

# СКРИНИНГ ЭНДОКРИННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ\*

НАУЧНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА



**WILLIAM F. YOUNG JR.**

отделение эндокринологии, диабета, обмена веществ, питания и внутренних болезней клиники Майо, Рочестер, штат Миннесота, США

**DAVID A. CALHOUN**

программа сосудистой биологии и гипертензии, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, медицинский факультет Университета Алабамы и Бирмингема, штат Алабама, США

**JACQUES W.M. LENDERS**

отделение внутренней медицины медицинского центра Университета Радбауд, Неймеген, Нидерланды; отделение внутренней медицины III Университетской больницы Карла Густава Каруса, Технический университет Дрездена, Германия

и другие авторы

## I. ВВЕДЕНИЕ

Артериальной гипертензией (АГ) страдает 28,6% взрослого населения в США [1–3]. В большинстве случаев гипертензия является первичной (основной или идиопатической), но приблизительно у 15% пациентов выявляется вторичная гипертензия [4, 5]. Более 50% детей с АГ имеют вторичную причину заболевания [6]. У людей моложе 40 лет распространенность вторичной гипертензии составляет примерно 30% [7]. Вторичные причины гипертензии включают почечные (например, паренхиматозные заболевания почек) и эндокринные причины. Гипертензия может быть начальным клиническим проявлением по меньшей мере 15 эндокринных расстройств (табл. 1).

**Таблица 1. Эндокринные причины гипертензии**

Этиология
<b>Адренозависимые причины</b>
1. Феохромоцитома и симпатическая параганглиома
2. Первичный альдостеронизм
3. Гипердезоксикортикостеронизм
а) врожденная гиперплазия надпочечников
- 11 $\beta$ -гидроксилазная недостаточность
- 17 $\alpha$ -гидроксилазная недостаточность
б) дезоксикортикостеронпродуцирующая опухоль
в) первичная резистентность кортизола
4. Синдром Кушинга
<b>Мнимый избыток минералокортикоидов/дефицит 11<math>\beta</math>-гидроксистероиддегидрогеназы</b>
1. Генетические
2. Приобретенные
а) прием солодки или карбеноксолона
б) синдром Кушинга
<b>Паратиреоидоззависимые причины</b>
Гиперпаратиреоз
<b>Гипофизозависимые причины</b>
1. Акромегалия
2. Синдром Кушинга
<b>Вторичный гиперальдостеронизм</b>
Реноваскулярная гипертензия
<b>Тиреоидоззависимые причины</b>
1. Гипотиреоз
2. Гипертиреоз
<b>Комплексное действие</b>
Обструктивное апноэ сна (ОАС)

Точный диагноз эндокринной гипертензии позволяет клиницистам провести хирургическое лечение или добиться оптимального клинического ответа в ходе специфической фармакологической терапии [8]. Первичный альдостеронизм (ПА) представляет собой расстройство, которое врачи должны учитывать у большинства пациентов с АГ [9].

Здесь мы рассмотрим различные формы эндокринной гипертензии, акцентировав внимание на распространенности, клинических проявлениях, рекомендациях относительно того, когда следует проводить исследования для выявления заболевания, а также имеющих в настоящее время методов диагностики данной патологии (схема).

## II. ФЕОХРОМОЦИТОМА И ПАРАГАНГЛИОМА

### A. Введение и распространенность

Феохромоцитомы и параганглиомы (ФПГЛ) – редкие опухоли из нейроэндокринных хромаффинных клеток, которые обычно вырабатывают катехоламины и развиваются в мозговом веществе надпочечников (от 80 до 85%) или в паравертебральных ганглиях симпатической нервной системы (от 15 до 20%) [10, 11]. Параганглиомы, расположенные в области шеи и основания черепа, обычно являются гормонально неактивными; однако некоторые из них продуцируют допамин. Распространенность ФПГЛ среди населения в целом крайне низкая (1,5–1,6 случая на 10 000 человек). Частота выше у больных АГ (20–60 случаев на 10 000 пациентов). Тем не менее, это все еще редкое новообразование, которое нечасто встречается в клинической практике. В некоторых группах пациентов распространенность данной патологии значительно выше (например, 500 случаев ФПГЛ приходится на 10 000 пациентов, у которых также случайно обнаруживается опухоль надпочечников) [12]. Диагноз ФПГЛ часто не устанавливается, так как распространенность этих опухолей по данным аутопсии составляет 5 случаев на 10 000 человек [13, 14].

Существует два биохимических фенотипа ФПГЛ: адренергические и норадренергические опухоли [15, 16]. Адренергические опухоли расположены в мозговом веществе надпочечников и обычно синтезируют адреналин, метанефрин (главный метаболит эпинефрина) и различные уровни норадреналина. Норадренергические опухоли расположены либо в мозговом веществе надпочечников, либо вне надпочечников (экстранадпочечниковые), и вырабатывают норэпинефрин (преимущественно или исключительно) и норметанефрин (основной метаболит норадреналина). Отсутствие эпинефриновой секреции в этих опухолях обусловлено отсутствием фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы в

\* Адаптированный перевод документа, опубликованного в журнале *Endocrine Reviews* 38.2 (2017): 103–22, DOI: 10.1210/er.2017-00054

**Схема. Когда заподозрить и как диагностировать эндокринную гипертензию**

	Катехоламины	Избыток минералокортикоидов или их эффект		Другие эндокринные случаи	
	Феохромоцитома/ Парагангиома (ФПГЛ)	Первичный альдостеронизм	Избыток дезоксикортикостерона		
<b>Когда заподозрить</b>	Пароксизмальные симптомы Парадоксальный ответ артериального давления (АД) Резистентная (устойчивая) гипертензия Случайно обнаруженная опухоль надпочечников ФПГЛ в прошлом Семейный анамнез ФПГЛ Синдромальные проявления	Длительный уровень систолического АД $\geq 150$ мм рт. ст. и диастолического АД $\geq 90$ мм рт. ст. Резистентная гипертензия Гипертензия и: - гипокалиемия - случайно обнаруженная опухоль надпочечников - ОАС - раннее начало гипертензии у всех родственников первой линии или цереброваскулярные события в молодом возрасте ( $\leq 40$ лет) Все родственники первой линии имеют первичный альдостеронизм	<b>Врожденная гиперплазия надпочечников – дефицит 11<math>\beta</math> или 17<math>\alpha</math>-гидроксилазы</b> Дети, подростки и молодые люди с гипертензией и гипокалиемией и низким уровнем альдостерона и ренина	<b>Реноваскулярная гипертензия</b> Начало гипертензии < 30 лет (напоминает фибромышечную дисплазию) Нарастающая, резистентная, злокачественная гипертензия Нарушение функции почек при ответе на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II Впервые возникшая гипертензия после 50 лет у курильщиков (напоминает работу артериального клапана) Асимметрия почек и необъяснимое нарушение функции почек Отек легких	
			<b>Опухоль, продуцирующая дезоксикортикостерон</b> Гипертензия и гипокалиемия с низким уровнем альдостерона и ренина		<b>Другая эндокринная патология</b> Синдром Кушинга Гипертиреоз Гипотиреоз Гиперкалиемия и первичный гиперпаратиреоз Акромегалия
			<b>Первичная резистентность к кортизолу</b> Гипертензия и гипокалиемия с низким уровнем альдостерона и ренина		
<b>Выявление</b>	Измерение уровня фракционированных метанефринов в крови или в 24-часовой порции мочи	Определение соотношения альдостерона/ренина	Измерение концентрации в плазме крови дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, андростендиона, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС-С), кортизола и 17-гидроксипрогестерона	Реноваскулярная гипертензия Визуализация почечной артерии путем дуплексного УЗИ, КТ или магниторезонансной ангиографии или радионуклидной скintiграфии	
				<b>ОАС</b> Полисомнография	
				<b>Синдром Кушинга</b> Тест подавления 1 мг дексаметазона, 24-часовой свободный кортизол в моче, кортизол в слюне в поздние ночные часы	

экстранадпочечниковых опухолях; данный фермент необходим для превращения норадреналина в адреналин [17]. Биохимический фенотип важен по нескольким причинам. Во-первых, с его помощью можно спрогнозировать тип мутации герминативных (зародышевых) клеток: например, норадренергические опухоли более вероятно будут связаны с мутациями гипоксического сигнального пути (кластер 1: мутации Гиппеля-Линдау и сукцинатдегидрогеназы), и более вероятно, что адренергические опухоли будут ассоциироваться с мутациями путей передачи сигналов киназы (кластер 2: множественная эндокринная неоплазия 2-го типа и нейрофиброматоз 1-го типа). Во-вторых, у пациентов с адренергическими опухолями может быть больше пароксизмальных симптомов, чем у пациентов с норадренергическими опухолями [17, 18].

**Б. Клиническая картина**

Клинические проявления у пациентов с ФПГЛ широко варьируют от отсутствия симптомов до малых дискретных симптомов и катастрофических для жизни клинических проявлений [10, 19]. В целом каждый 10-й пациент с данной патологией полностью бессимптомный; эта бессимптомная подгруппа намного больше среди пациентов со случайно обнаруженными опухолями надпочечников и тех, кто был выявлен в ходе семейного скрининга. Проявлением данной патологии является классическая триада – стучащая головная боль, обильное потоотделение

и сердцебиения, которые длятся в форме приступов от нескольких минут до 1 часа. Между приступами наблюдается полное облегчение симптомов. Частота приступов может варьировать от нескольких раз в день до нескольких раз в месяц, они возникают либо спонтанно, либо провоцируются различными физическими или химическими триггерами, такими как общая анестезия, мочеиспускание и прием лекарств (например,  $\beta$ -адренергические блокаторы, трициклические антидепрессанты, глюкокортикоиды) [20, 21]. Повышенное артериальное давление (АД) проявляется пароксизмальной гипертензией у 35% пациентов. У других больных могут быть серьезные высокие подъемы АД, иногда наслаивающиеся на длительную гипертензию и переходящие в гипертензивный криз. Считается, что эти высокие всплески АД и лежащие в их основе эпизоды высвобождения катехоламинов опухолью ответственны за высокую распространенность сердечно-сосудистых исходов, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [22, 23].

**В. Кто подлежит скринингу?**

Рутинный биохимический скрининг всех новых пациентов с АГ на выявление ФПГЛ не является экономически эффективным и, следовательно, не рекомендован. Клиницисты должны назначать биохимическое исследование на выявление ФПГЛ исходя из признаков, указывающих на возможность наличия избыточной секреции катехола-

минов. В частности, врачу следует рассматривать любые пароксизмальные признаки или симптомы как «красный флаг». Поскольку отсутствие диагноза может иметь фатальные последствия, даже небольшое клиническое подозрение на ФПГЛ должно побудить провести биохимическое исследование независимо от уровня АД (табл. 2).

**Таблица 2. Когда проводить биохимическое исследование для скрининга на ФПГЛ (адаптировано из Lenders и др. [25])**

Показания к проведению биохимического исследования
Пароксизмальные признаки или симптомы, указывающие на избыток катехоламина Парадоксальная реакция АД на лекарства, хирургическое вмешательство или анестезию
Устойчивая АГ
Случайно обнаруженная опухоль надпочечников (с гипертензией или без нее)
Ранее поставленный диагноз феохромоцитомы или параганглиомы (с ежегодным биохимическим исследованием для выявления рецидива заболевания)
Наследственная предрасположенность к феохромоцитоме или параганглиоме
Синдромальный признак, указывающий на наследственный синдром, связанный с феохромоцитомой

Например, у большинства пациентов со случайно обнаруженной опухолью надпочечников надлежит выполнить биохимическое исследование на наличие ФПГЛ [24]. Кроме того, пациенты с установленной мутацией зародышевой линии, вызывающей ФПГЛ, должны проходить периодическое биохимическое исследование [25]. Врач также должен рассмотреть вопрос о выявлении случаев данного заболевания у членов семьи пациентов с недавно диагностированной ФПГЛ.

### Г. Исследования на выявление случаев заболевания

Биохимическое исследование должно предшествовать визуализационной диагностике, поскольку только убедительные доказательства избыточного синтеза катехоламинов могут оправдать проведение дорогостоящих процедур визуализации. Первоначальный биохимический анализ для выявления ФПГЛ должен включать измерение уровня свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в моче [25]. Из-за своей очень высокой чувствительности нормальные значения этих тестов позволяют исключить ФПГЛ с высокой надежностью. Исключениями являются очень маленькие опухоли, которые могут быть пропущены, как это может быть у бессимптомных пациентов, прошедших тестирование по причине наследственной предрасположенности. Диагностическая точность между показателем в плазме крови и 24-часовым анализом мочи отличается несущественно, особенно когда для анализа применяют жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией [26, 27]. Объяснением этой высокой чувствительности является непрерывная секреция метанефринов внутри опухоли, что контрастирует с эпизодической экзототической секрецией их родительских катехоламинов. Напротив, превышение нормы фракционированных метанефринов по результатам анализа не является полностью специфичным для наличия ФПГЛ и, следовательно, не доказывает, что у пациента имеется ФПГЛ.

Другие доступные биохимические исследования, например, определение в плазме крови или моче уровня катехоламинов, мочевого ванилилминдальной кислоты и мочевого хромогранина А, имеют более низкую диагностическую

ценность по сравнению со свободными плазменными и фракционированными метанефринами в моче.

### Преаналитические условия

Врачу следует с осторожностью оценивать результаты биохимического исследования. Он должен оценивать сосуществующие состояния, связанные с повышенной симпатической активностью, такие как скрытая или явная сердечная недостаточность, почечная недостаточность и гипогликемия. Повышенная симпатическая активность может приводить к ложноположительным результатам исследования, тем самым ограничивая положительное прогностическое значение положительного результата анализа. Часто встречающийся пример – взятие крови у пациентов, которые находятся в сидячем положении и перед этим не отдохнули. Чтобы свести к минимуму риск ложноположительных результатов анализа на уровень свободных метанефринов в плазме крови, клиницисты должны отбирать образцы крови после того, как пациенты отдохнули, лежа на спине как минимум 30 минут. Если взять образец крови после отдыха на спине не представляется возможным, хорошим альтернативным тестом является определение уровня фракционированных метанефринов в 24-часовой порции мочи.

Пациенты, которые потребляют биогенные амины, также могут демонстрировать ложноположительные результаты. Однако для измерения уровня свободных метанефринов в плазме крови не требуется специальных предварительных диетических мер. Единственным исключением является О-метилированный метаболит допамина метокситирамин, который может быть ложно повышен, если кровь отбирается у пациентов, не находящихся в состоянии покоя [28]. Повышенные уровни этого метаболита имеют некоторое значение для прогнозирования расположения опухолей вне надпочечников (в частности, параганглиомы шеи и черепа) и наличия метастазов [29].

При определении уровня метанефринов в плазме крови клиницисты должны отбирать образцы крови в гепаринизированные пробирки или пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и немедленно помещать их в лед для предотвращения окислительной деградации [30]. При измерении 24-часовой мочевого фракции метанефрина клиницисты могут использовать контейнеры без специальных добавок. Перед хранением лаборанту следует подкислить образец мочи до pH 4, когда образец поступил в лабораторию [31]. Клиницисты должны тщательно проинструктировать пациентов насчет того, как собирать мочу в течение 24 часов. Измерение уровня креатинина в моче является полезным способом проверки правильности ее отбора.

Кроме того, некоторые лекарственные препараты могут быть причиной ложноположительных результатов анализа из-за аналитических или фармако-физиологических помех (табл. 3). Жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим анализом более специфична и имеет меньше аналитических помех в отношении действия лекарств, чем жидкостная хроматография с электрохимическим анализом.

### Референтные значения

Чтобы получить оптимальную диагностическую точность, каждая лаборатория должна установить референт-

**Таблица 3. Лекарственные препараты, которые могут вызвать ложноположительные результаты биохимических исследований на ФПГЛ (адаптировано из Lenders и др. [25])**

Лекарственные препараты	Плазма крови		Моча	
	Норметанефрин	Метанефрин	Норметанефрин	Метанефрин
Трициклические антидепрессанты	↑↑	–	↑↑	–
Антипсихотики	↑↑	–	↑↑	–
Буспирон	↑	↑↑	↑	↑↑
Ингибиторы моноаминоксидазы	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Симпатомиметики	↑	↑	↑	↑
Кокаин	↑↑	↑	↑↑	↑
Леводопа	↑	↑	↑↑	↑
Феноксипбензамин	↑↑	–	↑↑	–
Ацетаминофен	↑↑	–	↑↑	–
Лабеталол	–	–	↑↑	↑↑
Соталол	–	–	↑↑	↑↑
α-метилдопа	↑↑	–	↑↑	–
Сульфасалазин	↑↑	–	↑↑	–

« – » – без изменений

ные (контрольные) значения для свободных метанефринов в плазме крови и фракционированных метанефринов в 24-часовой порции мочи с учетом специфических для пациента характеристик, таких как возраст и пол. В частности, верхний пороговый уровень свободного плазменного норметанефрина выше у пожилых пациентов [32, 33]. Для метанефрина или метокситирамина такой эффект отсутствует.

**Интерпретация результатов исследования**

Если результат тестирования свободных метанефринов в плазме крови и фракционированных метанефринов в 24-часовой порции мочи у симптоматического пациента находится в пределах нормы, врач может исключить ФПГЛ при условии, что сбор мочи был достаточным, а отбор крови выполнен правильно. У бессимптомных пациентов, как и у носителей одного из генов восприимчивости, один нормальный результат теста не может однозначно исключить ФПГЛ; в этих случаях предпочтительнее подождать и повторить исследование.

Уровни свободного метанефрина в плазме крови, более чем в 3 раза превышающие верхний контрольный предел, или уровень фракционированного метанефрина в 24-часовой моче, более чем в 2 раза превышающий верхний контрольный предел, являются высоконадежными предикторами наличия ФПГЛ. В этих случаях риск ложноположительного результата исследования очень низок, поэтому клиницисты могут приступать к визуализационным исследованиям. Однако у 25% больных уровень метанефринов ниже указанных показателей и повышен лишь незначительно, и таких пациентов сложнее анализировать. Например, пациенты в отделении интенсивной терапии регулярно показывают ложноповышенные результаты анализа [34]. Таким образом, биохимических исследований на ФПГЛ у критически больных следует избегать. Сначала клиницисты должны проверить наличие сопутствующих заболеваний, связанных с повышенной стрессовой симпатической активностью, у всех пациентов с незначительно повышенным уровнем свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в 24-часовой моче.

Еще более частым состоянием, связанным с умеренно повышенным уровнем метанефрина в плазме, является отбор крови у пациентов в сидячем положении, которые перед этим не отдыхали. В таких случаях клиницисты должны переоценить уровни метанефрина в плазме крови после того, как пациенты отдохнули в течение 30 минут, лежа на спине. Если это возможно, перед отбором крови или мочи врач должен отменить прием препаратов, которые, как известно, обуславливают ложноположительные результаты исследования (например, трициклические антидепрессанты). В противном случае необходимо выполнить анализ независимо от принимаемых больным лекарств, проявляя особую осторожность при интерпретации результатов.

Когда все очевидные причины ложноположительных результатов тестирования исключены, остаются еще менее очевидные причины. В качестве последующего исследования клиницист может измерить как уровень фракционированного метанефрина в моче, так и уровень хромогранина в плазме, чтобы исключить ложноповышенный уровень метанефрина в плазме крови [35]. Более трудоемкое исследование – тест подавления клонидином для отделения действительно повышенного уровня (высвобождение норметанефрина опухолью) от ложноповышенных результатов (активация симпатической нервной системы) [36].

**III. ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ**

При первичном альдостеронизме (ПА) выработка альдостерона превышает потребность организма и относительно не контролируется его нормальным регулятором – системой ренин-ангиотензина II [37, 38]. Чрезмерная нерегулируемая продукция альдостерона повышает реабсорбцию натрия через амилорид-чувствительные эпителиальные натриевые каналы в дистальном участке нефрона, что приводит к гипертензии и супрессии системы ренин-ангиотензин II. Потеря ионов калия и водорода с мочой, обменное поглощение натрия в дистальном участке нефрона может приводить к гипокалиемии и метаболическому алкалозу [37, 38].



### А. Распространенность

Ранее ПА считался редким заболеванием, и пациентов с АГ, за исключением гипокалиемической, обследовать не требовалось. В настоящее время ПА считается наиболее распространенной, поддающейся специфическому лечению и потенциально излечимой формой гипертензии, составляющей как минимум 5–10% среди пациентов с гипертензией, нормокалиемической у большинства из них [39, 40]. В группе больных с устойчивой (резистентной) гипертензией распространенность ПА составляет около 20% [41, 42]. У большинства пациентов с ПА диагноз ставится в течение третьего-шестого десятилетий их жизни [43].

### Б. Клиническая картина

Гипертензия возникает у большинства пациентов с ПА и может быть легкой или тяжелой, но редко злокачественной [44, 45]. У пациентов с альдостерон-продуцируемой аденомой и двусторонней гиперплазией надпочечников уровни АД сильно различаются, поэтому клиницисты не могут использовать этот показатель для различения упомянутых подтипов [46]. При семейном гиперальдостеронизме I типа гипертензия часто отложена во времени, особенно у женщин, но может иметь раннее начало и протекать достаточно тяжело, а также привести к ранней смерти, как правило, от геморрагического инсульта [47, 48]. Скрининг на семейный гиперальдостеронизм I и II типа показал очень разнообразные фенотипы, некоторые пациенты были с нормотензивными показателями АД, что согласуется с развитием ПА через доклиническую фазу [47, 49–51].

У менее четверти пациентов с диагнозом ПА и менее половины больных аденомой, продуцирующей альдостерон, выявлен гипокалиемический синдром [39, 40, 52]. У этих пациентов ПА неотличим от эссенциальной гипертензии, если врач не провел исследование на уровень ренина и альдостерона. Когда гипокалиемия действительно имеет место, она может ассоциироваться с никтурией, полиурией, мышечной слабостью, судорогами, парестезиями и/или сердцебиением. У пациентов с ПА увеличивается распространенность ОАС, которое уменьшается с помощью ПА-специфической терапии [53].

Во время беременности гипертензия и симптомы заболевания могут иметь как позитивную так и негативную динамику. Улучшение, по-видимому, связано с антиминералокортикоидным эффектом высокого уровня циркулирующего плацентарного прогестерона, который антагонизирует действие альдостерона на минералокортикоидные рецепторы [54, 55]. В исследованиях сообщалось о повышении экспрессии хориогонадотропин-рецепторов лютеинизирующего гормона в аденомах, продуцирующих альдостерон, у некоторых беременных, имеющих мутации  $\beta$ -катенина, а повышенный уровень хорионического гонадотропина человека, обусловленный беременностью, в свою очередь, повышал выраженность гиперальдостеронизма [56, 57].

### В. Кто подлежит скринингу?

Врачу необходимо рассмотреть целесообразность скрининга на ПА для большинства пациентов с гипертензией.

Частично это связано с тем, что гипертензия при ПА хорошо реагирует на специфические методы лечения, направленные против избытка альдостерона. Односторонняя лапароскопическая адреналэктомия у пациентов с односторонними формами ПА излечивает гипертензию в 50–60% случаев и приводит к значительным улучшениям у остальных пациентов [58–60]. У неоперабельных больных прием препаратов, являющихся антагонистами альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон и амилорид), приводит к существенным и часто заметным улучшениям в отношении контроля гипертензии [61, 62]. Кроме того, установлено, что избыток альдостерона при ПА непосредственно вызывает повреждение (например, воспаление, ремоделирование и фиброз) в сердечно-сосудистых и почечных тканях и индуцирует неблагоприятные метаболические эффекты способами, которые частично не зависят от их влияния на АД [63–66]. В результате частота сердечно-сосудистых событий (например, аритмий, инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности) выше среди пациентов с ПА, чем среди тех, у кого эссенциальная гипертензия соответствует уровням АД [67–69]. Важно отметить, что повышенная частота сердечно-сосудистой заболеваемости после лечения изменяется в обратную сторону [67], что дает неоспоримую поддержку раннему выявлению больных ПА.

Клиническое практическое руководство по ПА Эндокринологического общества рекомендует выявлять ПА в группах пациентов с относительно высокой частотой этого заболевания [9]. К ним относятся:

- ❶ пациенты с длительно повышенным АД (от 150 мм рт. ст. (систолическое) и/или 100 мм рт. ст. (диастолическое) и выше);
- ❷ с гипертензией (АД выше 140/90 мм рт. ст.), устойчивой к трем обычным антигипертензивным препаратам, включая мочегонное;
- ❸ с контролируемым АД (менее 140/90 мм рт. ст.) четырьмя или более антигипертензивными препаратами;
- ❹ с гипертензией и спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией;
- ❺ с гипертензией и инциденталомой надпочечников;
- ❻ с гипертензией и ОАС;
- ❼ с гипертензией и семейным анамнезом ее раннего начала или цереброваскулярного события в молодом возрасте (моложе 40 лет).

Учитывая известное существование семейных форм заболевания, в руководстве также рекомендуется выявлять случаи ПА у всех страдающих гипертензией родственников первой линии пациентов с ПА [9].

### Г. Исследования на выявление случаев заболевания

#### Калий плазмы крови

Поскольку уровень калия снижен только у незначительного количества (около 20%) пациентов с ПА, измерения его концентрации в плазме крови лишено чувствительности в качестве скринингового теста [39]. Однако при наличии гипокалиемии (особенно когда она не провоцируется приемом диуретиков) уровень калия в плазме служит ценным ключом к выявлению этого состояния.

**Отношение альдостерон/ренин**

Отношение альдостерон/ренин (ОАР) является самым надежным из доступных скрининговых тестов; он более специфичен, чем определение уровня ренина (концентрация которого почти всегда подавляется у пациентов с ПА), и более чувствителен, чем измерения уровня калия или альдостерона в плазме. Отношение повышается до того, как значения альдостерона или калия в крови выходят за свои нормальные пределы [52]. Однако возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты, которые могут возникнуть по следующим причинам:

- ❖ гипокалиемия может ассоциироваться с ложноотрицательным ОАР, поскольку калий является мощным хроническим регулятором секреции альдостерона [44, 70];
- ❖ ложноположительное ОАР может иметь место у женщин в менопаузе во время лютеиновой фазы менструального цикла, а также у женщин, принимающих эстрогеносодержащие противозачаточные средства, но только тогда, когда ренин измеряется как его прямая активная концентрация, а не как активность ренина в плазме [71, 72];
- ❖ ложноположительные результаты могут также наблюдаться у пациентов с нарушенной функцией почек (синтез ренина снижается, тогда как любая ассоциирующаяся гиперкалиемия приводит к повышению уровня альдостерона) [73], в преклонном возрасте (в течение которого выработка ренина падает быстрее, чем альдостерона) и при семейной гиперкалиемической гипертензии (также известной как псевдогипоальдостеронизм II типа и синдром Гордона) [74, 75];
- ❖ ложноотрицательное ОАР может возникать при стимулировании секреции ренина при следующих состояниях: ограничение потребления соли с пищей; сопутствующая злокачественная или реноваскулярная гипертензия (РВГ); беременность (при которой высокий уровень прогестерона антагонизирует действие альдостерона на минералокортикоидный рецептор); лечение диуретиками (включая спиронолактон), антагонистами дигидропиридиновых кальциевых каналов, ИАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина [70, 75–78];
- ❖ β-адреноблокаторы, α-метилдопа, клонидин и нестероидные противовоспалительные препараты могут подавлять уровень ренина и вызывать ложноположительный результат определения ОАР [70, 75, 77, 79];
- ❖ лечение антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина снижает ОАР, но могут ли эти средства вызывать ложноотрицательные результаты у пациентов с ПА, остается неизвестным [80].

Врач должен отменить диуретики в течение как минимум 4 недель, а также другие интерферирующие (потенциально мешающие) препараты в течение как минимум 2 (а предпочтительно 4) недель до измерения ОАР. Для поддержания контроля АД врачу следует назначать другие препараты, которые оказывают меньшее влияние на результаты исследования, такие как верапамил медленного высвобождения (с гидралазином или без него) и празозин [70, 75, 78]. В случаях, когда клиницист не может отказаться от потенциально мешающего лекарства, он должен учитывать известные эффекты лекарственного средства при интерпретации результатов исследования. Например, повышенное ОАР у пациентов, получающих диуретик, ИАПФ, блокатор рецепто-

ров ангиотензина или блокатор кальция дигидропиридин, с высокой вероятностью говорит о ПА, тогда как нормальное соотношение на фоне приема β-адренергического блокатора делает диагноз маловероятным.

Врачу необходимо корректировать гипокалиемию и поощрять пациента следовать либеральной натриевой диете перед измерением ОАР. Из-за воздействия на результаты анализа позы и времени суток отбор пробы крови у сидящих пациентов, которые находились в вертикальном положении (то есть сидели, стояли или ходили) в течение 2–4 часов, максимизирует чувствительность исследования [70, 75, 78].

Клиницисту следует рассматривать ОАР только как скрининговый тест и измерять его более одного раза (поочередно при изменении условий отбора проб, включая прием лекарств), прежде чем принимать решение о проведении теста на подавление, чтобы окончательно подтвердить или исключить диагноз [70, 75, 78]. Хотя контрольные диапазоны и точки отсечки различаются в зависимости от лаборатории, концентрация альдостерона в плазме крови > 10 нг/дл в сочетании с активностью ренина плазмы < 1 нг/мл/ч свидетельствуют о положительном результате исследования [9]. Пациентов, у которых выявлен ПА, необходимо направить к эндокринологу.

**IV. ДРУГИЕ ФОРМЫ ИЗБЫТКА ИЛИ ЭФФЕКТА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ**

В таблице 1 перечислены медицинские расстройства, связанные с избыточным содержанием минералокортикоидов в результате применения дезоксикортикостерона (ДОК) или кортизола. Клиницисты должны учитывать эти нарушения в случае низкого уровня альдостерона и ренина в крови у пациента с АГ и гипокалиемией [81].

**A. Врожденная гиперплазия надпочечников**

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) представляет собой группу аутосомно-рецессивных расстройств, вызванных ферментативными дефектами в стероидогенезе надпочечников, которые приводят к дефициту секреции кортизола [82, 83]. Отсутствие ингибиторного воздействия (обратного ответа) кортизола на гипоталамус и гипофиз приводит к накоплению адренокортикотропного гормона (АКТГ) и ферментативному дефициту кортизолных предшественников.

Примерно 90% случаев ВГН вызваны дефицитом 21-гидроксилазы, что не приводит к развитию гипертензии [84]. Недостаточность 11β-гидроксилазы (CYP11B1, P450c11) или 17α-гидроксилазы (CYP17, P450c17) вызывает гипертензию и гипокалиемию из-за гиперсекреции минералокортикоидного ДОК. Минералокортикоидный эффект увеличения уровня циркулирующего ДОК также снижает секрецию ренина и альдостерона. Эти мутации аутосомно рецессивны в наследовании и обычно диагностируются в детстве. Однако было показано, что частичные дефекты ферментов вызывают гипертензию у взрослых.

**Недостаточность 11β-гидроксилазы****Распространенность**

Дефицит 11β-гидроксилазы вызывает приблизительно 5% всех случаев ВГН; распространенность среди белого населения составляет один случай на 100 000 человек [85]. Исследования описывают более 40 мутаций в CYP11B1

## МІЖДІСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

(ген, кодирующий 11 $\beta$ -гидроксилазу) [86], повышенная частота характерна для сефардских евреев из Марокко, что указывает на эффект «основателя».

### Клиническая картина

Нарушение конверсии ДОК в кортикостерон приводит к высоким уровням ДОК и 11-дезоксикортизола; эффект массы субстрата приводит к увеличению синтеза андрогенов надпочечников. У девочек ВГН в младенчестве или детстве проявляется гипертензией, гипокалиемией, угрями, гирсутизмом и вирилизацией. Мальчики с ВГН из-за недостатка 11 $\beta$ -гидроксилазы имеют гипертензию, гипокалиемию и псевдопреждевременное половое созревание. Примерно две трети пациентов страдают гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести.

### Кто подлежит скринингу

Клиницисты должны обследовать детей, подростков и молодых людей с гипертензией, спонтанной гипокалиемией и низким уровнем альдостерона и ренина. Подозрение на этот дефект должно быть самым прицельным у девушек с вирилизацией и у мальчиков с псевдопреждевременным половым созреванием.

### Исследования на выявление случаев заболевания

Первоначальные скрининг-тесты включают в себя измерение уровня ДОК, 11-дезоксикортизола, андростендиона, тестостерона и дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), которые должны быть выше верхнего предела соответствующих референтных диапазонов (табл. 4). Если уровни этих гормонов выше их контрольных диапазонов у пациентов с гипертензией и гипокалиемией, врач должен провести подтверждающее тестирование, включая исследование зародышевой мутации.

### Недостаточность 17 $\alpha$ -гидроксилазы

#### Распространенность

Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы является очень редкой причиной ВГН. Достоверные данные о его распространенности отсутствуют, и частота, вероятно, составляет менее 1 случая на 1 000 000 живорожденных [87].

#### Клиническая картина

17 $\alpha$ -гидроксилаза необходима для синтеза кортизола и половых гормонов, ее дефицит приводит к снижению продукции кортизола и половых стероидов. У пациентов мужского пола с генотипом 46, XY заболевание проявляется псевдогермафродитизмом или женским фенотипом, у пациенток женского пола с генотипом 46, XX – первичной аменореей. Таким образом, больной с этой формой ВГН может не обратиться к врачу до наступления половой зрелости.

### Кто подлежит скринингу

Клиницисты должны обследовать детей, подростков и молодых людей, страдающих гипертензией и спонтанной гипокалиемией, а также с низким уровнем альдостерона и ренина. Подозрение на эту мутацию должно быть самым высоким при наличии первичной аменореи и псевдогермафродитизма. Хотя и очень редко, но среди популяции голландских меннонитов наблюдается повышенная частота дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы.

### Исследования на выявление случаев заболевания

Первоначальные скрининг-тесты включают в себя измерение уровней андростендиона, тестостерона, ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона и кортизола. Эти показатели должны быть либо низкими, либо на уровне нижнего квартиля их соответствующих референтных значений. Концентрация ДОК и кортикостерона в плазме должна быть выше верхнего предела их референтных диапазонов (табл. 4). Если уровни этих гормонов выше их референтных значений у пациентов с гипертензией и гипокалиемией, врач должен провести подтверждающее исследование, включая тестирование на зародышевую мутацию.

### Б. ДОК-продуцирующая опухоль

#### Распространенность

Чистые ДОК-продуцирующие опухоли надпочечников очень редки и, как правило, являются крупными и злокачественными [88]. В некоторых исследованиях сообщается о пациентах с доброкачественными ДОК-продуцирующими аденокортикальными аденомами [89].

#### Клиническая картина

Некоторые из этих новообразований надпочечников, помимо ДОК, продуцируют андрогены и эстрогены, которые могут вызывать вирилизацию у женщин или феминизацию у мужчин. Типичным клиническим проявлением является относительно быстрое развитие выраженной гипертензии, связанной с гипокалиемией и низкими уровнями альдостерона и ренина в крови. Не существует конкретной возрастной группы, у которой повышена частота этих редких опухолей.

### Кто подлежит скринингу

Клиницисты должны обследовать пациентов с АГ, спонтанной гипокалиемией и низким уровнем альдостерона и ренина.

### Исследования на выявление случаев заболевания

Высокий уровень ДОК в плазме крови или тетрагидродезоксикортикостерона в моче и большая опухоль надпочечников по данным КТ подтверждают диагноз. Секретция альдостерона у этих пациентов обычно подавляется.

Таблица 4. Результаты исследования надпочечников у пациентов с неальдостерон-опосредованным избытком минералокортикоидов или их эффектом\*

Расстройство	Свободный кортизол в 24-часовой моче	Отношение кортизол/кортизон мочи	ДОК	11-дезоксикортизол	Андростендион	ДГЭА-С
Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы	↓	-	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы	↓	-	↑	↑	↓	↑
ДОК-продуцирующая опухоль	-	-	↑↑↑	-	-	-
Первичная резистентность кортизола	↑↑	-	↑	↑	↑	↑
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов	↑↑↑↑**	↑↑↑↑	↑	-	-	-

\* У всех этих пациентов уровень альдостерона и ренина является низким или необнаруженным

\*\* Экскреция свободного кортизола в 24-часовой моче заметно увеличивается, если мнимый избыток минералокортикоидов обусловлен тяжелым синдромом Кушинга (например, эктопическим синдромом АКТГ)

«-» – без изменений



**В. Первичная резистентность к кортизолу****Распространенность**

Пациенты с первичной резистентностью к кортизолу (глюкокортикоиду), редким семейным синдромом, имеют повышенную секрецию кортизола и концентрацию кортизола в плазме крови без признаков синдрома Кушинга [90, 91]. Генетические дефекты глюкокортикоидных рецепторов и комплекса стероидных рецепторов вызывают первичную резистентность к кортизолу.

**Клиническая картина**

Синдром характеризуется гипокалиемическим алкалозом, гипертензией, повышенной концентрацией ДОК в плазме крови и усиленной секрецией андрогенов надпочечников. Гипертензия и гипокалиемия связаны с комбинированным действием избытка ДОК и увеличенным доступом кортизола к рецепторам минералокортикоидов, что обусловлено высокими уровнями продукции кортизола, которые подавляют активность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (HSD11B2).

**Кто подлежит скринингу**

Клиницисты должны обследовать пациентов (в первую очередь детей) с гипертензией, спонтанной гипокалиемией и низким уровнем альдостерона и ренина.

**Исследования на выявление случаев заболевания**

Первоначальные скрининговые тесты включают в себя измерение уровней кортизола, ДОК, 11-дезоксикортизола в крови, андростендиона, тестостерона и ДГЭА-С; все они обычно превышают верхний предел соответствующих референтных значений (табл. 4). Кроме того, 24-часовая экскреция кортизола с мочой превышает верхний предел референтного диапазона, а сывороточный АКТГ не подавляется. Подтверждающее исследование включает тестирование на зародышевую мутацию.

**Г. Синдром многого избытка минералокортикоидов**

Мнимый избыток минералокортикоидов является результатом нарушения активности микросомального фермента HSD11B2, который обычно инактивирует кортизол в почках, превращая его в кортизон (неактивное 11-кетосоединение) [92]. Кортизол может быть сильнодействующим минералокортикоидом, и если имеется генетическая недостаточность HSD11B2 или блокирована его активность, в почках повышен уровень кортизола.

**Распространенность**

Снижение активности HSD11B2 может быть наследственным или вторичным по отношению к фармакологическому ингибированию его ферментативной активности глицирризиновой кислотой (активное вещество корня солодки, *Glycyrrhiza glabra*) [93]. Врожденные формы являются редкими аутосомно-рецессивными расстройствами; исследователи выявили менее 50 таких случаев во всем мире [94].

Врожденный мнимый избыток минералокортикоидов обычно проявляется в детском возрасте гипертензией, гипокалиемией, низким весом при рождении, недостаточным развитием, полиурией и полидипсией, а также плохим ростом [86]. Приобретенный избыток минералокортикоидов, вызванный приемом корня солодки, сопровождается гипертензией и гипокалиемией; его причина выявляется в

истории болезни пациента. Если обильная гиперсекреция кортизола ассоциируется с синдромом Кушинга по причине эктопической секреции АКТГ и недостаточности фермента HSD11B2, одним из исходов может быть гипокалиемическая гипертензия [95].

**Кто подлежит скринингу**

Клиницисты должны обследовать пациентов с мнимым избытком минералокортикоидов из-за врожденного дефицита или ингибирования HSD11B2; эти пациенты могут иметь гипертензию, гипокалиемию, метаболический алкалоз и низкий уровень ренина, низкий уровень альдостерона и нормальный уровень кортизола в плазме крови.

**Исследования на выявление случаев заболевания**

Врач может подтвердить диагноз мнимого избытка минералокортикоидов путем выявления аномально высокого соотношения кортизола и кортизона в 24-часовом сборе мочи. Характерный аномальный метаболитный профиль мочевого соотношения кортизол/кортизон отражает снижение активности HSD11B2; отношение кортизола к кортизону обычно повышено и в 10 раз выше нормального значения [92]. Мнимый избыток минералокортикоидов, вызванный эктопической секрецией АКТГ, связан с высоким уровнем продукции кортизола, который подавляет активность HSD11B2. Уровень ДОК также может быть повышен при тяжелом АКТГ-зависимом синдроме Кушинга и способствует гипертензии и гипокалиемии при этом расстройстве.

**Д. Синдром Лиддла: аномальный почечно-тубулярный ионный транспорт**

В 1963 г. Грант Лиддл описал аутосомно-доминантную патологию почек с клиническими проявлениями, сходными с ПА, включая гипертензию, гипокалиемию и несоответствующий калийурез [96]. Однако уровни альдостерона и ренина в крови были очень низкими, поэтому исследователи назвали это нарушение псевдоальдостеронизмом.

**Распространенность**

Аутосомно-доминантные мутации в  $\beta$ - или  $\gamma$ -субъединице чувствительного к амилориду эпителиального натриевого канала вызывают синдром Лиддла [86]. Это чрезвычайно редкая патология, зарегистрированная менее чем в 30 семей во всем мире [97].

**Клиническая картина**

Данная мутация приводит к усиленной активности эпителиального натриевого канала, и у пациентов наблюдается увеличение реабсорбции натрия почками, истощение пула калия, гипертензия и гипокалиемия. Однако, как уже упоминалось, уровни альдостерона и ренина в крови являются низкими.

**Кто подлежит скринингу**

Клиницисты должны обследовать детей и взрослых с гипертензией, спонтанной гипокалиемией и низким уровнем альдостерона и ренина. Семейный анамнез гипертензии, связанной с гипокалиемией, делает синдром Лиддла более вероятным.

**Исследования на выявление случаев заболевания**

Врач, который выявил низкий уровень альдостерона и ренина у гипокалиемического пациента с гипертензией, должен рассмотреть вероятность наличия синдрома Лиддла. Как



только другие причины этого расстройства исключены (табл. 4), необходимо рассмотреть лечение пациентов с помощью амилорида или триамтерена. Клиницист может легко отличить синдром Лиддла от мнимого избытка минералокортикоидов, исходя из заметного улучшения течения гипертензии на фоне приема амилорида или триамтерена совместно с диетой, ограничивающей потребление натрия. Другие способы отличить синдром Лиддла от мнимого избытка минералокортикоидов включают наличие недостаточной эффективности спиронолактона и дексаметазона и нормального соотношения кортизон/кортизол в 24-часовой порции мочи. Доступно также клиническое генетическое тестирование.

### **V. ВТОРИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ И РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

#### **A. Определение и распространенность**

Начальные исследования более 80 лет назад установили, что уменьшение притока крови к почкам может инициировать повышение системного АД, определяемого как РВГ. За прошедшие годы было проведено обширное исследование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в качестве первичной гормональной оси, лежащей в основе этого процесса, и данное реноваскулярное заболевание стало одной из наиболее широко изучаемых моделей гипертензии и сосудистых ангиотензинозависимых заболеваний.

Вторичный гиперальдостеронизм отражает патологически повышенные уровни альдостерона из-за активации оси ренин-ангиотензин; РВГ – один из таких примеров. Другие ситуации, связанные со вторичным избытком альдостерона, включают инфаркт почки, истощение объема жидкости с применением диуретиков или без, почечную гипоперфузию, связанную с сердечной или печеночной недостаточностью, или (реже) первичную избыточную выработку ренина юстагломерулярной опухолью. Вторичный гиперальдостеронизм, связанный с истощением объема жидкости или сердечной или печеночной недостаточностью, обычно не связан с гипертензией.

Большинство исследований, посвященных распространенности сосудистых заболеваний, фокусируются на частоте выявления стеноза почечной артерии, а не на фактическом развитии гипертензии. Это различие важно, потому что почка переносит некоторую степень окклюзии сосудов без клинических проявлений. Частота фактической РВГ значительно меньше, чем при стенозе почечной артерии. Некоторые исследователи утверждают, что постановка диагноза РВГ зависит от снижения АД после технически успешной реваскуляризации или удаления пораженной почки.

Большинство стенозов почечной артерии в США вызвано атеросклеротическими заболеваниями (приблизительно 85%) или какой-либо формой фиброзно-мышечной дисплазии (приблизительно 15%). Распространенность атеросклеротического стеноза почечной артерии увеличивается с возрастом и другими атеросклеротическими проявлениями. Популяционные исследования показывают, что у 6,8% лиц старше 65 лет частота стеноза почечной артерии с окклюзией просвета составляет более 60%.

Исследования по изучению визуализационного скрининга у пациентов, перенесших ангиографию по поводу

других атеросклеротических заболеваний, показали, что у 14–33% из них стеноз почечной артерии зависит от степени заболевания. Аналогичным образом, исследования по изучению визуализационного скрининга у потенциальных доноров почек показали, что у 3–5% здоровых людей имеется некоторая степень фиброзно-мышечной дисплазии.

Как часто эти повреждения приводят к РВГ, и какой является ее истинная распространенность, остается неясным, однако по данным оценки медицинских центров по лечению гипертензии предполагают, что у 1–5% пациентов с гипертензией может быть компонент РВГ.

#### **B. Клиническая картина**

Реноваскулярная окклюзионная болезнь, обуславливающая активацию РААС, может приводить к появлению спектра проявлений, включая РВГ, АГ с ускоренной/злокачественной фазой, нарушения сердечной функции, застой кровообращения («внезапный отек легких») и, в конечном счете, к повреждению паренхимы почек с необратимой потерей их функции. Распознавание этих проявлений и обеспечение улучшения контроля АД, а также сердечной и почечной функции остаются основными проблемами для клиницистов. В таблице 5 приведены клинические сценарии, которые требуют скрининга и диагностических исследований на РВГ.

#### **B. Кто подлежит скринингу**

Польза скрининга и диагностического тестирования на РВГ и другие причины вторичного альдостеронизма частично зависит от готовности действовать на результат. В последние годы ориентация на выявление стеноза почечной артерии уменьшилась. Одна из причин этого заключается в том, что медикаментозная терапия является чрезвычайно эффективной при блокировании РААС без необходимости проведения эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации. В нескольких недавних проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) не было выявлено существенных дополнительных преимуществ стеновой реваскуляризации при стенозе атеросклеротической почечной артерии [98]. Таким образом, можно утверждать, что врачи должны ограничить скрининг этого заболевания, если медикаментозная терапия неэффективна или риски развития циркуляторной или почечной недостаточности оправдывают процедуру восстановления кровообращения, как указано в таблице 5. Поскольку эти РКИ не смогли включить или исключить множество пациентов с высоким риском, врачи должны индивидуализировать лечение многих больных, особенно с быстро ухудшающейся функцией почек, прогрессирующей гипертензией или эпизодами отека легких.

#### **G. Исследования на выявление случаев заболевания**

##### **Визуализационные исследования**

Дуплексное УЗИ почечной артерии с измерением пиковой систолической скорости вдоль сосудистого тракта имеет чувствительность выше 85% и специфичность 92% при атеросклерозе с окклюзией просвета более 60% [99, 100]. Это относительно недорогой и доступный метод исследо-

**Таблица 5. Клинические сценарии, связанные с реноваскулярным заболеванием**

Клинический сценарий
Начало АГ до 30 лет
Прогрессирующая, резистентная, злокачественная гипертензия
Ухудшение функции почек (повышение креатинина более чем на 30% от уровня до лечения) в ответ на ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина
Впервые возникшая гипертензия после 50 лет (наводит на мысль об атеросклеротическом стенозе почечной артерии)
Асимметричные почки с разницей в размерах более 1,5 см и необъяснимая потеря функции почек
Неожиданный необъяснимый отек легких («внезапный отек легких»)

вания, который предоставляет информацию о размере почек, резистивном индексе и перфузии, и при проведении опытным специалистом редко дает ложноположительные результаты. Тем не менее, для данного метода диагностики характерны оператор-независимые ложноотрицательные результаты и технические сбои [101].

КТ-ангиография обладает чувствительностью выше 90% и специфичностью 97%, сходна с катетеризационной ангиографией и магнитно-резонансной ангиографией высокого разрешения. КТ-ангиография обеспечивает детальное изображение коркового и мозгового вещества почек с высоким разрешением сосудов. Однако данный метод относительно дорог и обладает потенциальной йод-контрастной токсичностью.

Магнитно-резонансная ангиография обеспечивает детальное изображение и функциональное тестирование оксигенированной визуализации. Однако она также является относительно дорогостоящей и имеет потенциальную токсичность гадолиния.

Радионуклидная скintiграфия с применением ИАПФ или без (ренограмма каптоприла) редко имеет ложноотрицательные результаты и дает ограниченную информацию о патологии крупных сосудов. Однако для данного метода характерны ложноположительные результаты при нарушенной функции почек.

#### **Эндокринные диагностические исследования**

Клиницисты используют активность ренина в периферической крови, прямое измерение массы ренина и концентрации альдостерона в плазме крови для определения вторичного избытка альдостерона. Однако эти тесты неспецифичны и в значительной степени зависят от условий тестирования, включая натриевый баланс и лекарственную терапию. Измерение активности ренина плазмы после введения ИАПФ (т. е. каптоприла) – исследование, называемое «усиленной активностью ренина плазмы», – является неспецифическим и имеет ограниченную чувствительность и плохое прогностическое значение.

Обычно применяется измерение уровня ренина в почечной вене с целью диагностики, связанной с хирургической реваскуляризацией. Несмотря на умеренную инвазивность, эти измерения имеют существенную ценность для прогнозирования реакции АД на реваскуляризацию или нефрэктомии [102] и позволяют локализовать выработку ренина при определенных нарушениях (например, опухоль из юкстагломерулярных клеток, инфаркт почки). Однако на них влияют условия тестирования (как и на все гормональные измере-

ния РААС). В эпоху эндоваскулярного стентирования клиницисты такую диагностику используют реже, отчасти потому, что АД менее часто является основной мотивацией для диагностического тестирования (в отличие от спасения функции почек или лечения рецидивирующего отека легких).

## **VI. ДРУГИЕ ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

### **А. Синдром Кушинга**

#### **Распространенность**

Ятрогенный синдром Кушинга является относительно распространенным явлением. А вот эндогенный синдром Кушинга встречается редко, с частотой менее одного случая на 1 млн человек в год [103]. Избыточная секреция АКТГ опухолью гипофиза является причиной эндогенного синдрома Кушинга у 85% пациентов и называется «болезнь Кушинга». У женщин она встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин, причем максимальная частота случаев приходится на возраст от 20 до 50 лет. Эктопические АКТГ-секретирующие новообразования и АКТГ-независимые формы синдрома Кушинга (например, аденома надпочечников, карциномы надпочечников и нодулярные гиперплазии надпочечников) отвечают за 15% эндогенных случаев. Гипертензия развивается у 75–80% пациентов с синдромом Кушинга [104, 105]. Ее механизмы включают повышенный синтез ДОК, повышенную вазопрессорную чувствительность к эндогенным вазоконстрикторам (например, адреналин, ангиотензин II), увеличение сердечного выброса, активацию РААС за счет увеличения выработки печеночного ангиотензиногена и активацию кортизолом минералокортикоидных рецепторов.

#### **Клиническая картина**

Типичные проявления синдрома Кушинга включают: увеличение веса при центральном ожирении (тонкие конечности), округление лица и гиперволемию, надключичные жировые подушечки, жировые подушки в дорсоцервикальной области, «легкие» (спонтанные) синяки, тонкую кожу (т. н. «папиросная бумага»), уменьшение толщины складок кожи, плохое заживление ран, пурпурные борозды (обычно 0,1 см в ширину), слабость проксимальных мышц, эмоциональные и когнитивные изменения (например, раздражительность, плач, депрессию, беспокойство), гирсутизм, гиперандрогению (например, угревую сыпь), АГ, остеопению и остеопороз, непереносимость глюкозы и сахарный диабет, полиурию, гиперлипидемию, оппортунистические и грибковые инфекции (например, слизисто-кожный кандидоз, опоясывающий лишай, лихорадку), менструальную дисфункцию и нарушение репродуктивной функции, нефролитиаз. Эти клинические признаки могут возникать медленно, со временем. Поэтому сравнение текущего состояния пациента со старыми фотографиями неоченимо. Многие из этих признаков и симптомов являются общими и не отличительными (например, ожирение, гипертензия, измененная толерантность к глюкозе и нарушение менструальной функции).

#### **Кто подлежит скринингу**

Врач должен обследовать любого пациента с гипертензией, у которого имеются признаки или симптомы, соответствующие клиническому проявлению синдрома Кушинга (как указано в предыдущем пункте).

### *Исследования на выявление случаев заболевания*

Стандартные лабораторные исследования могут выявить гипергликемию натощак, гиперлипидемию, гипокалиемию и лейкоцитоз с относительной лимфопенией. Выработка минералокортикоидов при эндогенном синдроме Кушинга обычно в пределах нормы; уровни альдостерона и ренина обычно в норме или снижены, а уровень ДОК в норме или незначительно увеличен. Альдостерон, ДОК и половые стероиды могут повышаться при карциномах надпочечников [106].

Исследования по выявлению эндогенного избытка кортизола включают в себя тест подавления 1 мг дексаметазоном в течение ночи, измерение кортизола в ночной слюне, а также определение уровня кортизола в 24-часовой порции мочи. Если результаты тестов на выявление синдрома Кушинга не соответствуют норме, клиницист должен провести подтверждающее тестирование. Клиническое практическое руководство по синдрому Кушинга Эндокринологического общества дополнительно описывает исследования, которые подтверждают этот диагноз и определяют причину избытка кортизола [95].

### **Б. Тиреоидная дисфункция**

#### **Гипертиреоз**

##### *Распространенность*

Гипертиреоз чаще встречается у женщин, с частотой от 0,5 до 1,0% [107–109]. В Национальном исследовании состояния здоровья и питания III (National Health and Nutrition Examination Survey III) 2 из 1000 пациентов, которые не принимали препараты для лечения щитовидной железы (ЩЖ) и не сообщали о наличии заболевания ЩЖ в анамнезе, имели «клинически значимый» гипертиреоз [110]. Частота заболевания среди пожилого населения колеблется от 0,4 до 2,0% [111–113]. Наиболее распространенные причины включают болезнь Грейвса, токсический многоузловой зоб, токсическую аденому и тиреоидит. Данных о распространенности гипертиреоза среди пациентов с гипертензией нет.

##### *Клиническая картина*

Когда чрезмерное количество циркулирующих гормонов ЩЖ взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов на периферических тканях, повышается как метаболическая активность, так и чувствительность к циркулирующим катехоламинам. «Тиреотоксические» пациенты обычно имеют тахикардию, высокий сердечный выброс, увеличенный ударный объем, снижение периферического сосудистого сопротивления и повышенное систолическое АД [114]. В клинической картине может доминировать потеря веса (несмотря на повышенный аппетит), непереносимость тепла, мышечная слабость и гипергидроз. Кроме того, у пациентов с болезнью Грейвса могут доминировать симптомы, связанные с тиреоидной офтальмопатией.

##### *Кто подлежит скринингу*

Врач должен проводить скрининг всех пациентов с гипертензией, у которых есть подозрение на гипертиреоз, исходя из клинической картины.

### *Исследования на выявление случаев заболевания*

Исследование на выявление данной патологии включает в себя измерение концентраций в крови тиреотропного

гормона и свободного тироксина. Кроме того, эти пациенты должны пройти всестороннее физикальное обследование, которое включает измерение частоты пульса, АД, частоты дыхания, массы тела и пальпацию ЩЖ. После установления клинического и биохимического диагноза гипертиреоза врачи также часто проводят визуализационные тесты и выявляют наличие аутоантител к ЩЖ; оба эти исследования могут быть полезны при определении основной причины гипертиреоза. Первоначальное лечение пациентов с гипертензией и гипертиреозом включает назначение β-адреноблокаторов для лечения гипертензии, тахикардии и тремора. Окончательное лечение гипертиреоза зависит от причины заболевания [115].

#### **Гипотиреоз**

##### *Распространенность*

Частота субклинического гипотиреоза колеблется от 4,3 до 8,5%, а распространенность явного гипотиреоза – от 0,3 до 0,4% [110, 116]. Частота гипертензии (обычно диастолической) повышена в 3 раза у пациентов с гипотиреозом и может составлять до 1% случаев диастолической гипертензии у населения в целом [117, 118]. Механизмы повышения АД включают повышение системного сосудистого сопротивления и увеличение внеклеточного объема жидкости. Данных о распространенности гипотиреоза среди пациентов с АГ нет.

##### *Клиническая картина*

Клинические проявления гипотиреоза зависят от степени дефицита гормонов ЩЖ и скорости потери тиреоидных гормонов – тироксина и трийодтиронина. Пациенты могут быть вялыми и иметь медленную мозговую деятельность, замедленную речь, непереносимость холода, запор и брадикардию. У таких больных обычно сухие, хрупкие волосы, а также наблюдается отек лица и век (периорбитальный отек), что связано с подкожным накоплением гликозаминогликанов. Язык у них может быть утолщенным, а голос глубоким и грубым. У пациентов с гипотиреозом обычно медленный пульс и диастолическая гипертензия. Сердечный выброс уменьшается, и у больных может возникать одышка напряжения.

##### *Кто подлежит скринингу*

Врач должен проводить скрининг всех пациентов с гипотиреозом, у которых есть гипертензия и любой из признаков, перечисленных в предыдущем пункте.

### *Исследования на выявление случаев заболевания*

Измерение уровня сывороточного тиреотропина и свободного тироксина – ключевые исследования для выявления заболевания. При первичном гипотиреозе концентрация тиреотропина в сыворотке выше референтного диапазона, а концентрация свободного тироксина в крови обычно ниже нижнего предела референтного значения. При центральном гипотиреозе по причине гипоталамической или гипофизарной дисфункции концентрация тиреотропина в сыворотке крайне низкая как для нижнего уровня свободного тироксина. Лечение дефицита гормонов ЩЖ снижает АД у двух третей пациентов с гипертензией и нормализует АД у остальных. Синтетический левотироксин является препаратом выбора терапии гипотиреоза [119].



### **В. Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз** **Распространенность**

Наиболее частой причиной гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз, распространенность которого составляет 0,20% у женщин и 0,09% у мужчин, с тенденцией увеличения с возрастом [120]. Гиперкальциемия ассоциируется с повышенной частотой гипертензии [121]. Частота последней у пациентов с первичным гиперпаратиреозом колеблется от 10 до 60% [121]. Данные о распространенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов с гипертензией отсутствуют.

#### **Клиническая картина**

Большинство пациентов с первичным гиперпаратиреозом бессимптомны. Другие пациенты могут иметь симптомы, связанные с хронической гиперкальциемией, такие как полиурия и полидипсия, запоры, остеопороз, нефролитиаз, язвенная болезнь и гипертензия. Механизмы гипертензии неясны, поскольку отсутствует прямая корреляция с повышенным уровнем паратиреоидного гормона или кальция. АГ, связанная с гиперпаратиреозом, может также возникать как осложнение гиперкальциемии, вызванной почечной недостаточностью.

#### **Кто подлежит скринингу**

Клиницисты должны обследовать всех пациентов с гипертензией и гиперкальциемией на предмет гиперпаратиреоза.

#### **Исследования на выявление случаев заболевания**

Подтвердить гиперпаратиреоз как причину гиперкальциемии можно, измерив сывороточный уровень паратиреоидного гормона и 24-часовую экскрецию кальция с мочой. Чтобы исключить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию, надлежит определить уровень кальция в моче [122]. При наличии гиперкальциемии клиницисты должны направить пациента к соответствующему специалисту. Лечение гиперпаратиреоза оперативное; после успешной паратиреоидэктомии гипертензия может уменьшиться [123, 124].

### **Г. Акромегалия**

#### **Распространенность**

Акромегалия – редкое заболевание с частотой 40–70 случаев на 1 млн населения [125, 126].

#### **Клиническая картина**

Хронический избыток гормона роста в результате его выработки опухолью гипофиза приводит к клиническому синдрому акромегалии. Хроническое действие избыточного уровня гормона роста включает в себя чрезмерный рост мягких тканей, прогрессирующее разрушение зубов, дегенеративный артрит, связанный с чрезмерным ростом хондральной и синовиальной ткани в суставах, низкий звучный голос, чрезмерное потоотделение и жирную кожу, периневральную гипертрофию, приводящую к ущемлению нерва (например, синдром запястного канала), сердечную дисфункцию и гипертензию [127]. Гипертензия возникает у 20–40% пациентов и связана с удержанием натрия и увеличением объема внеклеточной жидкости [128, 129]. Данные о распространенности акромегалии у пациентов с АГ отсутствуют.

#### **Кто подлежит скринингу**

Больные АГ, которые должны проходить скрининг на акромегалию, включают пациентов со случайно обнаруженными опухолями гипофиза и пациентов с типичными

клиническими проявлениями акромегалии, особенно с лицевыми признаками или с несколькими ассоциирующимися состояниями (например, синдром апноэ сна, сахарный диабет 2-го типа, артрит, синдром запястного канала, гипергидроз и гипертензия).

#### **Исследования на выявление случаев заболевания**

Измерение инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови является исследованием выбора [130]. Клиницисты должны направить пациента к эндокринологу в случае, когда инсулиноподобный фактор роста 1 превышает верхний предел референтного значения для соответствующего возраста и пола. Хирургическое вмешательство на гипофизе является лечением выбора; при необходимости врач также может назначить медикаментозную терапию или облучение, или и то и другое [130]. Гипертензия, связанная с акромегалией, наиболее эффективно лечится путем снижения избыточного уровня гормона роста [129]. Если хирургическое лечение невозможно, гипертензия обычно хорошо поддается лечению диуретиками.

### **Д. Обструктивное апноэ сна**

ОАС – повторяющееся частичное (гипопноэ) или полное (апноэ) закрытие дыхательных путей во время сна. Оно характеризуется нарушением сна, прерывистой гипоксемией и гиперкапнией, а также изменениями внутригрудного давления. Физиологическое влияние ОАС, в том числе на эндокринные пути, является множественным и сложным. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что ОАС вызывает множественные неблагоприятные эффекты, включая эндотелиальную дисфункцию, воспаление, окислительный стресс, ригидность сосудов, стимуляцию РААС, метаболические нарушения, повреждение структур сердца и функциональные изменения, активацию симпатической нервной системы [131].

ОАС тесно связано с гипертензией; это особенно характерно для резистентной или трудно поддающейся лечению гипертензии [132–140]. В нескольких обсервационных исследованиях сообщалось о положительной корреляции между уровнем альдостерона и степенью тяжести ОАС у пациентов с резистентной гипертензией [141–146]. Исследования показывают, что усиление терапии диуретиками (включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов) может уменьшить тяжесть ОАС у пациентов с резистентной гипертензией [147–150].

#### **Распространенность**

Около 20% взрослых страдают как минимум умеренным ОАС (индекс апноэ-гипопноэ составляет от 5 до 14 событий в час), и один из 15 взрослых имеет умеренное или тяжелое ОАС (индекс апноэ-гипопноэ – 15 случаев в час) [134]. ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [151, 152], хотя его распространенность увеличивается у женщин после менопаузы [153]. ОАС сильно ассоциируется с избыточным весом или ожирением, его частота составляет от 60 до 80% у лиц с ожирением [154, 155]. ОАС также ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа [156]. Распространенность ОАС увеличивается с возрастом, так, оно в 2–3 раза чаще встречается у пожилых людей (65 лет) по сравнению с более молодыми (30–64 года), оценочная



частота у лиц старше 65 лет составляет 65% [157–159]. ОАС чаще встречается у афроамериканцев, чем у белокожих, особенно у детей и подростков, а исследования взрослых показывают, что у афроамериканцев, как правило, ОАС является более выраженным, нежели у белых (160–163).

ОАС и гипертензия обычно сосуществуют. Примерно у 50% людей с ОАС наблюдается АГ, и, по оценкам, 30–40% пациентов с гипертензией страдают ОАС [131, 136–138]. ОАС особенно распространено у лиц с резистентной гипертензией – от 70 до 90% [140–142, 146]. Тем не менее, непрерывная терапия созданием положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) у пациентов с ОАС и резистентной гипертензией, хоть и оказалась полезной, но не привела к существенному уменьшению уровня АД. Например, слепое РКИ, которое оценивало результаты 117 пациентов с умеренным или тяжелым ОАС, рандомизированных на 6-месячную CPAP-терапию (неинвазивная вентиляция легких) или отсутствие терапии, не выявило значимой разницы в изменении АД между группой лечения и контрольными группами [164]. В открытом многоцентровом РКИ CPAP-терапия в течение 12 недель в параллельных группах пациентов с ОАС и резистентной гипертензией по сравнению с контрольными группами привела к снижению 24-часового среднего и диастолического АД и к улучшению ночной картины АД [165].

### **Клиническая картина**

Пациенты с ОАС часто жалуются на храп (особенно громкий, который беспокоит других), эпизоды наблюдаемых апноэ либо хаотического дыхания и/или дневную сонливость, которая нередко бывает тяжелой. Другие жалобы включают фрагментированный сон с частыми возбуждениями, пробуждением от храпа с удушьем или задыханием, никтурию, сухость во рту и/или головные боли по утрам, дневную усталость, когнитивную дисфункцию, включая ухудшение памяти и/или затруднение концентрации внимания, а также симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ассоциирующиеся с заболеванием процессы, которые усиливаются в условиях ОАС, включают гипертензию, заболевания сердца, фибрилляцию предсердий, инсульт в анамнезе, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и сексуальную дисфункцию.

Физический осмотр может быть не показателен; ОАС чаще встречается у лиц, страдающих ожирением (индекс массы тела свыше 30 кг/м<sup>2</sup>), пожилых (старше 65 лет), имеющих увеличенную окружность шеи (более 43 см у мужчин и 37 см у женщин), небольшой верхний дыхательный тракт и/или ретрогнатию либо микрогнатию.

### **Кто подлежит скринингу**

Клиницисты должны проводить скрининг на ОАС всем пациентам с АГ при наличии соответствующих признаков и симптомов в анамнезе. Хотя решение о проведении окончательного исследования должно быть индивидуализировано, анамнез громкого храпа, засвидетельствованного апноэ и/или жалоб на необъяснимую дневную сонливость требует дальнейшего исследования. Хотя резистентная гипертензия сама по себе еще не является достаточной причиной для проведения окончательного исследования на ОАС, у врача должен быть низкий порог для назначения такого тестирования, учитывая необычайно высокую распространенность ОАС у лиц с резистентной гипертензией.

### **Исследования на выявление случаев заболевания**

Окончательный диагноз ОАС требует проведения полисомнографии. Исторически сомнологи контролируют пациентов в лаборатории сна. Это позволяет осуществлять непрерывную регистрацию нескольких параметров, включая стадию сна с использованием электроэнцефалограммы, движения глаз с применением электроокулограммы, положение тела с использованием видео, движения конечностей с применением электромиограммы, дыхание (поток, усилие, насыщение кислородом) и храп. Однако в последнее время для диагностики ОАС все чаще используются домашние системы мониторинга сна. Они менее дороги и более удобны для обследуемого, но в целом измеряют меньшее количество параметров (часто исключая электроэнцефалограмму и электроокулограмму). Если врач подозревает наличие ОАС у пациента с АГ, он должен направить его к сертифицированному специалисту по сну для обследования и соответствующей полисомнографической оценки с помощью как контролируемого, так и домашнего тестирования.

## **VII. РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ПОДХОДА К РАССМОТРЕНИЮ И ВЫЯВЛЕНИЮ ЭНДОКРИННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Большое значение имеет клинический контекст. Например, выявление случаев эндокринной гипертензии может не иметь клинического значения у пожилого пациента со множественными сопутствующими заболеваниями, которые ограничивают качество жизни. Однако скрининг на эндокринную гипертензию может стать ключом к улучшению и продлению жизни у большинства пациентов с гипертензией, особенно у молодых.

### **Клинический случай**

У 36-летней женщины впервые выявлена гипертензия, при повторных измерениях систолическое АД – от 150 до 170 мм рт. ст., диастолическое – от 95 до 110 мм рт. ст. За исключением случайных головных болей и учащенного сердцебиения, заболевание протекает бессимптомно. Женщина была здоровой и активной. Не курит, не употребляет алкоголь. Когда ей было за 30, ей сообщили, что у нее зоб. За последний год женщина набрала 5 кг, в анамнезе рецидивирующий нефролитиаз. По словам ее мужа, она храпит по ночам, но периодов апноэ он не наблюдал. На опросе пациентка сообщила, что по утрам она не чувствует себя отдохнувшей. Первая менструация в возрасте 11 лет, имеет трех биологических детей. Не ест кондитерскую сладку. Семейный анамнез положителен в отношении гипертензии у отца, гипертиреоза у бабушки по матери и гипотиреоза у матери. Семейный анамнез эндокринных расстройств или опухолей надпочечников отрицательный.

Степень гипертензии у этой 36-летней женщины заслуживает исследования по вторичным причинам. Анамнез головных болей и учащенного сердцебиения указывает на возможную феохромоцитому. Врач должен проверить уровень кальция и фосфора в сыворотке по причине анамнеза нефролитиаза. Увеличение веса за последний год может быть ключом к синдрому Кушинга, поэтому следует исключить этот диагноз. История храпа и то, что женщина не чув-

ствует себя отдохнувшей утром, должна побудить провести исследование на ОАС. Необходимо исключить дисфункцию ЩЖ, основанную на ее анамнезе зоба и семейном анамнезе аутоиммунного заболевания ЩЖ. Поскольку симптомы или признаки ПА отсутствуют, необходимо исключить этот диагноз у всех пациентов с выраженной гипертензией. Кроме того, пациентка находится в возрастной группе, в которой необходимо рассмотреть фибромышечную дисплазию

почечных артерий. В зависимости от степени гипертензии и давности заболевания можно последовательно или одновременно провести исследования для подтверждения перечисленных потенциальных диагнозов.

Со списком литературы можно ознакомиться в полной версии статьи по адресу:  
<https://academic.oup.com/edrv/article/38/2/103/3104343>

## СКРИНИНГ ЭНДОКРИННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### Научное заявление Эндокринологического общества

**William F. Young Jr.**, отделение эндокринологии, диабета, обмена веществ, питания и внутренних болезней клиники Майо, Рочестер, штат Миннесота, США  
**David A. Calhoun**, программа сосудистой биологии и гипертензии, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, медицинский факультет Университета Алабамы и Бирмингема, штат Алабама, США  
**Jacques W.M. Lenders**, отделение внутренней медицины медицинского центра Университета Радбауд, Неймеген, Нидерланды; отделение внутренней медицины III Университетской больницы Карла Густава Каруса, Технический университет Дрездена, Германия  
**и другие авторы**

Артериальная гипертензия может быть первоначальным клиническим проявлением, по меньшей мере, 15 эндокринных расстройств. Точный диагноз эндокринной гипертензии позволяет клиницистам выполнить хирургическое лечение или добиться оптимального клинического ответа в ходе специфической фармакологической терапии. Клиницисту важно знать, когда и как следует проводить исследование по выявлению случаев всех эндокринных нарушений, при которых гипертензия может являться симптомом. В данной статье рассмотрены различные формы эндокринной гипертензии с акцентом на распространенность и клиническую картину, а также даны рекомендации относительно того, когда следует проводить исследования для выявления заболевания, и описаны имеющиеся в настоящее время диагностические тесты.

Артериальной гипертензией страдает 28,6% взрослого населения США. В большинстве случаев она является первичной (основной или идиопатической), но приблизительно у 15% пациентов выявляется вторичная артериальная гипертензия. Более 50% детей с артериальной гипертензией имеют вторичную причину заболевания. У людей моложе 40 лет распространенность вторичной гипертензии составляет примерно 30%. Вторичные причины артериальной гипертензии включают почечные (например, паренхиматозные заболевания почек) и эндокринные. Гипертензия может быть начальным клиническим проявлением многих эндокринных расстройств: феохромоцитомы и симпатической параганглиомы, первичного альдостеронизма, гипердезоксикортикостеронизма (врожденная гиперплазия надпочечников – 11 $\beta$ -гидроксилазная недостаточность, 17 $\alpha$ -гидроксилазная недостаточность, дезоксикортикостерон-продуцирующая опухоль, первичная резистентность кортизола), синдрома Кушинга, мнимого избытка минералокортикоидов/дефицита 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, гиперпаратиреоза, вторичного гиперальдостеронизма, реноваскулярной гипертензии, гипотиреоза, гипертиреоза, обструктивного апноэ сна и др.

Большое значение имеет клинический контекст заболевания. Например, выявление случаев эндокринной гипертензии может не иметь клинического значения у пожилого пациента с множественными сопутствующими заболеваниями, которые ограничивают качество жизни. Однако скрининг на эндокринную гипертензию может стать ключом к улучшению и продлению жизни большинства пациентов с артериальной гипертензией, особенно молодых.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эндокринная гипертензия, Эндокринологическое общество.

## СКРИНІНГ ЕНДОКРИННОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

### Наукова заява Ендокринологічного товариства

**William F. Young Jr.**, відділення ендокринології, діабету, обміну речовин, харчування і внутрішніх хвороб клініки Майо, Рочестер, штат Міннесота, США  
**David A. Calhoun**, програма судинної біології і гіпертензії, відділення серцево-судинних захворювань, медичний факультет Університету Алабами і Бірмінгема, штат Алабама, США  
**Jacques W.M. Lenders**, відділення внутрішньої медицини медичного центру Університету Радбауд, Неймеген, Нідерланди; відділення внутрішньої медицини III Університетської лікарні Карла Густава Каруса, Технічний університет Дрездена, Німеччина  
**та інші автори**

Артеріальна гіпертензія може бути первинним клінічним проявом щонайменше 15 ендокринних розладів. Точний діагноз ендокринної гіпертензії дозволяє клініцистам здійснити хірургічне лікування або досягти оптимальної клінічної відповіді під час специфічної фармакологічної терапії. Клініцисту важливо знати, коли і як слід проводити дослідження щодо виявлення випадків усіх ендокринних порушень, при яких гіпертензія може бути симптомом. У даній статті розглянуті різні форми ендокринної гіпертензії з наголосом на поширеність і клінічну картину, а також представлені рекомендації щодо того, коли слід проводити дослідження для виявлення захворювання, і описані наявні діагностичні тести.

На артеріальну гіпертензію страждає 28,6% дорослого населення США. У більшості випадків вона є первинною (основною або ідіопатичною), але приблизно у 15% пацієнтів виявляється вторинна артеріальна гіпертензія. Понад 50% дітей з артеріальною гіпертензією мають вторинну причину захворювання. У людей, молодших за 40 років, поширеність вторинної гіпертензії становить приблизно 30%. Вторинні причини артеріальної гіпертензії включають ниркові (наприклад, паренхіматозні захворювання нирок) та ендокринні. Гіпертензія може бути початковим клінічним проявом багатьох ендокринних розладів: феохромоцитомі і симпатичної парагангліомі, первинного альдостеронізму, гіпердезоксикортикостеронізму (вроджена гіперплазія наднирників – 11 $\beta$ -гідроксилазна недостатність, 17 $\alpha$ -гідроксилазна недостатність, пухлина, що продукує дезоксикортикостерон, первинна резистентність кортизолу), синдрому Кушинга, уявного надлишку мінералокортикоїдів / дефіциту 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, гіперпаратиреозу, вторинного гіперальдостеронізму, реноваскулярної гіпертензії, гіпотиреозу, гіпертиреозу, обструктивного апноє сну та ін.

Велике значення має клінічний контекст захворювання. Наприклад, виявлення випадків ендокринної гіпертензії може не мати клінічного значення в літнього пацієнта з численними супутніми захворюваннями, які обмежують якість життя. Однак скринінг на ендокринну гіпертензію може стати ключом до поліпшення і продовження життя більшості пацієнтів із артеріальною гіпертензією, особливо молодих.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ендокринна гіпертензія, Ендокринологічне товариство.

## SCREENING FOR ENDOCRINE HYPERTENSION

### An Endocrine Society scientific statement

**William F. Young Jr.**, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota  
**David A. Calhoun**, Vascular Biology and Hypertension Program, Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama  
**Jacques W.M. Lenders**, Department of Internal Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands; Department of Internal Medicine III, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Germany  
**and other authors**

Hypertension may be the initial clinical presentation for at least 15 endocrine disorders. An accurate diagnosis of endocrine hypertension provides clinicians with the opportunity to render a surgical cure or to achieve an optimal clinical response with specific pharmacologic therapy. It is challenging for the clinician to know when and how to perform case-detection testing for all the endocrine disorders in which hypertension may be the presenting symptom. Herein, we review the different forms of endocrine hypertension, with a focus on prevalence, clinical presentation, guidance on when to perform case detection testing, and currently available case-detection tests.

Hypertension affects 28.6% of adults in United States. In most, hypertension is primary (essential or idiopathic), but a subgroup of approximately 15% has secondary hypertension. More than 50% of children who present with hypertension have a secondary cause. In young adults (< 40 years old), the prevalence of secondary hypertension is approximately 30%. The secondary causes of hypertension include renal causes (e.g., renal parenchymal disease) and endocrine causes. Hypertension may be the initial clinical presentation many endocrine disorders: pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma, primary aldosteronism, hyperdeoxycorticosteroidism (congenital adrenal hyperplasia – 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency, 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, deoxycorticosterone-producing tumor, primary cortisol resistance), cushing syndrome, apparent mineralocorticoid excess / 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, hyperparathyroidism, secondary hyperaldosteronism, renovascular hypertension, hypothyroidism, hyperthyroidism, obstructive sleep apnea and others.

Clinical context is important. For example, case detection for endocrine hypertension may not be clinically important in an older patient with multiple life-limiting comorbidities. However, screening for endocrine hypertension may be key to enhancing and prolonging life in most patients with hypertension, especially younger patients.

**Keywords:** arterial hypertension, endocrine hypertension, Endocrine Society.