

Вайчулис И. А., Шапошник И. И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ЭНДОКРИННЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Ключевые слова: эндокринные гипертензии, тесты для скрининга, дифференциальная диагностика.

Ссылка для цитирования: Вайчулис И. А., Шапошник И. И. Основные положения международных рекомендаций по выявлению эндокринных гипертензий. *Кардиология*. 2019;59(10):88–96.

### РЕЗЮМЕ

В 2017 г. было опубликовано Научное заявление Эндокринологического общества по вопросам скрининга вторичных эндокринных гипертензий. В разработке данного документа принимали участие эксперты различных медицинских учреждений Америки, Европы и Австралии. В данной статье представлены основные положения Научного заявления в виде краткого алгоритма действий клинициста для своевременного выявления вторичной эндокринной гипертензии и рационального направления пациента для проведения подтверждающих исследований.

Полный текст Научного заявления на английском языке содержится в статье Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JW, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2017;38(2):103–122.

URL: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343>

Vaychulis I. A., Shaposhnik I. I.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## THE MAIN PROVISIONS OF THE INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS ON DETECTION OF ENDOCRINE HYPERTENSION

Keywords: endocrine hypertension; case-detection testing; differential diagnosis.

For citation: Vaychulis I. A., Shaposhnik I. I. The Main Provisions of the International Recommendations on Detection of Endocrine Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(10):88–96.

### SUMMARY

In 2017 the Endocrine Society issued the Scientific Statement “Screening for Endocrine Hypertension”. This document was developed by experts from different medical institutions of USA, Europe and Australia. Herein we present the main provisions of this Statement in the form of brief algorithm for the clinicians’ actions for timely detection of secondary endocrine hypertension and rational referral of the patient for confirmational testing.

The full text of the Scientific Statement in English is contained in the article. Young WF Jr, Calhoun DA, Lenders JW, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2017; 38 (2):103–122.

URL: <https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343>

Information about the corresponding author: Vaychulis Irina A. – PhD, associate professor. E-mail: [ivaychulis@mail.ru](mailto:ivaychulis@mail.ru)

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослых в США достигает 28,6% [1]. В большинстве случаев АГ является первичной (или эссенциальной), однако около 15% больных АГ имеют вторичную гипертензию. Среди взрослых лиц моложе 40 лет распространенность вторичной гипертензии (в том числе эндокринной) составляет примерно 30% [2].

Правильно поставленный диагноз эндокринной АГ дает клиницистам возможность применять хирургические методы лечения либо использовать специфическую фармакотерапию для достижения оптимального контроля артериального давления (АД) [3]. АГ может быть началь-

ным проявлением не менее 15 эндокринных заболеваний (табл. 1). Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является наиболее частым эндокринным нарушением, которое следует исключать у пациентов с АГ, а недиагностированная феохромоцитома ассоциирована с высокой частотой угрожающих осложнений жизни [4, 5].

Сложность для практикующих врачей могут представлять вопросы – когда и какие диагностические тесты необходимо провести для исключения эндокринных заболеваний, одним из первых симптомов которых может быть повышение АД. В данной статье представлен краткий обзор различных форм эндокринных АГ, при этом

**Таблица 1. Эндокринные причины АГ**

<b>Адренозависимая АГ</b>	
1.	Феохромоцитома и симпатическая параганглиома
2.	Первичный гиперальдостеронизм
3.	Гипердезоксикортикостеронизм <ul style="list-style-type: none"> <li>а) врожденная гиперплазия коры надпочечников                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• дефицит 11<math>\beta</math>-гидроксилазы</li> <li>• дефицит 17<math>\alpha</math>-гидроксилазы</li> </ul> </li> <li>б) дезоксикортикостеронпродуцирующая опухоль</li> <li>в) первичная резистентность к кортизолу</li> </ul>
4.	Синдром Кушинга
<b>Мнимый избыток минералокортикоидов (дефицит 11<math>\beta</math>-гидроксистероиддегидрогеназы)</b>	
1.	Врожденный (генетический)
2.	Приобретенный <ul style="list-style-type: none"> <li>а) связанный с употреблением лакрицы (корня солодки) или карбеноксолона</li> <li>б) связанный с синдромом Кушинга</li> </ul>
<b>Паратгормонзависимая АГ</b>	
1.	Гиперпаратиреоз
<b>Гипофиззависимые АГ</b>	
1.	Акромегалия
2.	АКТГ-зависимый синдром Кушинга (болезнь Кушинга)
<b>Вторичный гиперальдостеронизм</b>	
1.	Реноваскулярная АГ
<b>Тиреоидзависимые АГ</b>	
1.	Гипертиреоз
2.	Гипотиреоз
<b>Комплексная (полиэтиологичная) АГ</b>	
1.	Синдром обструктивного апноэ во сне

АГ – артериальная гипертензия;  
АКТГ – адренокортикотропный гормон.

особое внимание обращено на распространенность, клинические признаки, требующие проведения специального обследования, и доступные современные методы диагностики для выявления эндокринных причин АГ. Важное практическое значение имеют разделы, посвященные условиям проведения анализов, интерпретации полученных результатов.

### **Феохромоцитома и параганглиома (Ф/ПГЛ)**

Это редкие нейроэндокринные хромаффинно-клеточные опухоли, продуцирующие катехоламины, которые развиваются из мозговой ткани надпочечников (80–85%) или из паравerteбральных ганглиев симпатической цепочки (15–20%). Гораздо реже встречаются Ф/ПГЛ иной вненадпочечниковой локализации: грудная и брюшная полость (менее 2%), шея (менее 0,1%). Распространенность Ф/ПГЛ в общей популяции чрезвычайно низкая (1,5–1,6 на 10 тыс. человек). Этот показатель несколько увеличивается среди лиц с АГ (20–60 на 10 тыс. человек). Следует отметить, что Ф/ПГЛ часто остаются недиагностированными, так как на аутопсии они выявляются в 5 случаях на 10 тыс. вскрытий.

Существует 2 биохимических типа катехоламинпродуцирующих опухолей – адренергические и норадренергические. Адренергические опухоли локализируются в мозговом веществе надпочечника. Норадренергические опухоли могут локализоваться в надпочечнике либо вне надпочечника.

Норадренергические опухоли чаще ассоциируются с мутациями гипоксического сигнального пути (синдром Гиппель–Линдау, мутации сукцинатдегидрогеназы).

Адренергические опухоли чаще ассоциируются с мутациями киназного сигнального пути (синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа).

Клинически адренергические опухоли проявляются пароксизмальными симптомами чаще, чем норадренергические [6].

Типичным проявлением Ф/ПГЛ служит классическая триада – пульсирующая головная боль, профузная потливость и сердцебиение в виде пароксизмов различной частоты от нескольких минут до часа с последующим полным восстановлением. Пароксизмы возникают спонтанно или под влиянием провоцирующих факторов, таких как наркоз, мочеиспускание, прием лекарственных препаратов (в том числе  $\beta$ -адреноблокаторы, кортикостероиды, трициклические антидепрессанты). Кризовые подъемы АД в сочетании с лежащими в основе выбросами катехоламинов являются причиной высокой распространенности сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная недостаточность) у больных с Ф/ПГЛ [7].

У одного из каждых 10 пациентов отмечается бессимптомное течение. Эта бессимптомная подгруппа значительно больше среди лиц со случайно выявленными образованиями в надпочечнике или среди лиц с семейными случаями заболевания.

### **Кому следует проводить скрининг?**

Обычный скрининг для исключения Ф/ПГЛ у всех больных с вновь выявленной АГ экономически неэффективен и поэтому не рекомендуется. Врачи должны рассматривать любые пароксизмальные симптомы как «красный флаг». Даже минимальное клиническое подозрение на Ф/ПГЛ требует незамедлительного биохимического исследования, независимо от уровня АД (табл. 2).

### **Диагностические тесты**

В большинстве случаев биохимические исследования должны предшествовать применению визуализирующих методик. Первым биохимическим тестом для исключения/подтверждения Ф/ПГЛ должно быть определение свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче. В связи

**Таблица 2.** Показания к биохимическому тестированию для исключения/подтверждения феохромоцитомы или симпатической параганглиомы

1	Признаки повышенной секреции катехоламинов (пароксизмальные симптомы), независимо от степени подъема АД
2	Парадоксальный ответ АД на лекарственные препараты, анестезию или хирургическое вмешательство
3	Резистентная гипертония
4	Случайно выявленные образования надпочечников
5	Феохромоцитома/параганглиома в анамнезе у пациента или у членов семьи
6	Наличие признаков, характерных для наследственных синдромов, включающих феохромоцитому

АД – артериальное давление.

с очень высокой чувствительностью данных тестов получение нормальных значений позволяет с большой надежностью исключить Ф/ПГЛ. Повышенный уровень фракционированных метанефринов не является полностью специфичным для Ф/ПГЛ и поэтому не всегда служит доказательством ее наличия.

Другие доступные биохимические тесты, такие как определение катехоламинов в плазме или моче, концентрации ванилилиндральной кислоты и хромогранина А в моче, имеют более низкую диагностическую ценность.

Клиницисты должны соблюдать ряд условий при назначении лабораторного исследования. Рекомендуется производить забор крови через катетер после 30-минутного отдыха в положении лежа. При определении метанефринов плазмы кровь следует брать в пробирки с гепарином или этилендиаминтетрауксусной кислотой и немедленно помещать на лед для предотвращения оксидативной дегра-

дации. При определении фракционированных метанефринов в суточной моче лаборанты должны использовать контейнеры без добавок. Перед хранением и транспортировкой в образцы мочи добавляют кислоту для поддержания рН 4,0 до момента доставки в лабораторию. Врачи должны подробно инструктировать пациента о правилах сбора суточной мочи. Следует помнить, что ряд лекарственных препаратов может стать источником ложноположительных результатов по причине аналитических помех или фармакофизиологического влияния (табл. 3). Жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией является более специфичной и имеет меньше аналитических погрешностей, связанных с лекарственными препаратами, по сравнению с методом электрохимического анализа [8].

### Интерпретация результатов теста

Результат анализа свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи в пределах нормы у пациента с «подозрительными» клиническими симптомами при условии правильного забора крови или сбора мочи позволяет врачу исключить Ф/ПГЛ. В отсутствие симптомов у пациентов, являющихся носителями предрасполагающих генов, один нормальный результат теста полностью не исключает данное заболевание. У таких лиц рекомендуется повторный анализ через некоторое время.

Уровень свободных метанефринов плазмы, превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 3 раза, или концентрация фракционированных метанефринов суточной мочи, превышающая верхнюю границу референсного интервала более чем в 2 раза, с большой надеж-

**Таблица 3.** Лекарственные препараты, применение которых может привести к ложноположительным результатам биохимических анализов для выявления феохромоцитомы/параганглиомы\*

Препарат	Плазма крови		Моча	
	норметанефрин	метанефрин	норметанефрин	метанефрин
Трициклические антидепрессанты	↑↑	–	↑↑	–
Антипсихотические средства	↑↑	–	↑↑	–
Буспирон	↑	↑↑	↑	↑↑
Ингибиторы моноаминоксидазы	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Симпатомиметики	↑	↑	↑	↑
Кокаин	↑↑	↑	↑↑	↑
Леводопа	↑	↑	↑↑	↑
Феноксibenзамин	↑↑	–	↑↑	–
Ацетаминофен	↑↑	–	↑↑	–
Лабеталол	–	–	↑↑	↑↑
Соталол	–	–	↑↑	↑↑
Альфа-метилдопа	↑↑	–	↑↑	–
Сульфасалазин	↑↑	–	↑↑	–

\* – вероятность получения ложноположительных результатов зависит от методики проведения анализа.

↑ – умеренное повышение; ↑↑ – значительное повышение; «–» – без изменений.

ностью позволяют подтвердить диагноз Ф/ПГА. В таких случаях риск ложноположительного результата очень низок, поэтому клиницисты должны направить такого пациента на визуализирующие и генетические обследования.

Не рекомендуется проводить биохимическое тестирование на Ф/ПГА больным, находящимся в критическом состоянии. У пациентов с незначительным повышением уровня свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче врачи должны в первую очередь исключать состояния с повышенной симпатической активностью.

Частой причиной небольшого повышения уровня метанефринов в плазме крови является забор крови у пациента в положении сидя, без предшествующего отдыха. Перед проведением анализа отменяют лекарственные препараты, которые могут дать ложноположительные результаты (см. табл. 3). Если отмена препаратов невозможна, анализ назначается независимо от их приема, но интерпретация результатов проводится с особой осторожностью.

### **Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)**

При ПГА чрезмерная нерегулируемая продукция альдостерона приводит к повышению реабсорбции натрия через амилоридчувствительные эпителиальные натриевые каналы в дистальном нефроне. Следствием являются АГ и супрессия ренин-ангиотензиновой системы. Потеря с мочой калия и ионов водорода в обмен на натрий может приводить к гипокалиемии и метаболическому ацидозу.

#### **Распространенность**

ПГА служит причиной АГ у 15–10% пациентов с АГ [9], большинство из которых имеют нормальный уровень калия в плазме крови. Среди лиц с резистентной АГ распространенность ПГА составляет примерно 20% [10].

АГ развивается у большинства пациентов с ПГА, может быть умеренной или тяжелой, но редко носит злокачественный характер. При скрининге родственников с семейным ПГА I и II типов выявляются совершенно разные фенотипы, включая лиц с нормальным АД, что согласуется с наличием доклинической фазы в развитии ПГА. Гипокалиемия определяется менее чем у 25% больных с диагностированным ПГА [4]. У пациентов с нормальными уровнями калия в плазме крови клиника неотличима от эссенциальной АГ до тех пор, пока врач не проведет исследование уровней альдостерона и ренина. Развитие гипокалиемии может ассоциироваться с никтурией, полиурией, мышечной слабостью, судорогами, парестезиями, сердцебиением.

#### **Кому проводить скрининг?**

Врачи должны проводить исследование для исключения ПГА у большинства пациентов с АГ. Такой подход отчасти обусловлен тем, что АГ при ПГА хорошо поддается специ-

фическому лечению, направленному на уменьшение избыточной продукции альдостерона. Односторонняя лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с односторонней формой ПГА может привести к полной нормализации АД в 50–60% случаев и существенно улучшить течение АГ у остальных. Доказано, что избыток альдостерона при ПГА вызывает прямое поражение (воспаление, ремоделирование, фиброз) тканей сердца, сосудов и почек, а также индуцирует побочные метаболические эффекты через механизмы, которые по крайней мере частично независимы от его действия на АД. В результате частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПГА превышает таковую у больных с эссенциальной АГ, имеющих сопоставимые уровни АД. Важно отметить, что «избыточная» сердечно-сосудистая заболеваемость обратимо снижается после лечения, и это убедительно доказывает необходимость ранней диагностики ПГА [11, 12].

Рекомендуется активное выявление ПГА у пациентов из группы высокого риска (в группах больных с относительно высокой распространенностью ПГА). К ним относятся следующие пациенты [4]: со стойкой АГ  $\geq 150/100$  мм рт. ст.; с АГ  $>140/90$  мм рт. ст., резистентной к 3 традиционным антигипертензивным препаратам, включая диуретики; с АГ, которая контролируется с помощью 4 препаратов; с АГ и спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией; с АГ и выявленным образованием в надпочечнике; с АГ и синдромом обструктивного апноэ сна; с АГ, имеющей семейный анамнез (АГ в молодом возрасте у родственников, цереброваскулярные осложнения в возрасте моложе 40 лет); близкие родственники пациента с подтвержденным ПГА, имеющие АГ.

#### **Диагностические тесты**

Гипокалиемия встречается лишь примерно у 20% пациентов, поэтому определение концентрации калия в плазме не обладает достаточной чувствительностью как тест для скрининга. В то же время у больных с наличием гипокалиемии (особенно возникающей без провокации приемом диуретиков) уровень калия плазмы является ценным лабораторным показателем для диагностики ПГА.

Самым надежным тестом для скрининга в настоящее время является определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС); данный показатель более специфичен, чем ренин (который обычно снижен при ПГА), и более чувствителен, чем калий плазмы. Существует вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, которые возможны по следующим причинам [13]: гипокалиемия может быть ассоциирована с ложноотрицательным АРС; ложноположительные результаты возможны у женщин до наступления менопаузы в лютеиновую фазу, у женщин, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы (только в случае, если определяется

Таблица 4. Пороговые значения АРС для диагностики ПГА в зависимости от метода определения альдостерона, ренина и единиц измерения, предлагаемые разными исследователями

Показатель	Активность ренина плазмы, нг/мл/ч	Активность ренина плазмы, пмоль/л/мин	Прямой ренин (прямая концентрация ренина), мЕД/л	Прямой ренин (прямая концентрация ренина), нг/л
Альдостерон, нг/дл*	20–40 и более	1,6–3,1 и более	2,4–4,9 и более**	3,8–7,7 и более
Альдостерон, пмоль/л	750–1000 и более 550–1100 и более	60–80 и более	91–122 и более 66–135 и более	144–192 и более 105–210 и более

\* – 1 нг/дл=10 пг/мл=27,7 пмоль/л. При определении альдостерона в пг/мл и прямой концентрации ренина в мкМЕд/мл (технология LIAISON DiaSorin) в качестве порогового диагностического значения АРС рекомендуется использовать 12 пг/мл: мкМЕд/мл (пг/мкМЕд). \*\* – В недавних исследованиях, проведенных с использованием прямого ренина, определенного с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа, предлагаются более низкие пороговые значения АРС – от 1,12 до 3,7 нг/дл: мЕД/л.

прямая активная концентрация ренина, а не активность ренина); ложноположительные результаты могут быть получены у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов преклонного возраста и при семейной гиперкалиемической АГ; ложноположительные результаты могут вызывать β-адреноблокаторы, α-метилдопа, клонидин, нестероидные противовоспалительные средства, которые подавляют ренин; ложноотрицательные результаты АРС могут быть следствием стимуляции секреции ренина следующими факторами:

- ограничение употребления поваренной соли;
- сопутствующая злокачественная или реноваскулярная АГ;
- беременность (высокий уровень прогестерона);
- лечение диуретиками (в том числе спиронолактоном), антагонистами кальция (дигидропиридиновые препараты), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II; лечение антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина также может снижать АРС.

Перед определением АРС клиницисты должны отметить пациенту диуретики за 4 нед до проведения анализа, а также другие указанные препараты, влияющие на данный показатель, за 2 нед (предпочтительнее за 4 нед) до проведения анализа. С целью контроля АД назначаются другие препараты, такие как верапамил замедленного высвобождения (в сочетании с гидралазином или без него), празозин. При невозможности отмены препаратов необходимо учитывать их потенциальное влияние на АРС.

Перед проведением анализа не следует ограничивать употребление поваренной соли. Учитывая влияние положения тела и времени суток на результат анализа, рекомендуется производить забор крови в положении сидя, в середине утра. До этого 2–4 ч пациент должен находиться в вертикальном положении (сидеть, стоять, ходить), что максимально повышает чувствительность теста. Непосредственно перед забором крови пациент должен находиться в покое (в положении сидя) в течение 5–15 мин [4, 13].

Диагностические значения АРС зависят от определяемых показателей (прямая концентрация ренина или активность ренина плазмы), методики определения, единиц

измерения и других факторов. Пороговые значения АРС, предлагаемые различными исследователями, являются предметом дискуссий [4, 14, 15]. Несмотря на различные референсные интервалы и точки разделения, принятые в разных лабораториях и клиниках (табл. 4), выявление уровня альдостерона более 10 нг/дл в сочетании с активностью ренина плазмы менее 1 нг/мл/ч служит поводом для проведения подтверждающего исследования.

Клиницисты должны рассматривать АРС как тест для скрининга и повторять его (иногда несколько раз, если условия проведения анализа, в том числе отмена препаратов, не были соблюдены должным образом). Для исключения артефактов забор крови должен отвечать следующим требованиям:

- осуществляется шприцевым методом (вакутейнером нежелательно);
- избегать сжатия кулака;
- набирать кровь не ранее чем через 5 с после снятия жгута;
- проводить сепарацию плазмы не позднее 30 мин после забора крови;
- перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, так как холодовой режим увеличивает активность ренина плазмы); после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке [4].

### Другие варианты гиперпродукции или гиперэффекта минералокортикоидов

В табл. 5 перечислены состояния, ассоциированные с избытком минералокортикоидов (МК) – дезоксикортикостерона (ДОК) или кортизола [16, 17]. Такие заболевания необходимо исключать при выявлении низких уровней альдостерона и ренина у пациентов с АГ и гипокалиемией. Многие из указанных причин носят врожденный характер и обычно диагностируются в детском возрасте. Однако частичные дефекты ферментов могут вызывать АГ у взрослых. Для подтверждения диагноза редких синдромов применяют генетическое тестирование.

В табл. 6 представлены изменения лабораторных тестов, позволяющие дифференцировать указанные синдромы.

Таблица 5. Другие состояния, ассоциированные с избытком минералокортикоидов

Причины (заболевания)	Характеристика*
<b>1. ВГКН – 2 формы</b>	
А. Дефицит 11β-гидроксилазы. Составляет примерно 5% всех случаев ВГКН. Распространенность данного нарушения среди лиц с белым цветом кожи составляет 1 на 100 тыс. человек	Дети, подростки и молодые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией в сочетании с акне, гирсутизмом и другими признаками вирилизации у девочек/девушек; преждевременным половым созреванием у мальчиков
Б. Дефицит 17α-гидроксилазы – очень редкая причина ВГКН. Распространенность менее 1 на 1000 тыс. живорожденных детей	Дети, подростки и молодые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией. Сочетание с первичной аменореей или псевдогермафродитизмом должно вызывать наибольшее подозрение на такую генетическую мутацию
<b>2. ДОК-продуцирующая опухоль</b>	
«Чистые» ДОК-продуцирующие опухоли встречаются крайне редко. Некоторые из таких опухолей, помимо ДОК, секреторируют андрогены и эстрогены. Часто достигают больших размеров	Пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией, особенно в сочетании с признаками вирилизации у женщин и феминизации у мужчин
<b>3. Первичная резистентность к кортизолу</b>	
Причиной этого редкого семейного синдрома является генетический дефект глюкокортикоидного рецептора и стероид-рецепторного комплекса	Пациенты (особенно дети) с АГ, гипокалиемическим алкалозом
<b>4. Синдром мнимого избытка минералокортикоидов</b>	
Возникает в результате нарушения активности микросомального фермента HSD11B2, который в норме инактивирует кортизол в почках. Врожденные формы являются редкими аутосомно-рецессивными нарушениями. В литературе описано менее 50 подтвержденных случаев. Приобретенный синдром обусловлен фармакологическим подавлением фермента глицирризиновой кислотой (действующее вещество корня солодки)	Дети с АГ, гипокалиемией, полиурией, полидипсией, низкой массой тела при рождении, медленным ростом и задержкой развития (врожденный синдром). Взрослые пациенты с АГ и гипокалиемией. Необходим тщательный сбор анамнеза (употребление продуктов или препаратов, содержащих корень солодки)
<b>5. Синдром Лидлла</b>	
Причиной синдрома Лидлла является аутосомно-доминантная мутация β- или γ-субъединицы амилоридчувствительного эпителиального натриевого канала. Чрезвычайно редкий синдром – во всем мире насчитывается менее 30 семей с таким нарушением	Дети и взрослые пациенты с АГ, спонтанной гипокалиемией. Семейный анамнез АГ в сочетании с гипокалиемией увеличивает вероятность синдрома Лидлла. Характерно отчетливое улучшение течения АГ на фоне применения амилорида или триамтерена в сочетании с ограничением употребления поваренной соли; отсутствие эффекта спиронолактона и дексаметазона; нормальное отношение кортизол/кортизон в суточной моче

\* – для всех указанных синдромов характерны низкие уровни ренина и альдостерона. ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников; ДОК – дезоксикортикостерон; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 6. Результаты лабораторных показателей функции надпочечников у пациентов с альдостероннезависимым избытком минералокортикоидов\*

Показатель	Кортизол в суточной моче	Соотношение кортизол/кортизон в моче	ДОК**	11-дезоксикортизол	Андростендион	ДГЭА-с
Дефицит 11β-гидроксилазы	↓	–	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Дефицит 17α-гидроксилазы*	↓	–	↑	↑	↓	↓
ДОК-продуцирующая опухоль	–	–	↑↑↑	–	–	–
Первичная резистентность к кортизолу	↑↑	–	↑	↑	↑	↑
Синдром мнимого избытка МК	↑↑↑↑**	↑↑↑↑	↑	–	–	–

\* – у всех пациентов выявляются низкие или неопределяемые уровни альдостерона и ренина. Для подтверждения диагноза применяют генетическое тестирование. ↑ – минимальное повышение; ↑↑ – умеренное повышение; ↑↑↑ – значительное повышение; ↑↑↑↑ – резко выраженное повышение; «–» – нет изменений. МК – минералокортикоиды; ДОК – дезоксикортикостерон; ДГЭА-с – дегидроэпиандростендион-сульфат. 1 – характерно снижение уровня 17-ОН-прогестерона; \*\* – суточная экскреция кортизола с мочой резко повышена, если мнимый избыток минералокортикоидов обусловлен тяжелым синдромом Кушинга (например, при синдроме эктопической секреции адренокортикотропного гормона).

## Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) и реноваскулярная гипертензия (РВГ)

Причиной стеноза почечных артерий (ПА) почти в 85% случаев являются атеросклероз или некоторые формы фибромускулярной дисплазии (примерно 15%). Популяционные исследования показывают, что 6,8% лиц старше 65 лет имеют стеноз ПА с уменьшением более 60% просвета сосуда [18]. Предполагается, что 1–5% больных с АГ могут иметь компонент РВГ. В табл. 7 детализированы клинические состояния, требующие проведения диагностических исследований для выявления и подтверждения РВГ.

### Кому необходимо проводить скрининг?

Возможность эффективной медикаментозной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в настоящее время позволяет обходиться без эндоскопической или хирургической реваскуляризации. К настоящему времени не выявлено дополнительных преимуществ от реваскуляризации с помощью стентов при атеросклеротическом стенозе ПА. Следовательно, можно ограничить скрининг для выявления РВГ лишь теми случаями, когда медикаментозная терапия неэффективна, либо риск развития сердечной или почечной

Таблица 7. Клинические состояния, ассоциированные с реноваскулярным заболеванием

1	Развитие АГ в возрасте моложе 30 лет
2	Прогрессирующая, резистентная, злокачественная АГ
3	Ухудшение функции почек (увеличение уровня креатинина на 30% и более по сравнению с исходным) в ответ на применение ингибиторов АПФ или БРА
4	Впервые возникшая АГ после 50 лет (вероятность атеросклеротического стеноза почечных артерий)
5	Асимметрия почек (разница в размерах более 1,5 см) в сочетании с необъяснимым снижением функции почек
6	Внезапный отек легких

АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

недостаточности требует экстренного восстановления кровотока (см. табл. 7).

Ультразвуковая доплерография ПА с измерением пиковой систолической скорости кровотока обладает чувствительностью более 85% и специфичностью 92% для атеросклеротического поражения с сужением просвета более 60% [18]. Для данного метода характерны ложноотрицательные результаты, зависящие от специалиста, проводящего исследование, и технических причин.

Таблица 8. Другие эндокринные заболевания, одним из проявлений которых может быть АГ (начало)

Причина (заболевание), распространенность	Типичные клинические признаки (в каких случаях проводить обследование)	Диагностические тесты первого ряда
<b>Синдром Кушинга</b> В 85% случаев причиной эндогенного синдрома Кушинга является избыточная секреция АКТГ опухолью гипофиза («болезнь Кушинга»). Эктопические АКТГ-секретирующие опухоли и АКТГ-независимые формы (например, аденомы надпочечника, карциномы надпочечника и узелковая гиперплазия коры надпочечника) обуславливают 15% случаев эндогенного гиперкортицизма. АГ наблюдается у 75–80% пациентов с синдромом Кушинга	<ul style="list-style-type: none"> <li>• прибавка массы тела с формированием центрального ожирения (тонкие конечности)</li> <li>• округлость и покраснение лица</li> <li>• отложение жира в надключичных и дорзоцервикальных областях</li> <li>• беспричинное (спонтанное) появление синяков</li> <li>• истончение кожи по типу «сигаретной бумаги»</li> <li>• уменьшение толщины подкожно-жировой складки</li> <li>• плохое заживление ран,</li> <li>• багровые стрии (шире 1 см)</li> <li>• слабость проксимальной мускулатуры</li> <li>• эмоциональные и когнитивные расстройства</li> <li>• гирсутизм, гиперандрогения</li> <li>• дисменорея</li> <li>• АГ, остеопения и остеопороз</li> <li>• нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, гиперлипидемия</li> <li>• оппортунистические или грибковые инфекции</li> </ul>	Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона; кортизол в суточной моче; кортизол в слюне поздно вечером
<b>Гипертиреоз</b> Распространенность достигает 0,5–1%, среди лиц пожилого возраста варьирует от 0,4 до 2,0%, чаще встречается у женщин. Систолическая АГ достоверно чаще наблюдается у пациентов с клинически проявляющимся (явным) гипертиреозом, чем у лиц с эутиреозом в возрасте от 20 до 50 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тахикардия</li> <li>• повышенный сердечный выброс и ударный объем</li> <li>• снижение периферического сосудистого сопротивления</li> <li>• повышение систолического и пульсового АД</li> </ul> <p><b>Наиболее яркими клиническими проявлениями могут быть:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение массы тела (несмотря на повышенный аппетит)</li> <li>• плохая переносимость жары</li> <li>• мышечная слабость и потливость</li> <li>• у пациентов с диффузным токсическим зобом на первый план могут выходить симптомы, связанные с офтальмопатией</li> </ul>	Определение сниженной концентрации ТТГ и повышения свободного тироксина в крови. После клинического и биохимического подтверждения гипертиреоза обычно проводят визуализирующие исследования и определение тиреоидных антител для установления причины тиреотоксикоза

Компьютерно-топографическая ангиография обладает чувствительностью более 90% и специфичностью 97%, что сопоставимо с аналогичными показателями катетеризационной ангиографии и магнитно-резонансной ангиографии высокого разрешения. Недостатками данных методов являются высокая стоимость и потенциальная токсичность, связанная с применением йодоконтрастных веществ и гадолиния.

Таблица 8. Другие эндокринные заболевания, одним из проявлений которых может быть АГ (окончание)

Причина (заболевание), распространенность	Типичные клинические признаки (в каких случаях проводить обследование)	Диагностические тесты первого ряда
<b>Гипотиреоз</b> Распространенность субклинического гипотиреоза варьирует от 4,3% до 8,5%, явного – от 0,3 до 0,4%. Частота АГ (обычно диастолической) при гипотиреозе возрастает в 3 раза и обуславливает до 1% всех случаев диастолической АГ в общей популяции	<b>Клиническая картина гипотиреоза зависит от степени выраженности дефицита тиреоидных гормонов и скорости снижения их образования.</b> Для пациентов с явным гипотиреозом характерны: <ul style="list-style-type: none"> <li>• сонливость, ухудшение умственной деятельности</li> <li>• медленная речь</li> <li>• зябкость</li> <li>• одышка при физической нагрузке</li> <li>• запоры</li> <li>• сухость и выпадение волос,</li> <li>• отеки лица и век</li> <li>• утолщение языка</li> <li>• снижение тембра голоса</li> <li>• брадикардия и диастолическая АГ</li> <li>• снижение сердечного выброса</li> </ul>	Определение уровней ТТГ и свободного тироксина. При первичном гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови превышает верхний референсный предел, а уровень свободного тироксина в крови меньше нижнего предела референсного диапазона. При центральном гипотиреозе, обусловленном дисфункцией гипофиза или гипоталамуса, уровни ТТГ и тироксина снижены
<b>Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз</b> Распространенность первичного гиперпаратиреоза составляет 0,2% среди женщин и 0,09% среди мужчин. Частота АГ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом варьирует от 10 до 60%	Большинство пациентов не предъявляют жалоб. Возможны симптомы, связанные с хронической гиперкальциемией: полиурия, полидипсия, запоры, остеопороз, нефролитиаз, язвенная болезнь, АГ	Определение повышенного уровня паратгормона в сыворотке крови и суточной экскреции кальция с мочой
<b>Акромегалия</b> Акромегалия – редкое заболевание с распространенностью от 40 до 70 случаев на 1 млн населения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• утолщение кистей, стоп, мягких тканей</li> <li>• прогрессирующее нарушение прикуса</li> <li>• развитие дегенеративной артропатии</li> <li>• снижение тембра голоса</li> <li>• чрезмерная потливость и повышенная жирность кожи</li> <li>• периневральная гипертрофия, приводящая к сдавлению нерва (например, туннельный синдром карпального канала)</li> <li>• кардиальные нарушения</li> <li>• АГ (возникает у 20–40% больных с акромегалией)</li> </ul>	Определение повышенного уровня инсулиноподобного фактора роста-1
<b>Обструктивное апноэ сна (ОАС)</b> Примерно у 20% взрослых имеется ОАС легкой степени (индекс апноэ/гипопноэ от 5 до 14 в час). У одного из 15 наблюдается ОАС умеренной или тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ $\geq 15$ в час). ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, распространенность ОАС у женщин увеличивается после менопаузы. Распространенность данного синдрома среди лиц с ожирением достигает 60–89%. Кроме того, ОАС ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа. Среди лиц старше 65 лет распространенность ОАС достигает 65%, что в 2–3 раза чаще, чем в группе от 30 до 64 лет. Около 50% лиц с ОАС имеют АГ, а 30–40% больных АГ имеют ОАС. Среди пациентов с резистентной АГ распространенность ОАС достигает 70–90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• храп во сне (особенно громкий, который мешает окружающим)</li> <li>• эпизоды остановки или прерывистого дыхания во сне</li> <li>• выраженная сонливость в дневное время</li> <li>• прерывистый сон с частыми просыпаниями с ощущением удушья</li> <li>• никтурия</li> <li>• сухость во рту и/или головные боли по утрам</li> <li>• утомляемость днем</li> <li>• когнитивные нарушения, включающие снижение памяти и/или трудности концентрации внимания</li> <li>• симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни</li> </ul> <p>Физическое обследование может быть малоинформативным. ОАС наиболее вероятен у лиц с ожирением (индекс массы тела <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>), более старшего возраста (старше 65 лет), с окружностью шеи более 43 см (для мужчин), более 37 см (для женщин), у лиц, имеющих зубочелюстные аномалии (ретрогнатия или микрогнатия)</p>	Полисомнография

АГ – артериальная гипертензия; АКТГ – адренокортикотропный гормон; АД – артериальное давление; ТТГ – тиреотропный гормон.

### Исследование эндокринной функции

Для диагностики ВГА в клинике используют активность ренина плазмы, концентрацию альдостерона и прямое определение ренина в плазме. Однако эти показатели неспецифичны и во многом зависят от условий проведения анализа, в том числе от баланса натрия и медикаментозной терапии [12].

### Другие эндокринные заболевания, ассоциированные с АГ

АГ может служить одним из клинических симптомов целого ряда других эндокринных заболеваний, перечисленных в табл. 8 [19–23].

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000: A Rising Tide. *Hypertension*. 2004;44(4):398–404. DOI: 10.1161/01.HYP.0000142248.54761.56
- Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. LB01.11: Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *Journal of Hypertension*. 2015;33(Suppl 1):e47. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467473.21331.70
- O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clinica Chimica Acta*. 2017;465:131–43. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.014
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1889–916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061
- Thomas RM. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World Journal of Hypertension*. 2015;5(2):14–27. DOI: 10.5494/wjh.v5.i2.14
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocrine Related Cancer*. 2010;18(1):97–111. DOI: 10.1677/ERC-10-0211
- Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Is the Excess Cardiovascular Morbidity in Pheochromocytoma Related to Blood Pressure or to Catecholamines? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1100–6. DOI: 10.1210/jc.2012-3669
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915–42. DOI: 10.1210/jc.2014-1498
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2293–300. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.059
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2002;40(6):892–6. DOI: 10.1161/01.hyp.0000040261.30455.b6
- Catena C. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(1):80–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A et al. Observational Study Mortality in Treated Primary Aldosteronism: The German Conn's Registry. *Hypertension*. 2012;60(3):618–24. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111

### Заключение

Приведенные положения носят рекомендательный характер. Вопросы назначения, выбора, интерпретации диагностических тестов решаются индивидуально, в зависимости от возможности и эффективности специфического лечения в каждой конкретной клинической ситуации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Stowasser M, Ahmed A, Pimenta E, Taylor P, Gordon R. Factors Affecting the Aldosterone/Renin Ratio. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(3):170–6. DOI: 10.1055/s-0031-1295460
- Yang J, Shen J, Fuller PJ. Diagnosing endocrine hypertension: a practical approach: Diagnosing endocrine hypertension. *Nephrology*. 2017;22(9):663–77. DOI: 10.1111/nep.13078
- Goncharov N.P., Katsia G.V., Kolesnikova G.S. Key hormones in endocrinology and methods of their detection. -М.: Adamant; 229 p. [Russian: Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. - М: АдамантЪ, 2014. – 229с]. ISBN 978-5-86103-147-9
- Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste J, Koch C. 11Beta-Hydroxylase Deficiency and Other Syndromes of Mineralocorticoid Excess as a Rare Cause of Endocrine Hypertension. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(12):867–78. DOI: 10.1055/s-0032-1321851
- Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary Generalized Familial and Sporadic Glucocorticoid Resistance (Chrousos Syndrome) and Hypersensitivity. In: *Endocrine Development* Maghnie M, Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Lorini R, editors -Basel: S. KARGER AG;
- Zachrisson K, Herlitz H, Lönn L, Falkenberg M, Eklöf H. Duplex ultrasound for identifying renal artery stenosis: direct criteria re-evaluated. *Acta Radiologica*. 2017;58(2):176–82. DOI: 10.1177/0284185116641345
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
- Arapova S.D., Astafieva L.I., Babarina M.B., Belaya J.E. et al. *Clinical Neuroendocrinology*. edited by Dedov I.I. -М.: UP Print; 343 p. [Russian: Арапова С.Д., Астафьева Л.И., Бабарина М.Б., Белая Ж.Е. и др. Клиническая нейроэндокринология. под ред. Дедова И. И. – М.: УП Принт, 2011. – 343с]. ISBN 978-5-91487-024-6
- Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Uncontrolled and Long-Term Acromegaly: Comparison with Matched Data from the General Population and the Effect of Disease Control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(8):3648–56. DOI: 10.1210/jc.2009-2570
- Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(8):596–9. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05180.x
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and Associated Factors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014;27(8):1069–78. DOI: 10.1093/ajh/hpu023

Поступила 28.12.18 (Received 28.12.18)