

## Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий

Волкова Н. И., Давиденко И. Ю.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Синдром артериальной гипертензии (АГ) наблюдается практически у каждого третьего взрослого человека, при этом в 15% случаев он может носить вторичный характер. Эндокринные АГ занимают второе место после реноваскулярных в структуре причин симптоматических АГ (САГ). Таким образом, скрининг эндокринных САГ должен быть выполнен практически каждому пациенту с АГ. Врач-терапевт первым встречает пациента с повышенными цифрами артериального давления, и, соответственно, его задачей является своевременно заподозрить САГ, уметь проводить ее первичную диагностику, интерпретацию полученных результатов и знать ситуации, в которых пациента с АГ следует направить к “узкому” специалисту. В статье приведены современные подходы к скринингу эндокринных причин АГ, которые позволяют не только своевременно нормализовать артериальное давление, но и избе-

жать тяжелых инвалидизирующих, а в ряде случаев и смертельных, осложнений у пациентов.

**Ключевые слова:** синдром артериальной гипертензии, эндокринные артериальные гипертензии, скрининг эндокринной патологии, врач-терапевт.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):84–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-84-93>

Поступила 17/08-2018

Рецензия получена 09/10-2018

Принята к публикации 10/10-2018



### The role of the general practitioner in the diagnostics of endocrine arterial hypertension

Volkova N. I., Davidenko I. Yu.

Rostov State Medical University, of the Ministry of Health of Russia. Rostov-on-Don, Russia

Arterial hypertension (AH) is observed in almost every third of adult, and in 15% of cases it can be secondary. Endocrine hypertension as a cause of symptomatic hypertension (SAH) takes the second place after renovascular etiology. Thus, screening of endocrine SAH should be performed on almost every patient with AH. The general practitioner first meets a patient with elevated blood pressure levels, and his aim is to suspect SAH just-in-time, be able to provide its primary diagnostics, interpret the results and know the cases when patient with AH should be referred to a narrowly focused specialist. The article presents modern approaches to screening of endocrine hypertension causes, which allow not only to normalize blood pressure, but also to avoid complications.

**Key words:** arterial hypertension syndrome, endocrine arterial hypertension, screening of endocrine pathology, general practitioner.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):84–93  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-84-93>

Volkova N. I. ORCID:0000-0003-4874-7835, Davidenko I. Yu. ORCID: 0000-0002-8690-681X.

**Received:** 17/08-2018 **Revision Received:** 09/10-2018 **Accepted:** 10/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКГТ — аденокортикотропный гормон, АРП — активность ренина плазмы, АРС — соотношение альдостерона к ренину, МЭН — синдром множественных эндокринных неоплазий, ПГ — параганглиома, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрация ренина, САГ — симптоматическая АГ, СГ — синдром гиперкортицизма, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТТГ — тиреотропный гормон, ФХЦ — феохромоцитома.

### Введение

В настоящее время наиболее частой причиной обращения пациентов к врачу-терапевту является повышение артериального давления (АД) или его последствия. Синдром артериальной гипертензии (АГ) наблюдается практически у каждого третьего

взрослого. В большинстве случаев повышение АД обусловлено эссенциальной или идиопатической АГ, однако в 15% случаев синдром АГ может носить вторичный характер [1]. Более того, у людей <40 лет вторичный характер АГ встречается уже в 30% случаев [2], а в детском возрасте АГ в более чем поло-

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8632) 98-25-08

e-mail: davidenko.iu@gmail.com

[Волкова Н. И. — д. м. н., профессор, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0003-4874-7835, Давиденко И. Ю.\* — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 3, ORCID: 0000-0002-8690-681X].

Таблица 1

## Эндокринные причины САГ

| Патогенез  | Заболевание                                      |
|--|--|
| Надпочечниковый генез  | 1. Феохромоцитома                                |
|  | 2. Первичный гиперальдостеронизм                 |
|  | 3. Гипердезоксикортикостеронизм                  |
|  | 3.1. Врожденная гиперплазия надпочечников        |
|  | 3.1.1. Недостаточность 11 $\beta$ -гидроксилазы  |
|  | 3.1.2. Недостаточность 17 $\alpha$ -гидроксилазы |
|  | 3.2. Опухоль, продуцирующая дезоксикортикостерон |
| Синдром мнимого избытка минералокортикоидов/Недостаточность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы | 3.3. Первичная резистентность к кортизолу        |
|  | 4. Синдром Кушинга                               |
| Патология околощитовидных желез  | 1. Генетические                                  |
|  | 2. Приобретенные                                 |
|  | 2.1. прием лакрицы или карбеноксолона            |
| Патология гипофиза   | 2.2. синдром Кушинга                             |
|  | 1. Гиперпаратиреоз                               |
| Патология щитовидной железы  | 1. Акромегалия                                   |
|  | 2. Синдрома Кушинга                              |
| Патология щитовидной железы  | 1. Синдром гипотиреоза                           |
|  | 2. Синдром тиреотоксикоза                        |

вине случаев является симптоматическая АГ (САГ) [3]. При этом синдром АГ может быть первым проявлением, как минимум, 15 эндокринных заболеваний, а в некоторых ситуациях и вовсе единственным клиническим симптомом эндокринной патологии (таблица 1) [4].

Значимость САГ подтверждается не только ее высокой распространенностью, но и тем, что в ряде случаев, при своевременной диагностике, пациент может быть полностью излечен от САГ, в то же время, отсутствие своевременно установленного диагноза САГ может быть фатальным для больного. Это нашло отражение практически во всех клинических рекомендациях: Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) 2013; Клинические рекомендации по артериальной гипертензии, АНА (American Heart Association) 2017 и др., поскольку у каждого пациента после подтверждения синдрома АГ в первую очередь требуется исключение вторичных причин повышения АД [5]. Именно эта задача и ложится на плечи врача-терапевта. Однако в реальной клинической практике этот этап зачастую пропускается и у пациента сразу верифицируется гипертоническая болезнь, которую с различной долей успеха длительное время пытаются лечить антигипертензивными препаратами. Как правило, такие пациенты попадают к “узкому” специалисту с уже имеющимися осложнениями, как синдрома АГ, так и основного заболевания.

Среди всех патологий, сопровождающихся синдромом АГ, второе место после реноваскулярных занимают эндокринные заболевания. С учетом высокой распространенности САГ в структуре синдрома АГ очень важной выглядит роль врача-тера-

певта в своевременной идентификации эндокринной причины АГ и направлении такого пациента к врачу-эндокринологу для подтверждения диагноза и назначения соответствующего лечения [6]. Ниже следует рассмотреть актуальные клинические рекомендации по скринингу наиболее распространенных эндокринных АГ и задачи, которые ставятся перед врачом-терапевтом в процессе диагностики на современном этапе.

### Феохромоцитома

**Общая характеристика.** Феохромоцитома и параганглиома (ФХЦ и ПГ) — это нейроэндокринные опухоли из хромаффинных клеток, которые обычно продуцируют катехоламины и возникают в мозговом слое надпочечников (80-85%) или в паравертебральных симпатических ганглиях (15-20%). Параганглиомы, расположенные на шее и основании черепа, обычно гормонально неактивные, и только в редких случаях могут продуцировать дофамин [7].

Существует 2 биохимических фенотипа ФХЦ/ПГ: адренэргические и норадренэргические. Адренэргические образования расположены в мозговом веществе надпочечников и, как правило, продуцируют адреналин, его основной метаболит — метанефрин, а также различное количество норадреналина. Норадренэргические образования также могут располагаться в мозговом веществе надпочечников или вне надпочечников, и в основном продуцируют норадреналин, а также его главный метаболит — норметанефрин. Эти образования не секретируют адреналин в связи с отсутствием в них фермента фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы, который конвертирует норадреналин в адреналин. Знание биохимических фенотипов для практиче-

Таблица 2

Препараты, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ/ПГ

| Группа препаратов   | Пример  |
|---|---|
| Блокаторы дофаминовых D <sub>2</sub> -рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства)) | Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиаприд, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол |
| Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах — селективные)*   | Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол   |
| Симпатомиметики   | Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенилат, фентермин, дексамфетамин               |
| Опиоидные анальгетики   | Морфин, трамадол, петидин   |
| Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)   | Амитриптилин, имипрамин   |
| Ингибиторы обратного захвата серотонина   | Пароксетин, флуоксетин  |
| Ингибиторы МАО  | Транилципромин, моклобемид, фенелзин  |
| Глюкокортикостероиды  | Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон                                     |
| Пептиды   | Адренокортикотропный гормон, глюкагон   |
| Миорелаксанты   | Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий   |

Примечание: \* — при блокаде β<sub>2</sub>-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов, возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции), МАО — моноаминоксидаза.

ского врача важно по нескольким причинам. Во-первых, у пациентов с адренэргическими образованиями чаще встречаются пароксизмальные симптомы. Во-вторых, по биохимическому фенотипу можно предположить тип герминативных мутаций, например, норадренэргические образования чаще ассоциированы с мутациями гипоксических сигнальных путей — группа 1: Болезнь фон Хиппеля-Линдау и мутация сукцинатдегидрогеназы, а адренэргические образования чаще ассоциированы с мутациями киназных сигнальных путей — группа 2: МЭН (синдром множественных эндокринных неоплазий) 2 типа и нейрофиброматоз 1 типа [8].

**Распространенность.** Распространенность ФХЦ/ПГ в общей популяции относительно низкая — 1,5–1,6 случаев на 10 тыс. человек. В то же время среди пациентов с АГ частота ФХЦ/ПГ увеличивается до 20–60 случаев на 10 тыс. человек. А в некоторых группах пациентов распространенность становится еще больше, например, при инциденталоме надпочечника, частота распространения составляет уже 500 на 10 тыс. пациентов! К сожалению, в реальной клинической практике, ФХЦ/ПГ зачастую пропускают. Подтверждением этого служит то, что по данным аутопсии в различных исследованиях частота ФХЦ/ПГ составляет 5 случаев на 10 тыс. человек, а не 1,5–1,6 [9].

**Клиническая картина.** В настоящее время выделяют принципиально три клинических варианта ФХЦ/ПГ [10].

1 клинический вариант (классический) обусловлен наличием у пациентов с ФХЦ/ПГ АГ и классической триады симптомов: пульсирующие головные боли, обильное потоотделение, учащенное сердцебиение. Такие симптомы возникают

в результате симпатoadреналового криза, для которого характерно приступообразное возникновение и полное исчезновение симптомов между приступами, длительность приступа от нескольких мин до 1 ч, при этом приступы самокупирующиеся, выраженность симптомов крайне вариабельна: от минимальных до катастрофических жизнеугрожающих состояний, частота приступов от нескольких в сут. до нескольких раз в мес., возникновение под действием различных физических, в т.ч. физиологических: акт дефекации, мочеиспускания, подъем с кровати и др. или химических триггеров, а также прием лекарственных препаратов (таблица 2) [11].

В свою очередь, особенность АГ при таком клиническом варианте заключается в ее приступообразном течении, резистентности к медикаментозной терапии, возникновении в молодом возрасте (<20 лет) и наличии частых гипертонических кризов с вегетативными симптомами, что может позволить врачу-терапевту заподозрить ее вторичный характер.

2 клинический вариант обусловлен отсутствием каких-либо специфических признаков, позволяющих заподозрить вторичный характер АГ, т.е. он проявляется стойким повышением АД.

Наибольшие трудности вызывает 3 клинический вариант, поскольку проявляется полным отсутствием каких-либо симптомов и признаков, включая непосредственно АГ. При этом, частота распространения данных клинических вариантов достаточно высока. Среди всех случаев ФХЦ, у 50% пациентов отсутствуют какие-либо клинические проявления, включая повышенный уровень АД, т.е. они имеют 3 клинический вариант.

Таблица 3

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным результатам при диагностике ФХЦ/ПГ

| Препарат                       | Плазма |    | Моча |    |
|--------------------------------|--------|----|------|----|
|                                | НМН    | МН | НМН  | МН |
| Трициклические антидепрессанты | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |
| Нейролептики                   | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |
| Бупирон                        | ↑      | ↑↑ | ↑    | ↑↑ |
| Ингибиторы МАО                 | ↑↑     | ↑↑ | ↑↑   | ↑↑ |
| Симпатомиметики                | ↑      | ↑  | ↑    | ↑  |
| Кокаин                         | ↑↑     | ↑  | ↑↑   | ↑  |
| Леводопа                       | ↑      | ↑  | ↑↑   | ↑  |
| Феноксibenзамин                | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |
| Парацетамол                    | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |
| Лабеталол                      | —      | —  | ↑↑   | ↑↑ |
| Соталол                        | —      | —  | ↑↑   | ↑↑ |
| α-метилдопа                    | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |
| Сульфасалазин                  | ↑↑     | —  | ↑↑   | —  |

Примечание: МАО — моноаминоксидаза, НМН — норметанефрин, МН — метанефрин.

Таким образом, в настоящее время представление, о том, что ФХЦ/ПГЛ — это всегда клинически яркое заболевание с характерными симпатоадреналовыми кризами и повышением АД не верно, а преобладают малосимптомные или асимптомные формы.

**Кому показан скрининг.** В первую очередь, врачу-терапевту следует проводить диагностику ФХЦ/ПГ пациентам с явной клинической картиной (1 клинический вариант), а именно с симптомами ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа — АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость и др., а также при возникновении приступов повышения АД на фоне приема лекарственных препаратов (таблица 2) или при мочеиспускании, дефекации, общем наркозе и т.д.

С другой стороны, учитывая высокий риск смертности вследствие неотложных сердечно-сосудистых событий: инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма и сердечная недостаточность, диагностику следует проводить даже при наличии незначительных подозрений на ФХЦ/ПГ, независимо от уровня АД (2 и 3 клинический вариант), а именно, при верифицированной инциденталоме надпочечника или отягощенном семейном анамнезе: ФХЦ/ПГ, МЭН 2А и МЭН 2В, синдром Фон Хиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1 типа.

Диагностику ФХЦ/ПГ целесообразно проводить всем пациентам с впервые выявленной АГ, поскольку имеющиеся современные методы диагностики являются неинвазивными (суточная моча), легкодоступными (выполняются практически в любой коммерческой лаборатории) и обладают высокой чувствительностью и специфичностью (~100%).

**Скрининговые тесты.** Золотым стандартом для диагностики ФХЦ/ПГ является определение мети-

лированных производных катехоламинов (метанефрин и норметанефрин) в плазме или суточной моче методом жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией или электрохимическим анализом. Следует отметить, что диагностическая ценность определения гормонов в плазме или суточной моче практически не различается. Из-за высокой чувствительности этого метода исследования, нормальные значения фракционированных метанефринов позволяют с высокой долей вероятности исключить ФХЦ/ПГ [12].

Использование других биохимических исследований, таких как катехоламины в плазме или моче, ванилминдальная кислота в моче и хромогранин А в моче, имеет низкую диагностическую ценность по сравнению с метилированными производными катехоламинов, и не рекомендовано для скрининга ФХЦ/ПГ [13].

**Особенности преаналитического этапа.** Несмотря на высокую чувствительность современных методов диагностики ФХЦ/ПГ для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов требуется тщательное соблюдение преаналитического этапа. Врачу следует оценить сопутствующие состояния, ассоциированные с повышенной активностью симпатической нервной системы, такие как острая и хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и гипогликемии.

Не менее важным является оценка медикаментозной терапии в анамнезе, поскольку прием некоторых лекарственных препаратов может приводить к ложноположительным результатам из-за аналитических и фармако-физиологических взаимодействий (таблица 3).

Наконец, важную роль в преаналитическом этапе играет методика проведения исследования. При определении метанефрина и норметанефрина

в суточной моче пациента необходимо проинструктировать о необходимости полноценного 24-часового сбора мочи. Первую порцию мочи после сна не учитывают, а собираются все последующие в течение дня и ночи, включая утреннюю порцию второго дня. Посуда для сбора мочи должна находиться в холодильнике, но не подвергаться заморозке. По окончании сбора производят точный подсчет суточного объема мочи, обязательно фиксируют и доставляют в лабораторию образец 100-150 мл.

При определении метанефрина и норметанефрина в плазме крови забор крови должен быть выполнен в положении лежа, но при этом пациент должен быть в горизонтальном состоянии не менее 30 мин. до забора крови. Следует отметить, что несоблюдение преаналитического этапа при определении метилированных производных катехоламинов может приводить к ложноположительным результатам у 25% пациентов [14].

**Интерпретация результатов.** Диагноз ФХЦ/ПГ с высокой долей вероятности подтверждается при повышении уровня метанефринов и норметанефринов в плазме в 3 раза выше верхней границы референсных значений или повышении уровня метанефринов и норметанефринов в суточной моче в 2 раза выше верхней границы референсных значений [13].

**Показания к консультации эндокринолога.** После проведения скрининговых тестов при получении повышенных значений метанефринов/норметанефрина в плазме/суточной моче врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу для выполнения топической диагностики и назначения лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения дискордантных результатов, затрудняющих постановку диагноза.

## Первичный гиперальдостеронизм

**Общая характеристика.** Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — это собирательный диагноз, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона, который относительно автономен от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке. Избыточная нерегулируемая продукция альдостерона приводит к повышению реабсорбции натрия через амилорид-чувствительные эпителиальные натриевые каналы в дистальных нефронах, что, в свою очередь, становится причиной АГ и компенсаторной супрессии ренина. Экскреция кальция и  $H^+$  с мочой вместо натрия в дистальных нефронах может приводить к гипокалиемии и метаболическому алкалозу [15].

Причинами ПГА являются альдостерома, двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями, а также глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм I и II типов.

Важно отметить, что при ПГА имеет место более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при АГ другой этиологии. А также, что на момент постановки диагноза у 30% пациентов с ПГА развивается стадия необратимых выраженных изменений органов-мишеней.

**Распространенность.** Ранее ПГА считался редким заболеванием, которое можно было заподозрить у пациентов с АГ и стойкой гипокалиемией. Однако в настоящее время ситуация изменилась и теперь ПГА является наиболее частой, потенциально излечимой формой вторичной АГ, с распространенностью 5-10% среди больных АГ. А гипокалиемия при ПГА встречается у <25% больных [16]. При резистентной АГ распространенность ПГА возрастает до 20%. При этом, большинство случаев ПГА диагностируется у пациентов в возрасте 30-60 лет [17].

**Клиническая картина.** Ведущими симптомами ПГА является умеренная или тяжелая АГ и гипокалиемия. Важно отметить, что гипокалиемия встречается менее чем у 25% пациентов с подтвержденным диагнозом ПГА, и может проявляться никтурией, полиурией, мышечной слабостью, судорогами, парестезиями и учащенным сердцебиением. В то же время, синдром АГ встречается абсолютно у всех пациентов с ПГА.

Во время беременности, АГ и прочие симптомы могут усиливаться. Это связано с антиминералокортикоидным эффектом и высоким уровнем циркулирующего плацентарного прогестерона, который выступает в роли антагониста альдостерона при взаимодействии с минералокортикоидными рецепторами.

**Кому показан скрининг.** Практически всем пациентам с АГ врач-терапевт должен проводить скрининг на ПГА, поскольку АГ при этой патологии хорошо отвечает на специфическое медикаментозное лечение, направленное на снижение уровня альдостерона. Для унификации задач перед врачом-терапевтом можно выделить следующие группы пациентов, у которых следует проводить диагностику ПГА [18]:

- Стойко повышенное АД (систолическое АД >150 мм рт.ст. и/или диастолическое АД 100 мм рт.ст.).
- АГ (АД >140 мм рт.ст.), устойчивая к медикаментозной терапии минимум 3 препаратами, включая диуретик.
- Компенсированная АГ (АД <140 мм рт.ст.) на фоне приема ≥4 антигипертензивных препаратов.
- Спонтанная гипокалиемия или вызванная приемом диуретика.
- АГ и инциденталомы надпочечника.



Таблица 4

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам при диагностике ПГА

| Препарат                             | Альдостерон | Ренин | АРС   |
|--------------------------------------|-------------|-------|-------|
| β-адреноблокаторы                    | ↓           | ↓↓    | ↑(ЛП) |
| Клонидин, α-метилдопа                | ↓           | ↓↓    | ↑(ЛП) |
| НПВС                                 | ↓           | ↓↓    | ↑(ЛП) |
| Натрийсберегающие диуретики          | ↑           | ↑↑    | ↓(ЛО) |
| Калийсберегающие диуретики           | ↑           | ↑↑    | ↓(ЛО) |
| Ингибиторы АПФ                       | ↓           | ↑↑    | ↓(ЛО) |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II | ↓           | ↑↑    | ↓(ЛО) |
| Блокаторы кальциевых каналов         | ↓           | ↑     | ↓(ЛО) |
| Прямые ингибиторы ренина             | ↓           | ↓↑    | ↓(ЛО) |
|                                      |             |       | ↑(ЛП) |

Примечание: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный.

- АГ и синдром обструктивного апноэ во сне.
- АГ и отягощенный наследственный анамнез по АГ или инсульту в молодом возрасте (<40 лет).
- Родственники I линии родства с ПГА, имеющие АГ.

**Скрининговые тесты.** Наиболее точным методом на сегодняшний день является определение соотношения альдостерона к ренину (АРС). При ПГА имеет место патологическая секреция альдостерона, которая по принципу обратной связи подавляет секрецию ренина. Совместное определение двух показателей и расчет соотношения позволяет точно дифференцировать первичный и вторичный гиперальдостеронизм, при котором концентрация ренина повышена.

АРС более специфично, чем определение уровня ренина, и более чувствительно, чем оценка калия плазмы и уровня альдостерона, поскольку АРС повышается до того, как уровень альдостерона и калия плазмы существенно отклоняются от нормы. Более того, определение калия плазмы в качестве скринингового теста не показано, поскольку обладает низкой чувствительностью; только у 20-25% пациентов с ПГА определяют гипокалиемию.

**Особенности преаналитического этапа.** Перед определением АРС необходимо отменить прием диуретиков минимум за 4 нед., а также прочих лекарственных препаратов минимум за 2 нед., а лучше за 4 нед.

Поскольку отмена антигипертензивной терапии может спровоцировать утяжеление АГ, для поддержания нормальных цифр АД следует назначить другие классы препаратов, которые оказывают наименьшее влияния на результат, такие как верапамил медленного высвобождения (с или без гидралазином) и празозин. В случае невозможности отмены препаратов, при интерпретации результатов нужно обязательно учитывать их возможные эффекты на значение АРС (таблица 4).

Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты, а также необходимо устранить гипокалиемию. У женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию половыми гормонами, необходимо определять не прямую концентрацию ренина, а активность ренина плазмы.

Отдельное внимание уделяется методике проведения исследования. Пробу следует проводить в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 ч. При этом непосредственно перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-10 мин. Забор крови выполняется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно!), избегая сжимания кулака, кровь набирают не ранее, чем через 5 сек после снятия жгута. В случае, если забор осуществляется вне лаборатории, то необходимо доставить материал и сепарировать плазму не позднее 30 мин после забора. После забора крови и до центрифугирования необходимо держать пробирку при комнатной температуре. А после центрифугирования плазменный компонент должен быть подвергнут быстрой заморозке [15].

**Интерпретация результатов тестов.** Расчет АРС и его пороговое значение определяется в зависимости от метода определения альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), прямой концентрации ренина (ПКР) и единиц измерения изучаемых параметров (таблица 5).

Повышение АРС может служить основанием для проведения подтверждающих тестов с целью верификации ПГА. Иными словами, АРС может быть использован только в качестве скринингового теста [16].

Важно помнить, что при определении АРС можно получить ложноположительные результаты в следующих ситуациях: у женщин в перименопаузе во время лютеиновой фазы менструального цикла

Таблица 5

## Пороговые значения APC

|                      | АРП<br>нг/мл/час | АРП<br>пмоль/л/мин | ПКР<br>мЕд/л | ПКР<br>нг/л |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------|-------------|
| Альдостерон, нг/дл   | 30               | 2,5                | 3,7          | 5,7         |
| Альдостерон, пмоль/л | 750              | 60                 | 91           | 144         |

(в случае измерения прямой концентрации ренина плазмы); у женщин, получающих эстроген-содержащие контрацептивы (в случае измерения прямой концентрации ренина плазмы); у пациентов со сниженной функцией почек снижена выработка ренина, в то время как любая гиперкалиемия будет увеличивать уровень альдостерона; у пациентов в пожилом возрасте продукция ренина снижается более быстро, чем меняется уровень альдостерона; при подавлении выработки ренина из-за лечения  $\beta$ -адреноблокаторами,  $\alpha$ -метилдопой, клонидином и нестероидными противовоспалительными средствами.

В то же время, при оценке APC могут быть получены и ложноотрицательные значения вследствие имеющейся гипокалиемии, либо ввиду стимуляции секреции ренина из-за ограничения употребления соли, сопутствующая злокачественная или реноваскулярная АГ, беременности или лечения диуретиками, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Полный список лекарственных препаратов, прием которых ведет как ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам APC, представлен в таблице 3.

**Показания для консультации эндокринолога.** При получении повышенных значений APC врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу с целью проведения подтверждающих тестов и окончательной верификации ПГА. Консультация врача-эндокринолога показана в случае затруднения интерпретации APC из-за сопутствующих состояний или приема лекарственных препаратов, влияющих на уровни альдостерона и ренина.

## Синдром Кушинга

**Общая характеристика.** Синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга, СГ) включает многочисленную группу признаков и симптомов, которые вызваны длительным и неадекватно высоким воздействием глюкокортикоидов на органы и ткани [19]. СГ является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, при котором имеет место существенное снижение качества жизни и повышенный уровень смертности; например, сердечно-сосудистая смертность в 4-5 раз выше по сравнению со здоровой популяцией. При своевременной диагностике и адекватном лечении (в высокоспециализирован-

ном центре) частота ремиссии составляет до 80% случаев, а смертность у пациентов во время ремиссии не отличается от популяционной [15].

**Распространенность.** Экзогенный СГ (длительный прием кортикостероидов в любой форме) гораздо более частая причина гиперкортицизма, чем эндогенная гиперпродукция глюкокортикоидов. В свою очередь распространенность эндогенного СГ составляет 1,2-2,4 случая на 1 млн человек в год. Однако на настоящий момент доказано, что распространенность СГ в специфических популяциях существенно выше: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — до 9,4%; у пациентов с ожирением — до 8,7%; у пациентов с остеопорозом — до 10,8% [20]. При этом в 80-85% случаев причиной эндогенного СГ является избыточная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом (АКТГ-зависимый гиперкортицизм, Болезнь Кушинга). Болезнь Кушинга развивается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин, с пиком возникновения в возрасте 20-50 лет. Эktopические АКТГ-продуцирующие опухоли и АКТГ-независимые формы СГ, например, аденома надпочечника, карцинома надпочечника, нодулярная гиперплазия надпочечника, составляют оставшиеся 15% случаев. Стоит отметить, что АГ возникает у 75-80% пациентов с СГ [19].

**Клиническая картина.** Клиническая картина гиперкортицизма очень разнообразная и представлена различными специфичными и неспецифичными проявлениями. У пациентов могут появляться симптомы и признаки, которые характерны только для СГ. К ним относятся нетравматичное образование кровоподтеков, проксимальная миопатия, истончение кожи, а также сочетанное увеличение веса и замедление роста у детей.

СГ может быть представлен симптомами и признаками, которые встречаются и при других состояниях, таких как плетора лица, стрии (багрово-красные >1 см в диаметре), дорсоцервикальное отложение жира и отложение жира в надключичных ямках.

У пациентов могут быть симптомы и признаки, которые встречаются как при СГ, так и при других распространенных состояниях. К ним относятся АГ, набор веса, слабость, снижение памяти, боль в спине, инциденталомы надпочечника, нарушение менструального цикла, синдром инсулинорезистентности, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников, остеопороз и др.

Таблица 6

Препараты, которые могут приводить к ложноположительным результатам при диагностике СГ

| Препарат  | Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона | Свободный кортизол в суточной моче | Кортизол плазмы/слюны в 24:00 |
|---|--|------------------------------------|-------------------------------|
| комбинированные оральные контрацептивы  | √                                      | —                                  | —                             |
| антиконвульсанты  |  |                                    |                               |
| фенобарбитал  | √                                      | —                                  | —                             |
| фенитоин  | √                                      | —                                  | —                             |
| карбамазепин  | √                                      | √                                  | —                             |
| этосуксимид   | √                                      | —                                  | —                             |
| антибиотики   |  |                                    |                               |
| рифампентин   | √                                      | —                                  | —                             |
| рифампицин  | √                                      | —                                  | —                             |
| противорвотные  |  |                                    |                               |
| апрепитант  | √                                      | —                                  | —                             |
| противовирусные   |  |                                    |                               |
| ритонавир   | √                                      | —                                  | —                             |
| противогрибковые  |  |                                    |                               |
| итраконазол   | √                                      | —                                  | —                             |
| антигипертензивные  |  |                                    |                               |
| дилтиазем   | √                                      | —                                  | —                             |
| антидепрессанты   |  |                                    |                               |
| флуоксетин  | √                                      | —                                  | —                             |
| гиполипидемические  |  |                                    |                               |
| фенофибрат  | √                                      | —                                  | —                             |
| регенеранты   |  |                                    |                               |
| карбеноксолон   | —                                      | √                                  | —                             |
| препараты, изменяющие активность фермента 11β-гидроксистероид дегидрогеназы тип I | —                                      | √                                  | —                             |

**Кому показан скрининг.** Врачу-терапевту целесообразно проводить диагностику синдрома Кушинга всем пациентам с АГ и вышеуказанными симптомами и признаками.

**Скрининговые тесты.** Для скрининга СГ используются три исследования, а именно супрессивный тест с 1 мг дексаметазона; определение свободного кортизола в суточной моче (необходимо двукратное определение) и кортизола плазмы в 24:00/слюны в 23:00 (необходимо двукратное определение). Выбор теста осуществляет врач с учетом противопоказаний и особенностей проведения [21].

**Особенности преаналитического этапа.** Перед проведением лабораторных тестов необходимо исключить прием пациентом глюкокортикоидов (все виды введения: мазь, крем, капли, свечи, таблетки, инъекции) и других препаратов, которые могут приводить к ложноположительным результатам. Очень важно прекратить прием целого ряда препаратов, для снижения риска ложноположительных результатов (таблица 6).

Важно отметить, что в ряде случаев лабораторные тесты и вовсе не рекомендованы. Не следует проводить супрессивный тест с 1 мг дексаметазона беременным женщинам и пациентам с эпилепсией, получающим противосудорожные препараты.

Определение свободного кортизола в суточной моче не рекомендовано у пациентов с диурезом >5 л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или инциденталомой надпочечника. Определение кортизола плазмы в 24:00/слюны в 23:00 не следует проводить пациентам с нарушением цикла день/ночь (особенности работы, бессонница и т.д.).

Как и при диагностике других причин эндокринных АГ, важную роль в преаналитическом этапе играет методика проведения исследования. В частности, при супрессивном тесте с 1 мг дексаметазона прием препарата должен быть выполнен в 23:00, а определение уровня кортизола плазмы в 08:00 следующего дня. При определении свободного кортизола в суточной моче пациенту дается инструкция о необходимости полноценного 24-часового сбора мочи. Первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие в течение дня и ночи, включая утреннюю порцию второго дня. Посуда для сбора мочи должна находиться в холодильнике, но не подвергаться заморозке (температурный режим 2-4° С). По окончании сбора производят точный подсчет суточного объема мочи, обязательно фиксируют, и доставляют в лабораторию образец 100-150 мл.



В случае исследования кортизола плазмы в 24:00 забор крови производится в состоянии бодрствования в 24:00 и сразу отправляется в лабораторию для немедленного исследования. В случае если аналитический этап выполнить невозможно, то после забора образца, он должен отстояться в течение 20 мин., далее подвергается центрифугированию, после чего полученную надосадочную жидкость следует перелить в сухую пластиковую пробирку с плотно закрывающейся крышкой и поместить в холодильник (температурный режим 2–4° С) до момента проведения исследования.

При оценке кортизола слюны в 23:00 сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях в 23:00 перед сном в спокойной обстановке: хлопковый тампон (шваб) необходимо жевать в течение 1–2 мин. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 сут. [14].

**Интерпретация результатов тестов.** Диагноз СГ может считаться установленным при получении положительных результатов минимум двух из описанных выше тестов. Выбор тестов остается на усмотрение врача. При проведении супрессивного теста с 1 мг дексаметазона результат считается положительным при значении кортизола  $>50$  нмоль/л (1,8 мкг/дл). Значение свободного кортизола в суточной моче, в 2–3 раза превышающее верхний предел референтного интервала для лаборатории, где проводится исследование, свидетельствует в пользу СГ. При определении кортизола плазмы в 24:00 патологическим считается значение  $>207$  нмоль/л (7,5 мкг/дл), а при оценке кортизола слюны в 23:00  $>9,4$  нмоль/л при исследовании электрохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах [21].

**Показания к консультации эндокринолога.** После проведения скрининговых тестов при получении положительных результатов минимум двух тестов врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу для установления причины СГ и назначения лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения discordантных результатов, затрудняющих постановку диагноза.

## Синдром тиреотоксикоза

**Общая характеристика.** Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее распространенными причинами тиреотоксикоза являются: болезнь Грейвса (диффузно-токсический зоб), токсический многоузловой зоб, токсическая аденома (функциональная автономия) и деструктивные тиреоидиты.

**Распространенность.** Тиреотоксикоз существенно чаще встречается у женщин, чем у мужчин

(5:1). Распространенность тиреотоксикоза в общей популяции составляет ~1,3% и с возрастом увеличивается до 4–5% среди женщин. Данных о распространенности тиреотоксикоза у пациентов с АГ нет [22].

**Клиническая картина.** Поскольку тиреоидные гормоны имеют рецепторы во всех тканях, клиническая картина тиреотоксикоза может быть очень разнообразна. Вне зависимости от причины, вызвавшей синдром тиреотоксикоза, со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента могут наблюдаться стойкая тахикардия, повышенный сердечный выброс, увеличение ударного объема, сниженное периферическое сосудистое сопротивление и повышение систолического АД. Для тиреотоксикоза характерны снижение массы тела (несмотря на хороший аппетит), непереносимость жары, мышечная слабость, мелкоразмашистый тремор и гипергидроз.

Следует помнить, что отличительной чертой клинических проявлений тиреотоксикоза является их постоянный характер. При этом, клиническая картина менее выражена у пожилых по сравнению с молодыми пациентами. У части пациентов с болезнью Грейвса можно наблюдать симптомы офтальмопатии: спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, ощущение “песка” в глазах, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц, экзофтальм, которые могут доминировать в клинической картине, особенно в начале заболевания.

**Кому показан скрининг.** Целесообразно проводить диагностику всем пациентам с АГ и клиническим подозрением на тиреотоксикоз.

**Скрининговые тесты.** Первым этапом оценки функции щитовидной железы является определение уровня только тиреотропного гормона (ТТГ). Методом исследования ТТГ должен быть только иммуноферментный анализ (III поколение), а не радиоиммунный анализ [23].

**Интерпретация результатов.** Для оценки уровня ТТГ должен использоваться международный референсный интервал 0,4–4 мЕд/л, вне зависимости от указанного на бланке исследования. В случае, если ТТГ выходит за нижний предел референсного интервала, показано определение свободного Т4 и общего Т3 для уточнения варианта тиреотоксикоза. В случае манифестного тиреотоксикоза наблюдается снижение ТТГ и повышение свободного Т4 и/или общего Т3, а при субклиническом — снижение ТТГ и нормальный свободный Т4 и общий Т3.

Важно помнить, что при определении гормонов щитовидной железы можно получить ложноположительные результаты ввиду наличия у пациента состояний, при которых имеет место повышение белка, связывающего Т3 и Т4, таких как беремен-

ность, прием комбинированных оральных контрацептивов, эстрогенов, селективных модуляторов эстрогенов рецепторов, гепатитов или использование ряда лекарственных средств (5-флюорацил, ферфеназин, некоторые наркотики). Ложное повышение свободного Т3 и свободного Т4 может наблюдаться при приеме биотина 5–10 мг/сут. или гепаринотерапии.

**Показания к консультации эндокринолога.** При получении сниженного уровня ТТГ и повышенных значений свободного Т4 и общего Т3 врач-терапевт должен направить пациента к врачу-эндокринологу с целью установления причины тиреотоксикоза и назначения специфического лечения. Консультация врача-эндокринолога показана в случае получения дискордантных результатов.

## Заключение

Таким образом, в настоящее время огромную роль в диагностике вторичных причин АГ занимает врач-терапевт. Именно, он первым встречает паци-

ента с повышенными цифрами АД и, соответственно, может своевременно заподозрить САГ и провести скрининговые тесты уже на амбулаторном этапе. Конечно, когда речь идет о пожилых пациентах со множественными ограничивающими жизнь сопутствующими заболеваниями, то диагностика вторичных причин АГ не всегда выглядит клинически оправданной. Однако выявление САГ, и в частности вследствие эндокринной патологии, у лиц младшего и среднего возрастов может стать ключевым фактором для улучшения и продления их жизни. А учитывая количество таких больных, согласно современным данным о распространенности вторичных АГ, действия врача-терапевта могут позволить своевременно нормализовать АД, но и избежать тяжелых инвалидизирующих осложнений у трудоспособного населения.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27(3):193-202. doi:10.1291/hyres.27193.
- Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, et al. Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1):e47. doi:10.1097/01.hjh.0000467473.21331.70.
- Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):73-80. doi:10.1093/ajh/hpu083.
- Young WF, Jr, Calhoun DA, Lenders JW, et al. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews.* 2017;38(2):103-22. doi:10.1210/er.2017-00054.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: the role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta.* 2017;465:131-43. doi:10.1016/j.cca.2016.12.014.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665-75. doi:10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
- Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2010;18(1):97-111. doi:10.1677/ERC-10-0211.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-49. doi:10.1210/er.2002-0031.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24(4):539-53. doi:10.1097/01.ju.0000152353.64525.a9.
- Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL et al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007;30(11):1031-62. doi: 10.2165/00002018-200730110-00004.
- Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):703-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498.
- Volkova NI, Porsheyan MI. Diseases of the adrenal glands in adults: diagnostics. Rostov-on-Don: Proffpress, 2015. P. 33. (In Russ.) Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Заболевания надпочечников у взрослых: диагностика. Ростов-на-Дону: Профпресс, 2015. С. 33. ISBN 978-5-222-30010-7.
- Dedov II, Melnichenko GA, editors. Endocrinology. National guide. Short edition. M: Geotar-Media, 2013. P. 752. (In Russ.) Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 752. ISBN 978-5-9704-2471-1.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *JACC.* 2006;48(11):2293-300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22(11):2217-26. doi:10.14341/probl201056341-46.
- 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.
- Volkova NI, Porsheyan MI. Clinic and diagnostics of hypercortisolism without specific clinical signs: monograph. Rostov-on-Don: Proffpress, 2017. P. 138. (In Russ.) Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Клиника и диагностика гиперкортицизма без специфических клинических признаков: монография. Ростов-на-Дону: Профпресс, 2017. С. 138. ISBN 978-5-905468-89-6.
- Sacerdote A, Weiss K, Tran T, et al. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7(3):212-8. doi:10.1007/s11906-005-0013-4.
- 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(5):1526-40. doi:10.1210/jc.2008-0125.
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(6):513-20. doi:10.1007/s11906-003-0060-7.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456-520. doi:10.1089/thy.2010.0417.