том числе лапароскопическое лечение у подавляющего большинства таких пациентов является успешным [8], больной был направлен на удаление поражённого надпочечника в хирургическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Перед операцией ему было рекомендовано лечение верошпироном в суточной дозе 75 мг (более высокую дозу пациент плохо переносил), небивололом в дозе 5 мг, валсартаном в дозе 160 мг, физиотензом в дозе 0,4 мг, леркаменом в дозе 20 мг. Кроме того, пациент получал статины, дезагреганты и метформин.

Обсуждение. Своевременное удаление альдостеромы у данного пациента могло бы избавить его от многочисленных осложнений. Какие же признаки указывали на возможно вторичный характер АГ?

Во-первых, подозрение на двухстороннее увеличение надпочечников при обследовании в возрасте 48 лет несомненно требовало уточнения клинической ситуации – проведения дополнительных КТ или МРТ, оценки гормонов надпочечников, определения активности ренина плазмы с последующим расчётом коэффициента А/Р.

Во-вторых, артериальная гипертензия, резистентная к оптимальной гипотензивной терапии, также должна наводить на мысль о вторичном её характере даже без предварительных подозрений на объёмное образование надпочечников и приводить к тщательному его исключению.

Наконец, альтернирующая гипокалиемия, мышечная слабость, наличие зубца U в стандартных отведениях ЭКГ, щелочная моча, низкий гематокритный показатель крови при нормальном содержании в ней эритроцитов, стабильно тяжёлая АГ, отреагировавшая лишь на применение верошпиронона, – всё это должно было наводить на мысль о синдроме Конна.

Заключение

В случаях резистентного течения АГ необходимо целенаправленно исключать вторичную артериальную гипертензию минералокортикоидного или псевдоминералокортикоидного происхождения. Диагностическая тактика должна проводиться в двух направлениях – поиски опухоли почек (синдром Лиддла) или надпочечников (синдром Конна) посредством КТ или МРТ, а также оценка гормонов плазмы крови.

Литература

1. Емельянов, И.В. Резистентная артериальная гипертензия: определение, эпидемиология и этиология / И.В. Емельянов, А.О. Конради // В книге «Резистентная артериальная гипертензия» (под ред. проф. Е.В. Шляхто). – СПб, 2012. – С. 5–25.
2. Мазуров, В.И. Артериальная гипертензия: этиология, патогенез, клиника и лечение / В.И. Мазуров, Ю.Н. Гришкин, Н.В. Иванова, В.А. Якушева // Бюлл. С.-Петерб. ассоц. врачей-терапевтов. – 2004. – №1. – С.4–25.
3. Biglieri, E.G. Primary aldosteronism / E.G. Biglieri // Curr Ther Endocrinology Metab. – 1977. – V. 6. – P.170–172.
4. Calhoun, D.A. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension / D.A. Calhoun, M.K. Nishizaka, M.A. Zaman

et al. // Hypertension. – 2002. – V. 40. – № 6. – P. 892–896.

5. Douma, S. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observation study / S. Douma, K. Petidis, M. Doumas et al. // The Lancet. – 2008. – V. 371. – № 9628. – P. 1921–1926.

6. Gordon, R. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new fa-

miliar variety / R. Gordon, M. Stowasser, T. Tunny et al. // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1999. – V. 18. – P. 283–286.

7. Gordon, R. Primary aldosteronism: the case for screening / R. Gordon, M. Stowasser // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – V. 3. – P. 582–583.

8. Favia, G. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study in 52 patients / G. Favia, F. Lumachi, V. Scarpa et al. // World J. Surg. – 1992. – V. 16. – P. 680–683

Ю.Н. Гришкин

Тел.: 8921 438 0007

E-mail: yurigrishkin@yandex.ru

Н.В. Иванова, В.П. Эринчек, Ю.Н. Гришкин Резистентная артериальная гипертония у пациента с первичным альдостеронизмом (клинический случай) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 147–151.

RESISTANT HYPERTENSION PATIENT WITH PRIMARY ALDOSTERONISM

N.V. Ivanova¹, V.P. Aerinchek², Y.N. Grishkin¹

¹*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia*

²*City Pokrowski Hospital, Saint-Petersburg, Russia*

Mineralocorticoid hypertension, including Conn's syndrome, occurs significantly more frequently than is recognized. Despite modern diagnostic capabilities and the availability of treatment methods, it cannot be diagnosed simply because (they) know little about it. Recall clinico-pathological variants of mineralocorticoid hypertension and the peculiarities of their management. Here is a fairly typical clinical case Conn's syndrome, recognized for many years later than it needed to be done. Pay attention to the fact that mineralocorticoid hypertension should be considered in patients with resistant nature of the response to treatment.

Key words: arterial hypertension, secondary hypertension, mineralocorticoid hypertension, Conn's syndrome.

Authors

Y.N. Grishkin

Tel.: 8921 438 0007

E-mail: yurigrishkin@yandex.ru

Ivanova N.V., Aerinchek V.P., Grishkin Y.N. Resistant hypertension patient with primary aldosteronism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 147–151.