

Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей

В.В. Титова, О.А. Кисляк, Т.Ю. Демидова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Вторичная артериальная гипертензия эндокринного генеза (ЭАГ) – форма повышения артериального давления (АД), в основе которой лежит заболевание эндокринного органа, ответственного хотя бы косвенно за регуляцию АД. В этих случаях артериальная гипертензия (АГ) представляется лишь одним из симптомов основного заболевания. Эндокринные заболевания, ассоциированные с вторичной гипертензией, могут иметь уникальные клинические особенности, а также быть бессимптомными и выявляться во время лечения резистентной АГ (рефрактерной к стандартной антигипертензивной терапии). Наиболее часто причинами ЭАГ являются заболевания надпочечников и гипофиза. В данном обзоре рассмотрены этиопатогенетические звенья, принципы диагностики и лечения заболеваний, лежащих в основе развития ЭАГ.

Ключевые слова: эндокринная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, врожденная дисфункция коры надпочечников, феохромоцитома, паранганглиома, синдром Кушинга, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Титова В.В., Кисляк О.А., Демидова Т.Ю. Эндокринная артериальная гипертензия: причины развития, принципы диагностики и лечения. Лекция для врачей. FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0047

Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors

Victoria V. Titova, Oksana A. Kislyak, Tatiana Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Secondary arterial hypertension of endocrine genesis (EAH) is a form of increased blood pressure (BP), which is caused by a disease of the endocrine organ, which is responsible, at least indirectly, for the regulation of blood pressure. In these cases, arterial hypertension (AH) appears to be only one of the symptoms of the underlying disease. Endocrine diseases associated with secondary hypertension can have unique clinical features, as well as be asymptomatic and detected during the treatment of refractory arterial hypertension (refractory to standard antihypertensive therapy). The most common causes of endocrine hypertension are diseases of the adrenal glands and pituitary gland. This review discusses the etiopathogenetic links, the principles of diagnosis and treatment of diseases underlying the development of EAH.

Key words: endocrine arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, congenital adrenal cortex dysfunction, pheochromocytoma, paraganglioma, Cushing's syndrome, hypothyroidism, thyrotoxicosis, hyperparathyroidism.

For citation: Titova V.V., Kislyak O.A., Demidova T.Yu. Endocrine arterial hypertension: causes of development, principles of diagnosis and treatment. Lecture for doctors. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 31–38. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0047

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время признана ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Одним из факторов неадекватного контроля артериального давления (АД) может быть недиагностированная вторичная гипертензия, которая выявляется у 15–25% пациентов с АГ. Причинами ее развития являются эндокринные, почечные, гемодинамические, нейрогенные заболевания. Значимое место в структуре данной патологии занимает АГ эндокринного генеза (ЭАГ; 5–10% случаев), которая, несмотря на значительное расширение возможностей как лабораторного, так и инструментального диагностического поиска, выявляется далеко не своевременно, а порой и вовсе не устанавливается [1]. При этом выявление и лечение первичного со-

стояния могут привести к полному или частичному излечению гипертензии.

При обследовании пациентов с установленной АГ следует исключать вторичную форму. Своевременная диагностика вторичной гипертензии позволит не только нормализовать или значительно снизить АД, но и избежать специфического поражения органов-мишеней.

Причины развития ЭАГ

ЭАГ наиболее часто может быть следствием следующих патологических состояний:

- **поражение коры надпочечников:** первичный гиперальдостеронизм (ПГА); врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы), дезоксикортикостеронпродуцирующие опухоли, первичная резистентность к глюко-

кортикоидам; синдром мнимого избытка минералокортикоидов (дефицит 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы); гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Кушинга);

- поражение мозгового вещества надпочечников и параганглиев: феохромоцитомы, параганглиома;
- нарушение функции щитовидной железы: гипотиреоз; тиреотоксикоз;
- гиперпаратиреоз;
- поражение гипофиза: болезнь Кушинга; акромегалия.

Первичный гиперальдостеронизм

ПГА является одним из наиболее распространенных заболеваний, вызывающих ЭАГ. Почти 20% пациентов с резистентной АГ страдают именно ПГА, который представляет собой синдром, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона и его относительной автономностью от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и отсутствием снижения при натриевой нагрузке [2]. Основные эффекты альдостерона опосредованы воздействием на минералокортикоидные рецепторы (МКР) эпителиальных клеток собирательных канальцев почек. Их активация способствует реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал, экскреции калия через Na^+/K^+ -АТФазу, потере ионов водорода. Увеличение поглощения воды приводит к повышению объема циркулирующей крови и, соответственно, АД, а потеря ионов водорода и калия приводит к состоянию гипокалиемического метаболического алкалоза у пациентов [3].

ПГА характеризуется АГ от умеренной до злокачественной, резистентной к стандартной гипотензивной терапии. Гипокалиемия наблюдается только у 28% пациентов с ПГА и может привести к нарушению концентрационной способности почек и развитию полиурии и никтурии [4].

Диагностика ПГА включает три этапа: скрининг-тесты, подтверждающие тесты и дифференциальную диагностику форм ПГА для принятия решения о тактике лечения. В качестве скрининга используется определение уровня альдостерона и ренина и расчет их соотношения (АРС) [5]. Перед проведением скрининга препараты, взаимодействующие с РАС, должны быть отменены. Диуретики (включая спиронолактон) должны быть отменены за 4 нед до исследования, β-блокаторы, клонидин, метилдопа, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – за 2 нед. Тем не менее во многих случаях интерпретация АРС возможна без отмены данных препаратов. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), вазодилататоры гидралазин и α-1-блокаторы адренергических рецепторов практически не имеют влияния на АРС и могут использоваться для контроля гипертонии у пациентов. Кроме того, для подтверждения диагноза ПГА обязательным является повышение уровня альдостерона >15 нг/дл (416 пмоль/л) [3]. При получении диагностически значимого уровня АРС необходимо провести один из подтверждающих тестов:

- 1) с пероральной натриевой нагрузкой;
- 2) изотоническим раствором;
- 3) флудрокортизоном;
- 4) каптоприлом.

У пациентов с АГ и спонтанной гипокалиемией, уровнем альдостерона >20 нг/дл (550 пмоль/л) и неопределяемым уровнем ренина (или его активности) диагноз ПГА предлагается считать установленным без дальнейшего подтверждения. Подтверждающие тесты демонстрируют гиперпродукцию альдостерона в ответ на введение препаратов, которые обычно полностью подавляют или ингибируют циркулирующий ангиотензин II (в норме стимулирующий секрецию альдостерона). Тест, таким образом, подтверждает, что секреция альдостерона является автономной от РАС.

Топическая диагностика начинается с проведения компьютерной томографии (КТ) для диагностики формы ПГА и исключения альдостерон-продуцирующей карциномы. Для уточнения локализации источника гиперсекреции альдостерона проводится селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен [6]. Молодые пациенты (<35 лет) с односторонней аденомой (>10 мм) и нормальной структурой контралатерального надпочечника на КТ могут обойтись без селективного забора при явном гиперальдостеронизме (альдостерон >30 нг/дл (831 пмоль/л) и спонтанная гипокалиемия на исходном уровне) [7]. Селективный забор выполняется утром (стимулированная адренкортикотропным гормоном (АКТГ) продукция альдостерона максимальна), пациент должен находиться в лежачем положении по меньшей мере 1 ч, чтобы избежать эффектов постуральных изменений на стимуляцию РАС. Селективный забор крови может проводиться с введением синтетических производных АКТГ (АКТГ 1-24, тетракозактид, козитропин, синактен) для стимуляции секреции альдостерона. Препарат АКТГ вводится в виде болюса (обычно 0,25 мг (10 МЕ)) или непрерывной инфузии (за 30 мин до процедуры (0,5 мг/ч)).

У пациентов с односторонним ПГА адреналэктомия способствует купированию избыточной продукции альдостерона и развитию ремиссии или клиническому улучшению течения АГ [7]. У пациентов с двусторонней ПГА, а также при отказе или невозможности хирургического лечения наиболее эффективно лечение антагонистами минералокортикоидов, как правило, спиронолактоном [6]. Неселективное действие спиронолактона может вызвать связанные с ним неблагоприятные эффекты, включая гинекомастию, эректильную дисфункцию и нарушения менструального цикла. При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид) в небольших дозах позволяют снизить дозу спиронолактона и таким образом уменьшить его побочные эффекты. Эплеренон представляет собой селективный антагонист МКР, что снижает частоту побочных эффектов, но он менее эффективен и более дорогостоящий по сравнению со

спиронолактоном. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 2 р/сут с учетом концентрации калия в сыворотке крови. Рекомендованная поддерживающая доза 50 мг/сут [4].

Семейные формы гиперальдостеронизма

Семейный гиперальдостеронизм I типа (СГ-I, глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ГЗГА) наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает <1% случаев ПГА. Мутация гена, кодирующего альдостеронсинтазу, вызывает эктопическую экспрессию активности этого фермента в пучковой зоне, в которой в норме секретруется кортизол, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулируемую АКТГ [8]. Дебют ГЗГА variabelен и представлен либо нормальным уровнем АД, незначительно повышенным уровнем альдостерона и подавленным уровнем ренина, либо ранним проявлением рефрактерной АГ. СГ-I диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием. Генетическое тестирование на ГЗГА выполняют больным с ПГА, у которых отягощен семейный анамнез в отношении ПГА, инсульта в молодом возрасте, с дебютом АГ в молодом возрасте (например, младше 20 лет).

Семейный гиперальдостеронизм II типа (СГ-II) наследуется по аутосомно-доминантному типу. В отличие от СГ-I уровень альдостерона при СГ-II не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном, генетическое тестирование мутации ГЗГА отрицательно. Ответственный ген связан с хромосомой 7p22, но еще не идентифицирован.

Семейный гиперальдостеронизм III типа (СГ-III) впервые был описан в семье с тяжелой АГ в раннем детстве, связанной с гиперальдостеронизмом, гипокалиемией и резистентностью к гипотензивной терапии, требующей двусторонней адреналэктомии.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) с избытком минералокортикоидов

Существуют различные формы ВДКН в зависимости от типа генетических мутаций и связанного с ними ферментного дефекта синтеза гормонов коры надпочечников, вызывающего эти нарушения. Два типа дефектов ферментов вызывают избыток минералокортикоидов при ВДКН: дефицит 11-β-гидроксилазы и дефицит 17α-гидроксилазы [9]. Первый вызывает снижение выработки кортизола с накоплением 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона (предшественника минералокортикоидов). Заболевание передается аутосомно-рецессивно, описано более 80 генных мутаций. Гипертония, разная степень вирилизации и преждевременное половое созревание у обоих полов являются клиническими результатами дефицита 11β-гидроксилазы [10]. Дефицит 17α-гидроксилазы приводит к снижению синтеза кортизола с перепроизводством кортикостерона и дезоксикортикостерона (минералокортикоида). Гиперто-

ния, гипокалиемия и половой инфантилизм, вторичные по отношению к гипергонадотропному гипогонадизму, являются общими клиническими признаками этого расстройства. Тип наследования является аутосомно-рецессивным, на сегодняшний день описано более 90 генных мутаций [11].

Диагноз дефицита 11-β-гидроксилазы устанавливается по повышенным исходным уровням 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола со значительным повышением их уровня после стимуляции АКТГ. Уровни ренина и альдостерона в плазме низкие. Дефицит 17α-гидроксилазы приводит к повышенным уровням 11-дезоксикортикостерона, АКТГ и гонадотропинов с подавлением уровня андрогенов и эстрогенов, уровень 17-гидроксипрогестерона низкий и не повышается при стимуляции АКТГ. Окончательный диагноз в обоих случаях подтверждается генетическим тестированием мутации.

Основой лечения пациентов с дефицитом 11-β-гидроксилазы являются глюкокортикоиды, которые нормализуют уровень АКТГ, стимулирующего синтез 11-дезоксикортикостерона, улучшая течение гипертонии. В некоторых случаях для лечения АГ может потребоваться добавление антагонистов МКР, таких как спиронолактон или эплеренон [10]. Пациентам с дефицитом 17-α-гидроксилазы при необходимости следует назначать глюкокортикоиды и половые стероиды. Генитальные аномалии, связанные с вирилизацией, следует лечить с помощью соответствующих хирургических процедур [11].

Феохромоцитома и параганглиома

Феохромоцитома и параганглиома (ФХЦ/ПГ) – нейроэндокринные опухоли из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников или паравертебральных ганглиев симпатической цепи, секретирующей адреналин и норадреналин.

В общей популяции эти опухоли редки, ежегодная заболеваемость ФХЦ/ПГ составляет 0,5–0,8 на 100 000 человеко-лет, распространенность среди пациентов с АГ – 0,2–0,6% [12], однако она увеличивается у пациентов с опухолью надпочечников или семейным анамнезом предрасполагающих генетических состояний, таких как мутации протоонкогена RET (MEN2), нейрофиброматоз типа 1 (NF1), мутации фон Хиппеля–Линдау (VHL) и мутации фермента сукцинатдегидрогеназы [13]. У пациентов с инциденталомиями надпочечников до 7% опухолей могут представлять собой ФХЦ. Наследственная причина хромаффинных опухолей выявляется более чем у 30–40% пациентов. Учитывая тяжелые заболевания, ассоциирующиеся с этими синдромами, у пациентов из группы риска необходимо проводить генетическое тестирование. Приблизительно у 15% пациентов ФХЦ клинически не проявляется.

Увеличение секреции катехоламинов приводит к вазоконстрикции, связанной с активацией α-адренорецепторов, и тахикардии благодаря раздражению β-адренорецепторов. АГ является ведущим симптомом и может иметь различное течение: устойчивая АГ с эпизодами ортостатической гипотензии и пароксизмальной гиперто-

нией; единичные эпизоды гипотонии; быстрые циклические колебания от гипертонии к гипотонии в течение нескольких минут. Тяжелая ортостатическая гипотензия с синкопальными эпизодами может иногда возникать из-за истощения внутрисосудистого объема при опухолях, секретирующих преимущественно адреналин, что обусловлено вазодилатацией, опосредованной β_2 -адренорецепторами. Пароксизмальный характер высвобождения катехоламинов объясняет эпизодический характер симптомов при ФХЦ/ПГ. Большинство пациентов имеют специфические признаки заболевания: головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФХЦ/ПГ в 14 раз выше, чем у пациентов с эссенциальной АГ. Раннее выявление позволяет осуществить профилактику сердечно-сосудистых исходов или раннее лечение метастазов при высоком риске злокачественных хромаффинных опухолей (распространенность 10–17%).

Тестом выбора для исключения ФХЦ является определение свободных метанефринов плазмы (метанефрин, норметанефрин и метокситирамин), взятых в положении лежа на спине или путем 24-часовой экскреции фракционированных метанефринов с мочой. Лекарственные препараты, влияющие на результаты теста (симпатомиметические средства, клозапин и другие психотики, трициклические антидепрессанты), должны быть отменены в течение 2–3 нед до биохимического исследования. Повышение уровня метанефринов в плазме или моче по крайней мере в 4 раза выше верхнего предела нормы считается диагностическим признаком ФХЦ/ПГ. Нормальные уровни метанефринов в плазме или моче исключают наличие ФХЦ/ПГ. Повышение уровня метанефринов в плазме или в моче менее чем в 4 раза верхнего предела нормы, как правило, является ложноположительным. При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Неспособность снизить уровень норметанефрина в плазме более чем на 40% или норэпинефрина в плазме более чем на 50% через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг/70 кг массы тела считается отклонением от нормы и предполагает автономное производство катехоламинов. В редких случаях ФХЦ/ПГ продуцирует большое количество дофамина. При определении метаболита дофамина – 3-метокситирамина плазмы необходимо придерживаться специальной диеты. Забор крови должен быть сделан сразу после ночного сна.

КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и таза визуализируют опухоль в 95% случаев. Если плотность образования на КТ составляет ≤ 10 единиц Хаунсфилда (НУ), диагноз ФХЦ можно исключить [12]. Для ПГ головы и шеи рекомендована МРТ, т.к. ее чувствительность выше, чем КТ, и составляет 90–95%. Если опухоли не обнаруживаются с помощью КТ/МРТ у пациентов с биохимическими признаками ФХЦ/ПГ, следует провести скинтиграфию с метайодбен-

зилгуанидином (^{131}I -MIBG или ^{123}I -MIBG) или скинтиграфию с ^{111}In -октреотидом для выявления внепочечного или метастатического заболевания [14, 15].

Приблизительно 35% внепочечниковых и 10% надпочечниковых ФХЦ/ПГ являются злокачественными. Для злокачественной ФХЦ позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордопамином имеет больше преимуществ, чем скинтиграфия с метайодбензилгуанидином. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования, позволяющего раньше диагностировать синдромальные формы.

Хирургическая резекция надпочечника является терапией выбора. Перед операцией проводится медикаментозная подготовка с целью нормализовать АД и частоту сердечных сокращений и предотвратить интраоперационную и послеоперационную декомпенсацию. Для снижения АД назначаются неселективные α -адреноблокаторы (феноксibenзамин) или селективные α_1 -адреноблокаторы (доксазозин), блокаторы кальциевых каналов применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля АД у пациентов, которым уже были назначены α -адреноблокаторы. β -Адреноблокаторы назначаются предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α -адреноблокаторов [15]. Для предотвращения послеоперационной гипотензии пациентам рекомендуется диета с высоким содержанием натрия в сочетании с высоким потреблением жидкости.

Стандартным лечением является эндоскопическая адреналэктомия. При лечении ПГ головы и шеи часто необходимы дополнительные методы лечения, такие как стереотаксическая радиохирургия и внешняя лучевая терапия. Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ возможно хирургическое лечение, радиотаргетная терапия, при костных метастазах – дистанционная лучевая терапия. Метастатические ФХЦ/ПГ неизлечимы, лечение направлено на смягчение симптомов, вторичных по отношению к избытку катехоламинов, локальному массовому эффекту, боли, связанной с метастазами, и общей опухолевой нагрузке. Возможно использование препаратов для лечения нейроblastом, ^{131}I -метайодбензилгуанидина, радиотаргетной терапии с радиоизотопами ^{177}Lu -DOTA-octreotate и ^{90}Y -DOTA-octreotate [15].

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга характеризуется хроническим воздействием супрафизиологических уровней глюкокортикоидов в результате гиперсекреции АКТГ или кортизола. Наиболее частая причина гиперкортицизма – экзогенный прием глюкокортикоидов. Основной причиной эндогенного гиперкортицизма являются опухоли гипофиза, секретирующие АКТГ, которые выявляются у 70% пациентов. Синдром эктопической секреции АКТГ, аденома надпочечника, карцинома надпочечника или гиперплазия надпочечников – гораздо менее частые причины, составляющие 10–15% случаев.

АГ встречается у 70–85% взрослых пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, а эндогенный гиперкортицизм обнаруживается у 0,5–1% пациентов с гипертензией. Снижение суточных колебаний уровня кортизола подавляет нормальное физиологическое снижение АД в ночное время. Избыток кортизола накапливается и связывается с МКР, что приводит к задержке натрия, выведению калия и увеличению объема крови. Кортизол действует на сосудистую систему, уменьшая уровни вазодилаторных элементов, такие как синтаза оксида азота, простаглицин, простагландины и калликреин, и увеличивая уровни эндотелина-1, пептида, вызывающего сильное сужение сосудов. Избыток кортизола может стимулировать выработку катехоламинов за счет своего воздействия на хромаффинные клетки надпочечников.

Перед началом обследования во всех случаях клинически подозреваемого синдрома Кушинга необходимо исключить прием экзогенных кортикостероидов. При обследовании проводится одно из скрининговых исследований: суточный свободный кортизол в моче (минимум 2 образца), ночной кортизол слюны, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. Случайное измерение кортизола в плазме неинформативно для скрининга из-за заметной вариабельности его уровня [16]. Следующим шагом в диагностике является измерение уровня АКТГ. Его подавление указывает на патологию надпочечников. При ее подозрении следует провести контрастную КТ надпочечников. Если уровень АКТГ высокий или высоко-нормальный, следует сделать МРТ гипофиза. Аденома гипофиза более 0,6 см может указывать на болезнь Кушинга, при меньшем размере аденомы или ее отсутствии рекомендовано проведение большой пробы с дексаметазоном (с использованием 2 мг дексаметазона 4 р/сут в течение 48 ч) и/или стимулирующего теста с кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ). Подавление кортизола с высокими дозами дексаметазона или повышение уровня кортизола на 20% после введения КРГ указывает на гипофизарную секрецию кортикотропина. Следующим шагом является двусторонний отбор проб крови из нижних каменистых синусов с измерением нативного или КРГ-стимулированного АКТГ [15, 16]. Если при заборе крови из нижних каменистых синусов не получено градиента концентрации АКТГ, необходимо выполнить визуализацию грудной клетки и/или брюшной полости и таза для выявления эктопического источника АКТГ. Для выявления скрытых опухолей можно использовать новейшие визуализационные исследования ядерной медицины, в том числе направленные на рецепторы соматостатина.

Хирургическая резекция новообразования является лечением 1-й линии при болезни Кушинга, включая одностороннюю адреналэктомию, транссфеноидальную аденомэктомию, резекцию АКТГ-секретирующей опухоли и рассечение лимфатических узлов. Для адекватной подготовки пациента к оперативному вмешательству используются препараты из группы блокаторов стероидогенеза кетоканазол, метирапон, митотан и этомидат. Метирапон, ингибитор фермента 11 β -гидроксилазы (диа-

пазон доз 1–4 г/сут в разделенных дозах), эффективен для краткосрочного и долгосрочного контроля избытка, однако препарат может увеличить синтез надпочечниками стероидов с минералокортикоидной активностью, которые усугубляют гипертензию [17]. Другие препараты, снижающие уровень кортизола, такие как кетоканазол, митотан и мифепристон, также оказывают благотворное влияние на гипертензию при синдроме Кушинга, хотя необходим тщательный мониторинг побочных эффектов этих препаратов [18]. Препараты, действующие на гипофиз, каберголин и пасиреотид, титруются до достижения нормального уровня свободного кортизола в моче, они эффективно снижают АД. Каберголин дополнительно снижает АД путем увеличения вазодилатации за счет дофаминовых рецепторов D1 [19]. В отдельных случаях с остаточной опухолью может потребоваться лучевая терапия гипофиза, хотя она связана с более высокой частотой долгосрочных осложнений, включая пангипопитуитаризм.

Акромегалия

Акромегалия возникает в результате длительного воздействия избытка гормона роста (СТГ – соматотропный гормон) у взрослых. СТГ оказывает эффект на организм через белковые молекулы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), секретируемые печенью. Предполагаемая распространенность заболевания составляет 30–60 случаев на 1 млн населения, а АГ встречается в 40% случаев [20].

В более чем 95% случаев причиной акромегалии является соматотропинома гипофиза, вызывающая избыточную продукцию СТГ и ИФР-1. Менее 5% случаев представляют собой результат опухоли гипоталамуса или нейроэндокринной опухоли, секретирующей соматолиберин, или, в редких случаях, гиперпродукции СТГ эктопической опухолевой тканью [21]. Избыток соматотропина приводит к повышению плазменного уровня ИФР-1, продуцируемого печенью, что вызывает чрезмерный рост соматических тканей, достигая высшей точки в клинических проявлениях акромегалии. АГ наблюдается у 50% пациентов с акромегалией и является важным фактором развития сердечно-сосудистой патологии, основной из причин смертности при данной патологии. Механизмы развития АГ при акромегалии включают три возможных фактора: индуцированная резистентностью к инсулину активация РАС; увеличенный объем плазмы, вторичный по отношению к прямому действию СТГ на почки; соматотропин-индуцированная гипертрофия мягких тканей ротоглотки, приводящая к обструктивному апноэ во сне.

Пациентам с подозрением на акромегалию проводят исследование уровня ИФР-1 [22]. Биохимическим подтверждением акромегалии у пациентов с повышенным или сомнительным уровнем ИФР-1 является тест на толерантность к глюкозе (75 г глюкозы per os с исследованием уровня гормона роста каждые 30 мин в течение 2 ч), который показывает отсутствие подавления уровня СТГ во время гипергликемии. Нормальные показатели

СТГ на фоне глюкозотолерантного теста – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной. При наличии СД возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2 ч с интервалом в 30 мин). В биохимически подтвержденных случаях локализацию заболевания следует проводить с помощью визуализирующего исследования. МРТ гипофиза выявляет макроаденому примерно в 77% случаев. Оценка полей зрения рекомендуется во всех случаях макроаденомы гипофиза на МРТ. Если визуализация гипофиза отрицательна, следует измерить уровень гонадолиберина, чтобы исключить редкую локализацию заболевания в гипоталамусе или других тканях, при необходимости с соответствующей визуализацией.

Все операбельные опухоли гипофиза должны быть удалены с помощью трансфеноидальной гипофизэктомии. При удалении некоторых больших опухолей может потребоваться транскраниальный или комбинированный доступы. Повторная операция может потребоваться, если первоначальная процедура не удалила всю опухоль. Через 12 нед после операции проводят оценку уровней СТГ и ИФР-1 и визуализацию гипофиза для подтверждения ремиссии заболевания. Медикаментозное лечение назначается, если опухоль неоперабельна или при рецидиве после оперативного вмешательства. Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) и антагонист рецепторов СТГ (пэгвисомант) – это два класса препаратов с хорошей эффективностью. Могут применяться агонисты дофамина, такие как каберголин [23]. В некоторых случаях для усиления ответа на лечение требуется сочетание разных классов препаратов в разных режимах приема. Лучевая терапия также может быть необходима в случаях сохранения остаточной ткани аденомы, когда медикаментозная терапия не позволяет контролировать болезнь.

Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы являются второй по частоте причиной эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Хотя они не связаны с тяжелой гипертензией, как гипотиреоз, так и гипертиреоз могут вызывать повышение АД у некоторых пациентов.

Гипотиреоз

Гипотиреоз – распространенное эндокринное заболевание, которое чаще встречается в старших возрастных группах. Субклинический гипотиреоз (без явных симптомов и признаков) поражает около 3–8% взрослого населения, к 6-му десятилетию жизни его частота достигает примерно 10%. Распространенность манифестного гипотиреоза составляет от 0,3 до 0,4% в общей популяции и до 3–6% среди пациентов с гипертензией. Наиболее частой причиной первичного гипотиреоза в странах с адекватным потреблением йода является аутоиммунный тиреоидит Хашимото. К другим, менее распространенным состояниям относятся ятрогенные причины (использование радиоактивного йода, тиреоидэктомия и внешнее облучение шеи), использование определенных лекарств,

таких как ингибиторы тирозинкиназы, и инфильтративные расстройства. Брадикардия, умеренная гипертензия, низкое пульсовое давление и приглушение тонов сердца являются наиболее частыми признаками гипотиреоза. Механизмы, лежащие в основе гипертензии, связанной с гипотиреозом, неизвестны, но предполагается, что повышение системного сосудистого сопротивления, связанное с нарушением функции эндотелия, задержкой натрия почками и повышенной жесткостью артерий, играет определенную роль. Скрининг гипотиреоза основан на измерении уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Повышенный уровень ТТГ указывает на первичный гипотиреоз и требует оценки с последующими измерениями свободного тироксина (Т4). Лечение заключается в приеме экзогенных гормонов, синтетических форм L-тироксина. Надлежащий контроль гипотиреоза с помощью заместительной терапии L-тироксином приводит к нормализации АД, как и многих других аномалий, связанных с этим заболеванием.

Тиреотоксикоз

Распространенность АГ у пациентов с тиреотоксикозом составляет от 10 до 50% в зависимости от возраста. Гипертиреоз увеличивает сердечный выброс на 50–300% из-за снижения системного сосудистого сопротивления, увеличения частоты сердечных сокращений, увеличения выброса левого желудочка и объема крови [24]. Следовательно, систолическая гипертензия с расширенным пульсовым давлением является обычным клиническим проявлением тиреотоксикоза. Пониженный уровень ТТГ в сыворотке с повышенными уровнями свободного Т4 и трийодтиронина (Т) подтверждает диагноз тиреотоксикоза. Сканирование поглощения радиоактивного йода полезно пациентам с гипертиреозом для дифференциации состояний с высоким поглощением йода, таких как болезнь Грейвса и токсический многоузловой зоб, от состояний с низким поглощением, включая подострый или вызванный амиодароном тиреоидит. Пациентам с тиреотоксикозом следует назначать блокаторы β-адренорецепторов для снижения гипердинамического состояния и гипертензии. Использование радиоактивного йода, хирургического лечения и тиреостатических препаратов зависит от конкретных причин тиреотоксикоза и выбора пациентов.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) возникает в результате увеличения секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами. Распространенность ПГПТ в популяции 1%, большинство составляют женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Распространенность ПГПТ может достигать 2,1% у пожилых людей.

ПГПТ чаще всего вызывается солитарной доброкачественной аденомой паращитовидных желез (80–90% случаев), реже – поражением нескольких желез, состоящим либо из множественных аденом, либо из мульти-

гланулярной гиперплазии (10–20% случаев). Карцинома паращитовидных желез – очень редкая причина ПГПТ (<1%). Бессимптомная гиперкальциемия, обнаруженная при рутинных лабораторных исследованиях, наиболее часто приводит к постановке диагноза ПГПТ. Пациенты могут иметь признаки и симптомы, связанные с повышенной секрецией ПТГ и гиперкальциемией. Проявления, непосредственно связанные с избытком ПТГ, – почечнокаменная болезнь и метаболические изменения костей. Классические симптомы гиперкальциемии включают анорексию, тошноту, запор, полидипсию и полиурию. Уровень ПТГ может быть явно повышенным или неадекватно нормальным для уровня гиперкальциемии. У некоторых пациентов может наблюдаться нормокальциемический ПТГ, при котором уровни ПТГ повышены, но уровни кальция в сыворотке в норме. Распространенность АГ у пациентов с ПГПТ колеблется от 47 до 63%. Природа поражения сердечно-сосудистой системы при гиперпаратиреозе неясна. Согласно одной из предложенных гипотез, повышенные уровни ПТГ вызывают изменения в эндотелии сосудов из-за увеличения выработки эндотелина-1, IL-6 и активных форм кислорода, которые изменяют сосудорасширяющие свойства. Другие возможные механизмы включают повышение уровня альдостерона за счет прямой стимуляции капсулы клубочков ПТГ и активации PAC, а также увеличение высвобождения катехоламинов и реактивности сосудов из-за гиперкальциемии. Уровни ионизированного кальция в плазме оказались независимым фактором риска повышенного АД.

Диагноз ПГПТ ставится при обнаружении повышенного или несоответствующего нормального уровня ПТГ у пациента с гиперкальциемией. Пациентам с ПГПТ рекомендованы измерение уровня 25-гидроксивитамина D (25[ОН]D), суточной экскреции кальция с мочой, уровня фосфора в сыворотке, тесты функции почек, расчет риска образования почечных камней по биохимическому анализу (если содержание кальция в моче >400 мг/день) и плотности кости (включая дистальную треть лучевой кости).

Хирургическая резекция паращитовидных желез – единственная радикальная терапия ПГПТ. Рекомендуются

всем пациентам с симптомами и бессимптомным пациентам, которые соответствуют одному из следующих критериев: возраст <50 лет, уровень кальция в сыворотке >1 мг/дл выше верхнего предела нормы, остеопороз, низкотравматичные переломы или любые признаки поражения почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, почечные камни, нефрокальциноз или кальций в суточной моче >400 мг/сут и повышенный риск образования камней по данным биохимического анализа риска камней). Пациентам, перенесшим операцию, показана визуализация с помощью УЗИ, технеция-99m сестамиби, КТ или МРТ. Послеоперационное лечение включает коррекцию недостаточности витамина D и адекватное потребление кальция. Гипертония лечится стандартными гипотензивными препаратами. Следует избегать применения тиазидных диуретиков из-за риска обострения гиперкальциемии. Доступное фармакологическое лечение для пациентов, которые не подходят для хирургического вмешательства или предпочитают не проходить операцию, включает бисфосфонаты для улучшения минеральной плотности костной ткани и цинакальцет для лечения гиперкальциемии [25].

Заключение

Эндокринная этиология гипертонии часто требует специальных диагностических тестов и лечения, выходящего за рамки типичной антигипертензивной терапии, используемой при эссенциальной гипертонии. Отсутствие правильного диагноза может привести к развитию осложнений или необратимому специфическому повреждению органа-мишени. Выбор соответствующих скрининговых тестов на основе клинических проявлений имеет решающее значение для постановки диагноза ЭАГ. С улучшением методов диагностики, вероятно, будет расти число пациентов с ЭАГ, обнаруженной на ранних стадиях. Пациенты с подозрением на ЭАГ должны быть направлены к эндокринологу для дальнейшей диагностики и лечения эндокринных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Young WF. Endocrine hypertension. Ed. by Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology, 13th edn. New York: Elsevier, 2015.
2. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Oncology Letters* 2016; 28: 215–37. DOI: 10.1007/5584_2016_26215–37
3. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1045–50. DOI: 10.1210/jc.2003-031337
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2293–2300. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.059
5. Young WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med* 2019; 285 (2): 126–48. DOI: 10.1111/joim.12831
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061
7. Strajina V, al-Hilli Z, Andrews JC et al. Primary aldosteronism: making sense of partial data sets from failed adrenal venous sampling-suppression of adrenal aldosterone production can be used in clinical decision making. *Surgery* 2018; 163 (4): 801–6. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.012
8. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12 (1): 43–8. DOI: 10.1007/s11154-011-9163-7
9. Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *J Hum Hypertens* 2018; 32 (2): 150–7. DOI: 10.1038/s41371-017-0002-5

10. *Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. Endocrine 2017; 55 (1): 19–36. DOI: 10.1007/s12020-016-1189-x*
11. *Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165 (Pt A): 71–8. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.002*
12. *Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. N Engl J Med 2019; 381 (6): 552–65. DOI: 10.1056/NEJMra1806651*
13. *Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1386–93. DOI: 10.1210/jc.2018-01707*
14. *Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915–42. DOI: 10.1210/jc.2014-1498*
15. *Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. Curr Hypertens Rep 2014; 16: 442. DOI: 10.1007/s11906-014-0442-z*
16. *Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125*
17. *Donadille B, Groussin L, Waintrop C et al. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropic secretion with 1, ortho-1, para'-dichlorodiphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 537–44.*
18. *Fleseriu M, Biller BM, Findling JW et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (6): 2039–49. DOI: 10.1210/jc.2011-3350*
19. *Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A et al. A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev 2015; 36 (4): 385–486. DOI: 10.1210/er.2013-1048*
20. *Capatina C, Wass JA. 60 years of neuroendocrinology: acromegaly. J Endocrinol 2015; 226: T141–60. DOI: 10.1530/JOE-15-0109*
21. *Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4114–23. DOI: 10.1210/jc.2010-0670*
22. *Katznelson L, Laws ER, Melmed S et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700*
23. *Corica G, Ceraudo M, Campana Cet al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. Ther Clin Risk Manag 2020; 16: 379–91. DOI: 10.2147/TCRM.S183360*
24. *Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501–9.*
25. *Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. Br J Gen Pract 2020; 70 (696): 362–3. DOI: 10.3399/bjgp20X710717*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLIBRARY.RU SPIN: 7864-2910

Victoria V. Titova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLIBRARY.RU SPIN: 7864-2910

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748, eLIBRARY.RU SPIN: 3910-6585, Scopus Author ID: 6507148560

Oksana A. Kislyak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kisliakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748, eLIBRARY.RU SPIN: 3910-6585, Scopus Author ID: 6507148560

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 00000001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2021