

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Быков, А. В. Активная хирургическая тактика у пожилых больных с острым холециститом / А. В. Быков, А. Ю. Орешкин, С. Ф. Захаров // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. — № 1. — С. 92–93.
2. Мараховский, Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю. Х. Мараховский // *Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов*. — 2003. — № 1. — С. 81–88.
3. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: meta analysis / С. Papi [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2004. — Vol. 99(1). — P. 156–157.
4. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study / T. Berhane [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. — 2006. — № 41. — P. 93–101.
5. Hennig, R. Association between gallstone-evoked pain, inflammation and proliferation of nerves in the gallbladder: a possible explanation for clinical differences / R. Hennig // *Scand J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 42(7). — P. 878–884.
6. Neuroimmune appendicitis / P. Di Sebastiano [et al.] // *Lancet*. — 1999. — № 354. — P. 461–466.

Поступила 06.02.2009

УДК 616.45 – 006: 616.12 – 008.331.1 – 07

**СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ**

С. В. Кудласевич¹, М. Г. Русаленко¹, А. В. Рожко¹, Т. В. Мохорт²

**¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проблема симптоматических гипертензий при первичном гиперальдостеронизме продолжает быть актуальной и приобретает все большую значимость для клиницистов. В статье приведены современные данные по клинике, дифференциальной диагностике и методам лечения заболевания.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, идиопатический гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, диагностика.

SYMPTOMATIC HYPERTENSIONS AT PRIMARY HIPERALDOSTERONISM

S. V. Kudlasevich¹, M. G. Rusalenko¹, A. V. Rozko¹, T. V. Mokhort²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Belarussian State Medical University, Minsk

The problem of symptomatic hypertension at primary hiperaldosteronism continues to be urgent and becomes more and more important for the clinicians. Present-day data on the clinical picture, differential diagnostics and treatment methods of the disease are presented in the article.

Key words: primary hiperaldosteronism, idiopathic hiperaldosteronism, arterial hypertension, diagnosis.

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии (АГ) развиваются при повреждении органов или систем, принимающих прямое или опосредованное участие в регуляции уровня артериального давления (АД). В структуре заболеваний, сопровождающихся повышением АД, вторичные АГ составляют 25–35 %, из них 15–25 % приходится на АГ надпочечникового генеза. При развитии вторичных форм АГ устранение этиологического или ведущего патогенетического фактора часто приводит к нормализации либо к заметному понижению АД [1, 2]. Основное значение в патогенезе вторичных АГ принадлежит гиперфункции коркового или мозгового слоев надпочечников. При этом в большинстве случаев развивается тяжелая АГ, зачастую трудно корригируемая гипотензивными препаратами. Симптоматика заболевания, вызванного поражением

определенной надпочечниковой структуры не всегда бывает классической и ярко выраженной, иногда сопровождается неопределенными жалобами, что затрудняет возможность заподозрить у пациента АГ вторичного генеза. Трудность диагностики также связана с необходимостью проведения специальных исследований, доступность которых ограничена, что лимитирует адекватность лечебных мероприятий.

Если до недавнего времени считалось, что опухоли надпочечников являются редкой патологией, то в настоящее время благодаря широкому использованию лучевых методов диагностики, резко увеличилась частота выявляемых опухолей различных органов [3]. Часть таких образований локализуется в надпочечнике и в большинстве случаев является опухолями и исходящими либо из коркового, либо мозгового его слоев [4, 5]. Среди опухолей

надпочечников выделяют гормонально неактивные (инсенденталомы) и гормонально-активные опухоли. С развитием диагностических технологий, позволяющих верифицировать субклинические формы надпочечниковых дисфункций, в большинстве случаев выявляется их гормональная активность. Поэтому даже при небольших размерах опухолей возможно развитие различных эндокринных расстройств.

Целью настоящей публикации является освещение проблемы диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма — одной из наиболее часто встречающихся форм вторичной артериальной гипертензии.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — заболевание, которое характеризуется избыточной продукцией альдостерона, при котором его секреция полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензин-альдостеронной системе (РААС), что обуславливает развитие низкорениновой гипокалиемической АГ. По современным представлениям, распространенность ПГА составляет от 0,4 до 15 % всех АГ и от 4 до 30 % от вторичных (симптоматических) АГ [1, 2, 6, 7, 8]. При этом частота выявления ПГА существенно выросла в 4–10 раз за последние 10–20 лет, что обусловлено возможностью лабораторной и топической диагностики.

Известно, что альдостерон — минералокортикоид, который преимущественно синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона. Регуляция уровня альдостерона осуществляется с помощью трех основных механизмов: РААС, уровнями калиемии и АКТГ. При снижении почечного кровотока и уменьшении поступления натрия в почечные каналцы происходит активация РААС. В результате в почечный кровоток выделяется большое количество ренина, что приводит к образованию ангиотензина I, который в почках и периферических тканях превращается в ангиотензин II под действием пептидилпептид-гидролазы («превращающего» фермента), который стимулирует секрецию альдостерона клубочковым слоем коры надпочечников. Гипертензивное действие альдостерона связано с его влиянием на минеральный обмен. Так, гормон усиливает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных почечных каналцах и уменьшает обратное всасывание ионов калия. В результате этого уменьшается выделение натрия с мочой и увеличивается выведение калия. В процессе реабсорбции натрия пассивно возрастает и реабсорбция воды. При ПГА под влиянием альдостерона увеличивается объем внутрисосудистой жидкости и повышается уровень артериального давления. Характерной особенностью заболевания является развитие низкорениновой артери-

альной гипертензии, так как при повышении секреции альдостерона активность ренина плазмы снижается из-за задержки натрия в организме [9].

Уровень альдостерона плазмы и ренина зависят и от времени суток их определения. R. Gordon и соавторы (1966) установили четкую циркадную зависимость активности ренина плазмы (АРП), которая постепенно снижается в дневные часы с минимумом в 16 ч и повышается в ночное время с максимумом в 8 ч. В последующих исследованиях подтверждено, что максимум АРП и содержания альдостерона приходится на ночные и утренние часы [10, 11]. Однако большинство авторов полагают, что секреция ренина и альдостерона существенно не изменяется в дневные и вечерние часы. Существует точка зрения, что эндогенный циркадный ритм АРП обусловлен степенью ответа организма на внешние воздействия (перемена положения тела). Тем не менее, доминантным модулятором суточного ритма альдостерона является суточный профиль секреции АКТГ, максимальная секреция которого отмечена в ночной период. В это время суток АКТГ является мощным стимулятором секреции альдостерона, а в дневные часы дополнительным регулятором является РААС [12]. Циркадные ритмы АРП ангиотензина-II и альдостерона зависят также от активности симпатической части ВНС, контролирующей процессы высвобождения этих гормонов [13].

Ионы калия непосредственно влияют на корковое вещество надпочечников, независимо от системы ренин-ангиотензин, так гипокалиемия подавляет продукцию альдостерона. Пероральная нагрузка калием у здорового человека увеличивает секрецию и экскрецию альдостерона, а также его уровень в плазме крови [12].

Основными низкорениновыми формами АГ на фоне гиперальдостеронизма являются [6]:

- первичный гиперальдостеронизм (альдостерома или карцинома коры надпочечников);
- идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- первичная (преимущественно односторонняя) гиперплазия коры надпочечников;
- гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами (семейный гиперальдостеронизм типа I).

Наиболее важное клиническое значение имеют альдостеронпродуцирующая аденома (АПА), частота которой составляет, по разным данным, от 40 до 80 %, и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), который встречается в 20–60 % наблюдений [2, 14].

Клинически гиперальдостеронизм проявляется артериальной гипертензией различной степени (частота ее достигает 75–98 %), симптомами, характерными для гипокалиемии (мы-

шечная слабость, судорожный синдром, парестезии — 38–75 %), почечным синдромом (полиурия, полидипсия), зарегистрированным в 50–70 % случаев [15]. Гипокалиемия может быть умеренной и длительно оставаться практически бессимптомной. ЭКГ-признаки гипокалиемии проявляются в виде снижения сегмента ST, изменения амплитуды, конфигурации зубца T, удлинения электрической систолы. В клинике преобладают нарушения ритма в виде желудочковой экстрасистолии, усугубляющиеся на фоне приема диуретиков. Следует заметить, что в последнее время манифестная гипокалиемия при ПГА встречается сравнительно редко, поэтому низкий уровень калия не всегда следует избирать за надежный критерий гиперальдостеронизма. Особое внимание в скрининге пациентов для выявления данного заболевания заслуживают больные со стойкой АГ, малоэффективной по отношению к гипотензивной терапии, лица молодого возраста, имеющие в анамнезе повышение АД. Такие пациенты подлежат целенаправленному обследованию на гиперальдостеронизм.

К сожалению, на сегодняшний день опубликованы относительно немногочисленные исследования, посвященные результатам изучения особенностей течения АГ при ПГА. Так, было установлено (исследование включало 46 пациентов), что у большинства больных с АПА нарушен суточный ритм АД — преобладают пациенты с недостаточной степенью ночного снижения (СНС) — non-dipper — и устойчивым повышением АД в ночные часы (night-peaker). При ИГА СНС достаточная, что соответствует эссенциальной гипертензии [16]. Недостаточная СНС, как известно, определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, своевременная дифференциальная диагностика АПА и ИГА важна для определения тактики ведения больных.

Лабораторное подтверждение диагноза первичного гиперальдостеронизма основывается на исследовании:

- уровня электролитов плазмы;
- концентрации альдостерона плазмы (КАП);
- активности ренина плазмы.

Для более точной лабораторной диагностики необходимо за 2 недели до исследования отменить прием диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов. Также следует помнить о ряде условий, необходимых для забора крови на калий: забор проводится до того, как больной поднялся утром с постели, не допускается длительное наложение жгута, кровь необходимо отцентрифугировать в течение 20 мин. При исследовании уровня электролитов следует обратить внимание на повышенное содер-

жание ионов натрия в крови и уменьшение их экскреции с мочой, а также щелочную реакцию мочи при гиперальдостеронизме. При исследовании гормонального спектра отмечается повышение концентрации альдостерона плазмы (КАП), понижении активности ренина плазмы (АРП). Далее определяется соотношение (индекс) КАП/АРП. Если индекс КАП/АРП составляет более 50, диагноз ПГА правомочен [1]. Однако однократное исследование уровня альдостерона и АРП недостаточно для диагностики альдостеромы, т. к. повышение КАП и снижение АРП характерны и для ИГА. Для дифференциальной диагностики альдостеромы и ИГА проводится ортостатическая проба. При этом КАП и АРП определяется лежа и после 4-часовой ходьбы. Проба положительная, если КАП в ортостазе снижается, не изменяется или повышается не более чем на 30 % от исходного уровня, а АРП не повышается. Положительная проба свидетельствует об АПА [16].

На втором этапе диагностического поиска после лабораторного подтверждения диагноза проводится топическая диагностика с использованием УЗИ, КТ, МРТ. Ультразвуковая диагностика альдостером часто бывает затруднена, так как в большинстве случаев размер их не превышает 8–20 мм. Значительно улучшает диагностику опухолей надпочечников использование рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Минимальная величина опухоли, определяемая этим методом составляет от 0,5 до 1,0 см [17]. Данным методом можно определить топографию надпочечников, его структуру, величину. С начала 80-х гг. XX в. в клинической практике появился принципиально новый метод диагностики — магнитно-резонансная томография (МРТ). К основным достоинствам МРТ относятся неинвазивность, безвредность, трехмерный характер получения изображений. МРТ признается методом выбора для визуализации надпочечников. Используя МРТ возможно, в ряде случаев, разграничить рак и аденому. Более четкую визуализацию границ новообразования, его структуры и взаимоотношения с окружающими органами и сосудистыми структурами можно получить при проведении МРТ с повышенным контрастированием. Также метод обеспечивает возможность обнаружения сращений и прорастаний, что позволяет использовать его для динамического наблюдения с целью выявления рецидивов и метастазирования. Однако, несмотря на использование различных инструментальных методов, точный диагноз, особенно при гормональнонеактивных опухолях, позволяет установить лишь морфологическое исследование, которое возможно при исследовании материала, полученного при аспирационной тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ или КТ [18, 19]. Точность метода равняется 80–90 %.

Однако при гормональноактивных опухолях выполнение биопсии чревато развитием криза [20].

При необходимости прибегают к определению уровня секреции альдостерона путем селективной флебографии надпочечниковых вен с «позажным» забором крови. Исследование проводят для сравнительной оценки секреторной активности надпочечников, топической диагностики односторонних новообразований надпочечников, выявления локализаций метастазов гормонально-активных опухолей.

У большинства исследователей не вызывает сомнения, что при наличии АПА показано хирургическое лечение — односторонняя адреналэктомия с опухолью [2, 8]. При невозможности оперативного лечения больных с АПА (отказ от операции, наличие тяжелой сопутствующей патологии) проводится консервативное лечение. Консервативная терапия проводится конкурентным антагонистом альдостерона — спиронолактоном (до 250–300 мг в сутки), после достижения гипотензивной цели дозу уменьшают до 100 мг в сутки. Однако даже при назначении больших доз препарата не всегда удается стабилизировать уровень АД. Также при длительном применении спиронолактона проявляется нежелательный антиандрогенный эффект, в связи с чем у мужчин может снизиться либидо и возникнуть гинекомастия, а у женщин — мастодиния и менструальные расстройства. Сегодня все больше авторов сходятся во мнении, что для консервативной терапии ПГА необходим комбинированный прием гипотензивных препаратов. Опубликованы результаты исследований, где была показана эффективность комбинации спиронолактона и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с АПА, а у больных с ИГА в комплексной терапии эффективны ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов [16]. В то же время оперативное лечение у пациентов с ИГА не приводит к желаемым результатам. Чаще эти пациенты в послеоперационном периоде продолжают нуждаться в гипотензивной терапии. Показанием к односторонней адреналэктомии при ИГА считают резистентность АД к комбинированной гипотензивной терапии высокими дозами препаратов при наличии признаков функционального доминирования одного из надпочечников (по данным селективного забора крови из надпочечниковых вен) [15].

Таким образом, проблема симптоматических артериальных гипертензий надпочечникового генеза не теряет актуальности, а приобретает все большую значимость. Ввиду того, что ПГА встречается у молодых, трудоспособных людей, часто влечет за собой снижение трудоспособности и даже инвалидизацию, необходима

крайняя настороженность терапевтов, эндокринологов, кардиологов в группах пациентов повышенного риска в отношении гиперальдостеронизма. Такие больные подлежат углубленному обследованию для исключения вторичной гипертензии. Следует помнить, что своевременная диагностика позволяет вовремя найти правильный подход к лечению и избежать фатальных осложнений заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Павленко, А. К. Диагностика первичного гиперальдостеронизма / А. К. Павленко, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 15–25.
2. Gordon, R. D. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? / R. D. Gordon, M. Stowasser, J. C. Rutherford // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25. — P. 941–947.
3. Ветшев, П. С. Инциденталомы надпочечников / П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов, В. А. Синатулина // Проблемы эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 42–46.
4. Argypophilic nucleolar organizer region in endoscopically obtained biopsy tissue: A useful predictor of nodal metastasis and prognosis in carcinoma of the stomach / Y. Kakeji [et al.] // J. Am. College of Surgeons. — 1996. — Vol. 182, № 6. — P. 482–487.
5. Fibrillarlin: a new protein of the nucleolus identified by autoimmune sera / R. Z. Ochs [et al.] // Biol. Cell. — 1985. — Vol. 54 — P. 123–134.
6. Шхвацабая, И. К. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия / И. К. Шхвацабая, Н. М. Чихладзе. — М.: Медицина, 1984. — 136 с.
7. Fardella, C. E. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology / C. E. Fardella, L. Mosso, C. Gomez-Sanchez // Clin. Endocrinol Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1863–1867.
8. Lim, P. O. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population / P. O. Lim, E. Dow, G. Brennan // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Vol. 14. — P. 311–315.
9. Torpy, D. Hyper- and hypo-aldosteronism / D. Torpy, C. A. Stratakis, G. P. Chrousos // Vitam Horm. — 1999. — Vol. 46. — P. 177–216.
10. Cugini, P. Effect of captopril on circadian rhythm of RAAS / P. Cugini, C. Leticia, D. Scavo // Cronobiologia. — 1988. — Vol. 15. — P. 229–231.
11. Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man / S. L. Lightman [et al.] // J. Clin. Endocrinology. — 1981. — Vol. 14. — P. 213–223.
12. Effect of awaking on aldosterone / M. Follenius [et al.] // J. Endocrinol. Invest. — 1992. — Vol. 15. — P. 475–478.
13. Dopaminergic regulation of circadian rhythm of blood pressure, renin and aldosterone in essential hypertensive patients / J. R. Sowers [et al.] // Cardiovasc. Res. — 1982. — Vol. 16. — P. 317–323.
14. Foo, R. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis and management / R. Foo, K. M. Shaughnessy, M. G. Brawn // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 941–947.
15. Диагностика и хирургическое лечение артериальных гипертензий надпочечникового генеза / П. С. Ветшев [и др.] // Хирургия. — 2001 — № 1. — С. 33–40.
16. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма / П. С. Ветшев [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 6. — С. 18–26.
17. Бондарь, Ю. С. Феохромоцитома злокачественного течения с множественными тромбозомболическими проявлениями / Ю. С. Бондарь, Л. Н. Котова, С. В. Кулагин // Пробл. эндокринологии. — 1988. — Т. 34, № 5. — С. 43–45.
18. Gajewski, T. F. Apoptosis meets signal transduction: elimination of BAD influence / T. F. Gajewski, C. D. Thompson // Cell. — 1996. — Vol. 87. — P. 589–592.
19. Patel, T. Apoptosis and hepatobiliary diseases / T. Patel, G. J. Gores // Hepatol. — 1995. — Vol. 21. — P. 1725–1741.
20. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм / Л. А. Фромен [и др.] // Медицина. — 1985. — № 1. — С. 11–34.