

Артериальная гипертензия как проявление эндокринной патологии

Н. В. Теплова, М. В. Путилина, Д. В. Кузнеченков

Кафедра клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, феохромоцитомы, заболевания щитовидной железы и гиперпаратиреоз могут привести к развитию вторичной артериальной гипертензии. Врачу в реальной клинической практике необходимо помнить о возможном эндокринном генезе заболевания, особенно у молодых пациентов, так как терапия должна быть направлена не только на коррекцию артериального давления, но и на лечение эндокринной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, синдром Кушинга, гипертиреоз, гипотиреоз, акромегалия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial hypertension as manifestation of endocrine pathology

N. V. Teplova, M. V. Putilina, D. V. Kuznechenkov

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Primary hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, thyroid disease, and hyperparathyroidism can lead to secondary arterial hypertension. A physician in real clinical practice should keep in mind a possible endocrine genesis of the disease, especially in young patients, because the therapy should be aimed not only at the correction of arterial pressure, but also at the treatment of endocrine pathology.

KEYWORDS: arterial hypertension, secondary arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, hyperthyroidism, hypothyroidism, acromegaly.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

По причинам обращений к врачам поликлинического звена повышение артериального давления, при этом эссенциальной или идиопатической АГ, составляет 75–85% общего количества диагностированных случаев, в 15–25% случаях причина повышения АД обусловлена другими соматическими заболеваниями [1–4]. Первичный гиперальдостеронизм, синдром Кушинга, феохромоцитомы, заболевания щитовидной железы и гиперпаратиреоз могут привести к развитию вторичной артериальной гипертензии. Врачу в реальной клинической практике необходимо помнить о возможном эндокринном генезе заболевания, особенно у молодых пациентов, так как терапия должна быть направлена не только на коррекцию артериального давления, но и на лечение эндокринной патологии. При этом синдром АГ может быть как первым проявлением эндокринных заболеваний, так и единственным клиническим симптомом эндокринной патологии [5, 6]. Эндокринная АГ составляет от 3 до 5% вторичных форм АГ у пациентов с эндокринопатиями [7–9]. Для диагностики АГ, ассоциированной с эндокринной патологией, необходимо провести детальное обследование больного начиная с рутинных методов – опроса, осмотра, лабораторной диагностики,

вплоть до выполнения сложных инструментальных исследований, чтобы исключить у пациента с АГ симптомы и признаки эндокринной патологии.

Эндокринные заболевания, наиболее часто ассоциированные с вторичной АГ

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) встречается у 5–10% пациентов с АГ, при этом только у 9–37% пациентов с ПГА имеется гипокалиемия [1]. При ПГА увеличивается риск осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней – миокарда, почек, сосудов [8, 9].

Понятие ПГА является собирательным, то есть объединяющим различные клинико-морфологические варианты ПГА, протекающие с супрессией ренина, увеличения экскреции калия, которая может привести к гипокалиемии [10]. В группу риска по ПГА входят: пациенты молодого возраста с АГ и гипокалиемией, со снижением функционального состояния почек, семейной формой АГ, АГ, рефрактерной к лечению; пациенты, среди жалоб которых, помимо АГ, присутствуют мышечная слабость и парестезии. Скрининг

на предмет выявления ПГА целесообразен у пациентов с резистентной АГ, гипокалиемией, АГ и отягощенным семейным анамнезом по манифестации гипертензии или острого нарушения мозгового кровообращения / острой ишемии миокарда в молодом возрасте, а также у пациентов с АГ и инциденталомой надпочечников [11]. В клинической практике выделяют следующие формы ПГА [12, 13]:

- альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА, синдром Конна);
- односторонняя гиперплазия коры надпочечников (мелко- либо крупноузловая);
- двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- семейный гиперальдостеронизм.

Семейный гиперальдостеронизм встречается у 2% пациентов и традиционно разделяется на типы 1, 2 и 3.

Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа (глюкокортикоид [адренокортикотропный гормон, АКТГ] – зависимый первичный гиперальдостеронизм) – заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования. При нем мутация химерного гена *CYP11B1/CYPB2*, кодирующего 11-бета-гидроксилазу / альдостеронсинтазу, вызывает эктопическую экспрессию активности альдостеронсинтазы в производящей кортизол пучковой зоне, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулирующуюся АКТГ. При семейном гиперальдостеронизме 1-го типа мочевые гибридные стероиды, 18-оксикортизол и 18-гидроксикортизол, почти в 20 раз выше, чем при спорадических альдостеромах. Заболевание часто ассоциируется с аневризмой головного мозга и геморрагическим инсультом [13–15]. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 48 часов) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием.

Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа не зависит от АКТГ, генетический дефект не установлен, но, вероятно, связан с геном *CYP11β2*. Клинически это спонтанно возникающая семейно – альдостерон-продуцирующая аденома и (или) двусторонняя идиопатическая гиперплазия; гиперальдостеронизм.

Семейный гиперальдостеронизм 3-го типа отличается значительной гиперсекрецией 18-гидроксифлудрокортизона и 18-оксифлудрокортизона (в 10–1000 раз выше, чем у пациентов с другими вариантами первичного гиперальдостеронизма), а также устойчивостью к медикаментозному лечению. Таким пациентам проводят двустороннюю адреналэктомию. Кроме того, у пациентов с семейным гиперальдостеронизмом 3-го типа отмечается парадоксальное повышение альдостерона после приема дексаметазона на фоне атрофии клубочковой зоны, диффузной гиперплазии пучковой зоны и тяжелой АГ с раннего детства (приблизительно с 7 лет) [16]. Очень редко первичный гиперальдостеронизм может быть следствием адренокортикального рака или односторонней гиперплазии надпочечников.

Клиническая картина ПГА

Резистентная к лечению артериальная гипертензия, часто с тяжелым течением, которая может сопровождаться другими симптомами: мышечная слабость, полиурия, полидипсия, парестезии и мышечные судороги, тетания (симптомы тяжелого дефицита калия и алкалоза); нормоволемия (в начальной стадии гиперволемия обусловлена задержкой натрия и воды в организме; спонтанный диурез и нормализация объема внеклеточной жидкости – феномен «ускользания»), вероятно, связана с увеличенным выделением предсердного натрийуретического пептида). Выделяемый в избытке альдостерон, действуя синергически с ангиотензином II, приводит к некрозу, фиброзу и пролиферации миоцитов, гипертрофии сердечной мышцы, перестройке и фиброзу сосудов и нарушает функцию эндотелия сосудов; в почках, особенно при увеличенном потреблении натрия в диете, приводит к повреждению средних и малых артериол и развитию нефропатии [17, 18]. Кроме того, при ПГА чаще, чем при эссенциальной АГ с нормальной секрецией альдостерона и при сопоставимом уровне АД, течение заболевания осложняется развитием инсультов, инфарктов миокарда, нарушений ритма сердца.

Скрининг ПГА необходим следующим категориям пациентов:

- со стабильно повышенным АД выше 150 (для систолического) и (или) 100 мм рт. ст. (для диастолического), зафиксированным трижды в разные дни;
- с АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст.), устойчивой к трем гипотензивным препаратам, включая мочегонное средство, или поддающейся лечению (АД равно 140/90 мм рт. ст.) на четырех или более гипотензивных препаратах;
- с АГ и гипокалиемией, в том числе спровоцированной приемом диуретиков;
- с АГ и инциденталомой надпочечника;
- с АГ и отягощенным семейным анамнезом по наличию АГ или инсульта в молодом возрасте (до 40 лет);
- с АГ и наличием ПГА у члена семьи первой степени родства; с АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст.) и ночным апноэ.

Феохромоцитома (параганглиома) – опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Распространенность феохромоцитомы/параганглиомы среди пациентов с гипертензией составляет 0,2–0,6% [6–9]. Они могут не диагностироваться при жизни. По данным аутопсии, феохромоцитома/параганглиома выявляется у 0,05–0,10% пациентов [9]. Примерно у 5% пациентов с инциденталомой надпочечника, обнаруженной во время анатомического вскрытия, диагностировали феохромоцитому. Феохромоцитомы обнаруживаются в любом возрасте, но с максимальной частотой – между 20 и 40 годами. Считается, что примерно 50% обусловлены зародышевыми мутациями [10]. Распространенность злокачественной феохромоцитомы составляет 10–17% [11]. Мозговой слой

надпочечника является одним из крупных параганглиев, поэтому надпочечниковые феохромоцитомы являются частным случаем параганглиомы. Примерно 80–85% опухолей хромаффинной ткани являются феохромоцитомой, в то время как 15–20% – параганглиомой [17, 19]. Известно, что феохромоцитома/параганглиома в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам вплоть до смертельного исхода. Со временем увеличивающаяся в размерах опухоль может вызвать компрессионный синдром. Выявление образований надпочечников в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи пациента.

Клиническая картина параганглиомы

Приблизительно у 15% пациентов феохромоцитома не проявляется клиническими симптомами. Артериальная гипертензия может быть пароксизмальной почти у половины пациентов с феохромоцитомой. Большинство пациентов с феохромоцитомой имеют специфические признаки заболевания – головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение [20, 21]. У пациента с АГ триада признаков – головная боль, учащенное сердцебиение и профузное потоотделение – имеет чувствительность 91% и специфичность 94% для феохромоцитомы [21, 22].

Диагностика феохромоцитомы и параганглиомы

Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:

- симптомы феохромоцитомы/параганглиомы, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ);
- симптомы феохромоцитомы/параганглиомы, спровоцированные медикаментозно (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);
- отягощенный семейный анамнез;
- наличие феохромоцитомы/параганглиомы в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (МЭН 2А, МЭН 2Б, болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром), нейрофиброматоз 1-го типа).

Терапия ФХЦ

1. Устранение артериальной гипертензии с помощью комбинации альфа- и бета-блокаторов.
2. Оперативное лечение. Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ рекомендована предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи. Пациентам с надпочечниковой феохро-

моцитомой рекомендуется проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных параганглиом малого размера.

Гиперпаратиреоз. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидной железы. ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и может приводить к существенно снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. У больных с первичным гиперпаратиреозом АГ наблюдается в 40% случаев [6–8].

Для коррекции артериального давления может потребоваться многокомпонентная антигипертензивная терапия. Пациенты с тяжелой АГ обычно отличаются повышенной экскрецией кальция по сравнению с пациентами без гипертензии, вследствие чего гиперсекретируется паратгормон. Кратковременное повышение паратгормона и кальция оказывает сосудорасширяющее действие, однако хронический гиперпаратиреоз и гиперкальциемия сопровождаются АГ с развитием эндотелиальной дисфункции. После паратиреоидэктомии возможно уменьшение дозы гипотензивных препаратов или их полная отмена. При синдромах множественной эндокринной неоплазии АГ у больных с гиперпаратиреозом может быть связана с наличием феохромоцитомы.

Болезнь Иценко – Кушинга и синдром Иценко – Кушинга – гиперкортицизм, обусловленный повышением содержания в крови эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов. Эндогенные глюкокортикоиды появляются вследствие их гиперпродукции корой надпочечников при наличии глюкостеромы, гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза (наличие аденомы; в этом случае говорят о болезни Иценко – Кушинга), секретирующей АКТГ опухоли различных органов (в первую очередь легкие).

Артериальная гипертензия ассоциируется с гиперкортицизмом приблизительно в 80% случаев у взрослых [1]. У 30% пациентов после оперативного лечения АГ не регрессирует. Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма оправданно в следующих когортах пациентов:

- молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью) [23];

- пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма;
- пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
- пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и (или) гипертензией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела;
- пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет [24].

В первую очередь врач должен точно определить действительное наличие у пациента гиперкортицизма на основании таких данных: клиническая картина заболевания (характерный внешний вид, остеопороз, проявления гирсутизма, изменение психики и др.); данные гормонального обследования (резко повышенный уровень кортизола и АКТГ в крови, свободного кортизола и 17-ОКС в моче, высокая дексаметазоновая проба); данные УЗИ, КТ, МРТ надпочечных желез и головного мозга.

Лечение оперативное – удаление кортикостеромы или кортикотропиномы либо АКТГ-секретирующей опухоли. Гипокалиемия обычно корректируется антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Тиреотоксикоз – клинический синдром, развивающийся при заболеваниях щитовидной железы, обусловленный избытком тиреоидных гормонов. Более 80% случаев тиреотоксикоза ассоциированы с диффузным токсическим зобом [8]. Кроме того, причинами тиреотоксикоза могут быть узловой (многоузловой) токсический зоб, острый или подострый тиреоидит, медикаментозный тиреотоксикоз (при передозировке препаратов тиреоидных гормонов) и гормонально активная аденома гипофиза (тиреотропинома). Причина повышения АД – негативное влияние избытка тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, который проявляется в активации симпатoadренальной системы, повышении плотности и чувствительности адренорецепторов (в первую очередь бета-адренорецепторов) к действию катехоламинов, что приводит к увеличению сердечного выброса, ЧСС, показателей сократительной способности миокарда, повышению систолического АД с развитием систолической АГ, которая часто регрессирует при достижении эутиреоза. Пациентам с манифестным тиреотоксикозом во время приема тиреостатиков с целью достижения эутиреоза целесообразно назначение β-адреноблокаторов [21]. Субклинический гипертиреоз может способствовать левожелудочковой гипертрофии и, таким образом, развитию АГ.

Гипотиреоз – клинический синдром, вызванный длительным стойким дефицитом гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Определенную роль в развитии гипертензии у больных гипотиреозом играет задержка натрия и воды в тканях, что обусловлено избытком кислых гликозаминогликанов и повышением концентрации вазопрессина и атерогенная дислипидемия. К узловым

звеньям патогенеза АГ при гипотиреозе относят снижение эндотелий- и NO-зависимой вазодилатации, снижение уровня предсердного натрийуретического фактора [25]. Большинство исследователей отмечен низкорениновый характер симптоматической АГ при гипотиреозе. Имеются положительные корреляции между уровнем тиреотропного гормона и диастолическим артериальным давлением. Общеизвестным фактом считается повышение содержания холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов; при этом содержание липопротеидов высокой плотности остается нормальным или снижается. Атерогенная дислипидемия является существенным фактором, усугубляющим сердечно-сосудистый риск при гипотиреозе, роль которой особенно проявляется в случае повышенного АД [25]. После назначения заместительной терапии L-тироксином и достижения адекватной компенсации гипотиреоза отечный синдром купируется АД нормализуется.

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной систем, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда наблюдается ее возникновение в возрасте старше 50 лет [7].

Патогенетическими механизмами АГ при акромегалии являются: увеличение реабсорбции натрия в почках под влиянием избытка гормона роста, что приводит к возрастанию объема циркулирующей плазмы крови; блокада инсулиноподобным фактором роста-1 натрийуреза, обусловленного предсердным натрийуретическим фактором, и задержка жидкости вследствие этого; возрастание сосудистого сопротивления за счет стимуляции роста гладкомышечных клеток из-за хронического избытка гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1. Течение сопутствующей патологии при акромегалии (АГ, дислипидемия, сахарный диабет и кардиомиопатия) может улучшиться даже при частичном контроле гиперсекреции соматотропина.

Метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) является кластером четырех кардиометаболических факторов риска – ожирения, дислипидемии, АГ и нарушенной толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Инсулинорезистентность ассоциируется с АГ и вызывает сосудистую дисфункцию. Избыток веса повышает риск АГ на 70%, увеличивает риск терминальной стадии почечной недостаточности. При инсулинорезистентности отмечены задержка натрия в организме и гиперактивация адренергической нервной системы. При ожирении высокий уровень адипокинов (биоактивные пептиды, секретирующиеся жировой тканью)

Таблица 1
Лабораторные тесты для агностики эндокринной патологии

| Заболевания, сопровождающиеся АГ | Тесты, подтверждающие наличие эндокринной патологии |
|----------------------------------|---|
| Первичный гиперальдостеронизм | Ренин, альдостерон плазмы (исследование проводят на нормокалиемии и через 6 недель после отмены верошпирона); необходимо учитывать гипотензивную терапию, принимаемую пациентом |
| Гиперкортицизм | Проба с 1 мг дексаметазона, и (или) кортизол слюны в 23:00–00:00, и (или) суточная экскреция свободного кортизола с мочой – исключить прием глюкокортикоидов! |
| Феохромоцитома | Метанефрины в плазме или суточной моче |
| Гипертиреоз | Тиреоидные гормоны |
| Гипотиреоз | Тиреоидные гормоны |
| Акромегалия | Инсулиноподобный фактор роста 1 |
| Инсулинорезистентность | Глюкоза, инсулин, индекс НОМА |

Таблица 2
Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

| Препарат | Плазма | | Моча | |
|--------------------------------|---------------|------------|---------------|------------|
| | Норметанефрин | Метанефрин | Норметанефрин | Метанефрин |
| Ацетаминофен | ++ | - | ++ | - |
| Лабетолол | - | - | ++ | ++ |
| Соталол | - | - | ++ | ++ |
| α-Метилдопа | ++ | - | ++ | - |
| Трициклические антидепрессанты | ++ | - | ++ | - |
| Буспирон | - | ++ | - | ++ |
| Феноксифензамин | ++ | - | ++ | - |
| Ингибиторы МАО | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Симпатомиметики | + | + | + | + |
| Кокаин | ++ | + | ++ | + |
| Сульфасалазин | ++ | - | ++ | - |

Примечание: ++ означает высокое увеличение; + означает умеренное увеличение; - означает без увеличения.

дополнительно стимулирует инсулинорезистентность, нарушает липидный обмен и ухудшает течение АГ [25]. Сочетание АГ, атеросклероза и инсулинорезистентности, очевидно, приводит к серьезным когнитивным нарушениям (развитию тотальной амнезии, прогрессированию уже имеющихся когнитивных нарушений вплоть до развития деменции [26–28]. Поражение ЦНС при коморбидных состояниях мультифокальное, но чаще поражаются артерии базальных ядер, вентролатеральных отделов таламуса, моста мозга и мозжечка, реже – артерии белого вещества и экстрацеребральные артерии и кора головного мозга, поэтому необходима дополнительная нейропротекторная терапия [27].

Лабораторная диагностика

Лабораторные тесты, необходимые для диагностики вторичной эндокринной АГ, представлены в таблице 1.

Важно помнить, что гормональные исследования необходимо проводить только после отмены всех препаратов, влияющих на калиево-натриевый обмен и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:

1) за 2 недели до исследования:

- β-блокаторы, клонидин, метилдопу (ложноположительный результат),
- дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ,
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ренина (ложноотрицательный результат);

2) за 4 недели до исследования:

- спиронолактон, эплеренон, амилорид и другие диуретики (ложноотрицательный результат). Перед проведением гормональных исследований необходимо восполнить дефицит калия.

Можно использовать во время гормональной диагностики первичного гиперальдостеронизма верапамил (ЛС пролонгированного действия) и α-блокаторы. Если высокое артериальное давление требует использования других гипотензивных ЛС, это необходимо учесть при интерпретации результатов исследований [13, 14].

Некоторые препараты, которые оказывают влияние на методы измерения или непосредственно на катехоламины, могут иногда значительно исказить результаты лабораторного теста (табл. 2).

Скрининговые исследования – альдостерон-рениновое соотношение (АРС), в настоящее время – самый надежный и доступный метод скрининга. Определяется утром после 2 часов нахождения в вертикальном положении и после предварительной заместительной терапии калием (для обеспечения его сывороточной концентрации выше 4 ммоль/л): снижение АРС ниже 0,77 нмоль/л/ч (1 нг/мл/ч), уровень альдостерона выше 416 пмоль/л (15 нг/дл) и повышение АРС более 30 является показанием для проведения функциональных тестов (стимуляция выделения ренина или супрессия выделения альдостерона), за исключением пациентов с гипокалиемией без другой явной причины, неопределяемой концентрацией ренина в плазме и концентрацией альдостерона более 20 нг/дл, которым можно выполнить визуализирующие исследования и в дальнейшем направить их на оперативное лечение без необходимости проведения подтверждающих диагнозов исследований по угнетению секреции альдостерона.

С целью более точной диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПГА) проводят *нагрузочные пробы*, направленные на стимуляцию или супрессию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Применение подтверждающего теста с высокой степенью эффективности уменьшает количество ложноположительных результатов по уровню АРС и является вторым этапом ПГА:

- тест с пероральной натриевой нагрузкой;
- нагрузочный тест с физиологическим раствором (ТФР);
- подавляющий тест с флудрокортизоном (кортинеффом);
- тест с каптоприлом.

Сравнительный селективный забор крови из вен надпочечников (ССВЗК) – это «золотой стандарт» диагностики для уточнения одностороннего или двустороннего характера секреции альдостерона у больных с ПГА. ССВЗК – сложное исследование, особенно с точки зрения успешного канюлирования правой надпочечниковой вены (которая меньше, чем левая, и обычно впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а не в почечную вену). Успешность проведения ССВЗК во многом зависит от опыта сосудистого хирурга. Использование ССВЗК в дифференциальном диагнозе форм ПГА эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ, при относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

Для диагностики феохромоцитомы (ФХЦ) проводят определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референсных интервалов. При положительном результате тестирования пациентам рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Возможной причиной ложноположительного результата могут быть физиологический стресс на фоне тяжелого заболевания и интенсивной терапии и просто лабораторная ошибка. В таких случаях необходимо повторное тестирование после исключения всех возможных факторов влияния на показатели. При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Чувствительность комбинации результатов плазменного хромогранина А и мочевых катехоламинов для феохромоцитомы достигает почти 100%. Клонидин – центральный α_2 -адреномиметик, который ингибирует высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний, но не влияет на автономную опухолевую секрецию катехоламинов. Предполагается высокая специфичность теста – 100%, чувствительность – 97%.

Инструментальные методы диагностики

Для определения тактики лечения пациентов с ПГА широко используется КТ надпочечников, по результатам которого могут выявляться «норма», односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макро- или микроаденомы (или комбинация).

МРТ не обладает преимуществом перед КТ в оценке форм ПГА, при этом имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ. Для верификации диагноза при положительных результатах определения катехоламинов рекомендована компьютерная томография (КТ), обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ.

КТ с контрастированием является превосходным визуализирующим методом для уточнения локализации ФХЦ/ПГ с чувствительностью 88–100%.

МРТ рекомендована пациентам при парагангиомах головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.

Сцинтиграфия с ^{123}I - или ^{131}I -метайодбензилгуанидином (I–МЙБГ) рекомендована при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ^{131}I -МЙБГ.

При метастатической ФХЦ/ПГ рекомендована позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ), которая обладает большей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I -МЙБГ.

Генетическое тестирование

Причины необходимости генетического тестирования у всех пациентов с ФХЦ/ПГ:

- 1) более трети всех пациентов с ФХЦ/ПГ имеют наследственные КР272 17 мутации;
- 2) у более чем 40% пациентов с мутацией SDHB выявляется злокачественная ФХЦ/ПГ;
- 3) диагностирование наследственного синдрома у проба – залог своевременной диагностики и лечения других членов семьи;
- 4) возможность использования предимплантационной и пренатальной диагностики. Синдромы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, имеют четкие клинические признаки: нейрофиброматоз I типа, МЭН II типа, болезнь фон Гиппеля-Линдау, SDHB-парагангиомы (рак почек), триада Карни (парагангиомы, эпителиоидная лейомиосаркома желудка, хондромы легких) и синдром Карни – Стратакиса (парагангиомы и стромальная карцинома желудка).

Медикаментозные стратегии терапии вторичной эндокринной АГ

Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия – часто плохо диагностируемая патология, поэтому необходимо иметь настороженность при обращении пациентов с АГ, (особенно резистентных форм), проводить тщательный сбор анамнеза и анализ жалоб, симптомов заболеваний, ассоциирующихся с эндокринными заболеваниями, полное лабораторное обследование. Своевременная диагностика и патогенетическое лечение вторичной АГ позволят улучшить качество жизни пациента и предотвратить развитие осложнений. Как правило, принципы терапии основываются на современных клинических рекомендациях, предпочтительным назначением препаратов, имеющих минимальные побочные эффекты, обладающих органо- и нефропротективными эффектами [1, 29, 30].

Список литературы / References

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3786. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

2. Теплова Н.В., Люсов В.Н., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией; Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 6 (11): 590–594.
Teplova N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evsikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension; Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 6 (11): 590–594.
3. Pathan MK, Cohen DL. Resistant hypertension: Where are we now and where do we go from here? *Integr Blood Press Control*. 2020; Aug 5; 13: 83–93. DOI: 10.2147/IBPC.S223334.
4. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruizlope LM, Lucia A. Nat. Lifestyle intervention for the prevention and treatment of hypertension. *Rev Cardiol*. 2020; Oct 9. DOI: 10.1038/s41569-020-00437-9.
5. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA, Bressan J. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: A systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2020; Sep; 71 (6): 678–692. DOI: 10.1080/09637486.2020.1725961.
6. Beltrán S, Pharel M, Montgomery CT, López-Hinojosa JJ, Arenas DJ, DeLisser HM. Food insecurity and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; Nov 17; 15 (11): e0241628. DOI: 10.1371/journal.pone.0241628.
7. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Платонова Н.М. Альманах клинической медицины. 2016. № 44 (4) апрель-май. С. 501–512.
Secondary (endocrine) arterial hypertension. Yukina M.Y., Troshina E.A., Beltsevich D.G., Platonova N.M. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016. No. 44 (4) April-May. P. 501–512.
8. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. [и др.]. *Consilium Medicum*. 2017. № 4. С. 75–85.
Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. On materials of the project of clinical guidelines of Russian association of endocrinologists on diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. [et al.] *Consilium Medicum*. 2017. No. 4. P. 75–85.
9. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006; 5: 29–34.
Putilina MV, Soldatov MA Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Physician*. 2006; 5: 29–34.
10. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Вальсартан (Диован) в клинической практике. *PMЖ*. 2005; 14: 944.
Teplova N.V., Evsikov E.M. angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. 2005; 14: 944.
11. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Русский кардиологический журнал*. 2009; 4 (14): 6–16.
Lyusov V.A., Evsikov E.M., Teplova N.V. Etiology and factors of development and progression of severe and malignant arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2009; 4 (14): 6–16.
12. Путилина М.В., Натарава Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Российские медицинские вести*. 2002. 1: 41–44. УДК 616.831005.1053.8.
Putilina M.V., Natarova E.B. Peculiarities of manifestations of insufficiency of cerebral circulation in patients of young age. *Russian Medical News*; 2002; 1: 41–44 UDC 616.831005.1053.8.
13. Teresa M Seccia, Brasilia Caroccia, Giuseppe Maiolino, Maurizio Cesari, Gian Paolo Rossi. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. *Curr Hypertens Rep*. 2019; Nov 18; 21 (12): 94. DOI: 10.1007/s11906-019-1001-4.
14. James Brian Byrd, Adina F Turcu, Richard J Auchus. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation*. 2018 Aug 21; 138 (8): 823–835. DOI: 10.1161/circulationaha.118.033597.
15. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5): 90–95.
Putilina M.V. Risk factors, clinical study features, and therapy approaches in elderly patients with cerebral stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2011; 111 (5): 90–95.
16. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
Putilina M.V., Teplova N.V. Drug safety as a priority direction of domestic medicine. *Medicine*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/20715315201912152.
17. Anthony J Viera, Dana M Neutze. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15; 82 (12): 1471–8.
18. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях *Врач*; 2012, 7: 24–28.
Putilina M.V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Physician*; 2012; 7: 24–28.
19. Lesley Charles, Jean Triscott, Bonnie Dobbs. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1; 96 (7): 453–461.
20. Путилина М.В., Федин А.И. Постинсультная депрессия, возможности терапии у больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 1: 6–9.
Putilina M.V., Fedin A.I. Post-stroke depression, therapy options in patients in the acute period of stroke. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2005; 1: 6–9.
21. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Теплова Н.Н. Применение β-адреноблокатора бисопролола (Конкор) в кардиологической практике. *PMЖ*. 2005; 19: 1293.
Teplova N.V., Evsikov E.M., Teplova N.N. Application of the β-adrenoblocker bisoprolol (Concor) in cardiology practice. *RMJ*. 2005; 19: 1293.
22. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *PMЖ*; 2011; 9 (19): 569–573.
Putilina M.V. Current views on the therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMJ*; 2011; 9 (19): 569–573.
23. Livshits G, Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2019 Dec; 56: 100980. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100980. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31726228.
24. Nishimura T, Imai A, Fujimoto M, Kurihara T, Kagawa K, Nagata T, Sanada K. Adverse effects of the coexistence of locomotive syndrome and sarcopenia on the walking ability and performance of activities of daily living in Japanese elderly females: a cross-sectional study. *J Phys Ther Sci*. 2020 Mar; 32 (3): 227–232. DOI: 10.1589/jpts.32.227. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32184538; PMCID: PMC7064352.
25. Теплова Н.В. Вазилп в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *PMЖ* 2005; 13 (2): 94–96.
Teplova N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ* 2005; 13 (2): 94–96.
26. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *PMЖ*; 2009, 4: 261–266.
Putilina M.V. Features of combined neuroprotective therapy for acute cerebral circulation disorders. *RMJ*; 2009; 4: 261–266.
27. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Клинические рекомендации. Жур. Нервные болезни*. 2019; 1: 11–16.
Putilina M.V., Teplova N.V. Algorithms of rational therapy in chronic cerebral ischemia. *Clinical guidelines. Jour. Nervous Diseases*. 2019; 1: 11–16.
28. Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика atorvastatina – препарата тулип – у больных с гиперлипидемией. *PMЖ*; 2006; 14 (2): 122–126.
Evsikov E.M., Teplova N.V. Pharmacoeconomic efficiency of a new generic atorvastatin drug Tulip in patients with hyperlipidemia. *BC*; 2006; 14 (2): 122–126.
29. Kollár C, Obregón S, Koretzky M, Botto F, Di Leva A, Boscaro M, Ali A, Ferdinand KC. Improved identification of secondary hypertension: use of a systematic protocol. *Ann Transl Med*. 2018 Aug; 6 (15): 293. DOI: 10.21037/atm.2018.06.25. PMID: 30211181; PMCID: PMC6123210.
30. Теплова Н.В. Лечение артериальной гипертензии новой формой нифедипина. *PMЖ*; 2004, Т. 1, 15: 941–944.
Teplova N.V. Treatment of arterial hypertension with a new form of nifedipine. *RMJ*; 2004, vol. 1, 15: 941–944.

Статья поступила / Received 06.02.23
 Получена после рецензирования / Revised 17.02.23
 Принята к публикации / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., доцент; зав. кафедрой.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры.
E-mail: profput@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Кузнецов Дмитрий Владимирович, ассистент кафедры.
E-mail: dimakuznechenkov@icloud.com

Кафедра клинической фармакологии им. Ю.Б. Белоусова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

About authors

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, associate professor; head of Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu.B. Belousov of Faculty of Medicine. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Putilina Marina V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu.B. Belousov of Faculty of Medicine. E-mail: profput@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Kuznechenkov Dmitry V., assistant at Dept of Clinical Pharmacology n.a. Yu.B. Belousov of Faculty of Medicine. E-mail: dimakuznechenkov@icloud.com

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

Для цитирования: Теплова Н.В., Путилина М.В., Кузнецов Д.В. Артериальная гипертензия как проявление эндокринной патологии. *Медицинский алфавит*. 2023; (6): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-6-22-28>.

For citation: Teplova N.V., Putilina M.V., Kuznechenkov D.V. Arterial hypertension as manifestation of endocrine pathology. *Medical alphabet*. 2023; (6): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-6-22-28>.

