



Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: лекция для врачей

Юкина М.Ю.¹ • Трошина Е.А.¹ • Бельцевич Д.Г.¹ • Платонова Н.М.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения хирургии¹

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹

Артериальная гипертензия – широко распространенная патология с высоким уровнем заболеваемости, характеризующаяся значительным снижением качества жизни пациентов. Наиболее частой причиной вторичной гипертензии, поражающей около 3% населения, выступают эндокринные заболевания. Значительно чаще других эндокринопатий в рамках вторичной гипертензии выявляется первичный гиперальдостеронизм. К менее распространенным причинам эндокринной артериальной гипертензии относят синдром Кушинга, феохромоцитому, заболевания щитовидной железы и гиперпаратиреоз. Эндокринная гипертензия считается

потенциально курабельным заболеванием, если своевременно диагностирована и назначено патогенетическое лечение. Эндокринный генез гипертензии может быть заподозрен у молодых пациентов, а также у больных, резистентных к многокомпонентной гипотензивной терапии, в совокупности с другими клиническими признаками определенной эндокринной нозологии.

Ключевые слова: эндокринная гипертензия, вторичная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, синдром Кушинга

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512

¹ ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Артериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний. В структуре смертности населения Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний,

представленных в официальной статистике как болезни системы кровообращения, приходится более 55%. Распространенность АГ в современном обществе оценивается как значительная, составляя среди взрослого населения по данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований 30–45% и около 40% соответственно [1].

У взрослых АГ диагностируют в случае повышения артериального давления более 139/89 мм рт. ст. при двух последовательных

измерениях в положении сидя в разные дни [2]. Артериальная гипертензия – вторая по частоте причина посещения врача. Анализ данных Фремингемского исследования показал, что у пациентов в возрасте от 40 до 69 лет летальность от инсульта (острого нарушения мозгового кровообращения) или острой ишемии миокарда увеличивалась с каждым 20 мм рт. ст. систолического артериального давления. При этом в недавнем Кохрановском обзоре установлено: целевые цифры артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст. не приводят к снижению частоты инсульта и острой ишемии миокарда [3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологии АГ, терапия заболевания часто малоэффективна. Идиопатическая (первичная, эссенциальная) АГ (или, как принято называть в Российской Федерации, гипертоническая болезнь) составляет приблизительно 75–85% диагностированных случаев. Считается, что у 15–25% гипертензивных пациентов имеется заболевание, одним из проявлений которого выступает АГ. В таких ситуациях АГ называется вторичной, или симптоматической [1]. Причины вторичной гипертензии многообразны: заболевание почек, использование противозачаточных средств, синдром апноэ, сердечно-сосудистые заболевания (коарктация аорты) и различные нарушения гормональной секреции (эндокринная АГ).

В этой связи приведем классификацию вторичной АГ [1].

Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек:

- хронический гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит;
- диабетическая нефропатия;
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек;
- поражение почек при системных васкулитах;
- амилоидоз почек;
- туберкулез почек;
- опухоли и травмы почек;
- нефропатия беременных (первичная и вторичная);
- врожденные аномалии числа, позиции, формы почек: гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз, подковообразная почка.

Вазоренальная АГ:

- атеросклероз почечных артерий;
- фибромышечная дисплазия почечных артерий;
- неспецифический аортоартериит;

- гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии;
- врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы.

Эндокринная АГ:

- поражение коры надпочечников:
 - ✓ гиперсекреция минералокортикоидов (альдостерома надпочечника, гиперплазия коры надпочечников на фоне гиперальдостеронизма, семейные формы гиперальдостеронизма);
 - ✓ гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Кушинга);
- поражение мозгового вещества надпочечников и параганглий:
 - ✓ гиперсекреция катехоламинов (феохромоцитомы, параганглиома);
- нарушение функции щитовидной железы:
 - ✓ гипотиреоз;
 - ✓ гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- поражение гипофиза:
 - ✓ болезнь Кушинга;
 - ✓ акромегалия.

Артериальная гипертензия, обусловленная поражением крупных артериальных сосудов:

- атеросклероз;
- коарктация аорты;
- стенозирующее поражение аорты и брахиоцефальных артерий при неспецифическом аортоартериите.

Центрогенные АГ:

- при органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения;
- при синдроме ночного апноэ;
- интоксикация свинцом;
- острая порфирия.

Артериальная гипертензия, вызванная лекарственными средствами и экзогенными веществами:

- гормональные противозачаточные средства;
- кортикостероиды;
- симпатомиметики;
- минералокортикоиды;
- кокаин;
- пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- циклоспорин;
- эритропоэтин.



Основные клинические признаки заболеваний, ассоциирующихся с эндокринной артериальной гипертензией (адаптировано по [5])

Заболевание	Клинические признаки
Первичный гиперальдостеронизм	Диастолическая гипертензия, мышечная слабость, головная боль, гипокалиемия, метаболический алкалоз
Гиперкортицизм	Слабость, увеличение веса (абдоминальное ожирение), матронизм, проксимальная миопатия, яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.), гирсутизм, «климактерический» горбик
Феохромоцитома	Головная боль, учащенное сердцебиение, повышенное потоотделение, чувство страха и паники
Гипертиреоз	Тремор, тахикардия, мерцательная аритмия, снижение веса, увеличение щитовидной железы, офтальмопатия, претибиальная микседема
Гипотиреоз	Слабость, плохая переносимость холода, увеличение веса, микседематозные отеки
Врожденная гиперплазия коры надпочечников: дефицит 11-бета-гидроксилазы	Вирилизация, гирсутизм, раннее закрытие зон роста костей, аменорея
Врожденная гиперплазия коры надпочечников: дефицит 17-альфа-гидроксилазы	Псевдогермафродитизм (мужской), инфантилизм (женский), гипокалиемия
Синдром Лидлла	Тяжелая гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов	Низкий рост, злокачественная гипертензия, гипокалиемия, несахарный диабет
Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа	Низкий рост, гиперкалиемический метаболический ацидоз, нормальный уровень альдостерона
Резистентность к глюкокортикоидам	Раннее половое развитие, легкая вирилизация, гирсутизм, олиго/ановуляция, дисменорея
Гиперпаратиреоз	Остеопороз, нефролитиаз, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и психические расстройства
Акромегалия	Головная боль, увеличение (расширение и утолщение) кистей, стоп, черепа, особенно его лицевой части; макроглоссия, аменорея, импотенция, сахарный диабет
Инсулинорезистентность	Абдоминальное (висцеральное) ожирение, дислипидемия

Для диагностики вторичных форм АГ принципиально важно провести детальное обследование больного, начиная с рутинных методов: опроса, осмотра, лабораторной диагностики, и вплоть до выполнения сложных инструментальных исследований.

Эндокринная АГ составляет от 3 до 5% вторичных форм АГ у пациентов с эндокринопатиями [4]. К наиболее распространенным причинам эндокринной АГ относят нарушение секреции (чаще гиперсекреция) минералокортикоидов (первичный гиперальдостеронизм), катехоламинов (феохромоцитома), гормонов щитовидной железы (болезнь Грейвса, гипотиреоз) и глюкокортикоидов (синдром Кушинга). Врач должен исключить у пациента с АГ симптомы и признаки синдрома Кушинга, гипер- или гипотиреоза,

акромегалии, феохромоцитомы и др. (таблица, рисунок) [5]. У молодых пациентов с АГ, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии (более 3 гипотензивных средств), необходимо исключить вторичную причину заболевания. Распространенность резистентной АГ очень высокая – от 48 до 53% [6]. Как только установлен диагноз вторичной АГ, появляется возможность назначения патогенетической терапии, а в некоторых случаях к выздоровлению либо отсутствию потребности в пожизненном лечении может привести хирургическое вмешательство.

Первичный гиперальдостеронизм

Среди больных АГ распространенность первичного гиперальдостеронизма составляет около 6%,

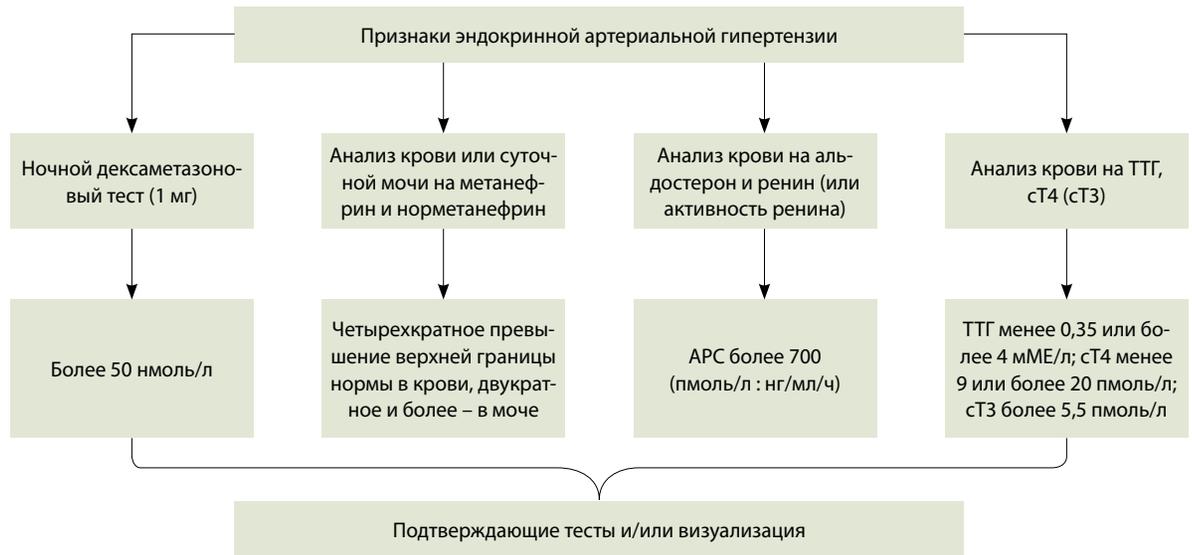


Схема обследования для исключения основных причин эндокринной артериальной гипертензии (адаптировано по [5]); ТТГ – тиреотропный гормон, сТ4 – свободный тироксин, сТ3 – свободный трийодтиронин, АРС – соотношение альдостерона и ренина

причем гипокалиемия (то есть «классический» вариант первичного гиперальдостеронизма) имеется лишь у 41% обследованных [7]. Тяжелая гипокалиемия сопровождается полиурией, миопатией и аритмиями. Распространенность первичного гиперальдостеронизма у больных с умеренной и выраженной АГ без гипокалиемии оценивается в 3%, а у больных с резистентной АГ колеблется от 11 до 23% [8]. У больных с инцидентальной надпочечника и АГ этот показатель не превышает 2%. У 16% пациентов с первичным гиперальдостеронизмом диагностируют кардио- и цереброваскулярные сопутствующие заболевания. Таким образом, скрининг на предмет выявления первичного гиперальдостеронизма целесообразен у пациентов с резистентной АГ, с гипокалиемией, с АГ и с отягощенным семейным анамнезом по манифестации гипертензии или острого нарушения мозгового кровообращения/ острой ишемии миокарда в молодом возрасте, а также у пациентов с АГ и инциденталомой надпочечника [7, 9].

Первичный гиперальдостеронизм может быть спорадическим или генетически обусловленным заболеванием. Ранее считалось, что большинство случаев спорадического первичного гиперальдостеронизма составляет продуцирующая альдостерон надпочечниковая аденома (альдостерома). Однако, согласно результатам последних исследований, наиболее распространена двусторонняя гиперплазия. При этой форме спорадического (идиопатического) первичного гиперальдостеронизма требуется терапия антагонистами

альдостерона, а не адреналэктомия. Для дифференциальной диагностики этих форм следует провести сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен [10]. Очень редко первичный гиперальдостеронизм может быть следствием аденокарцинома рака или односторонней гиперплазии надпочечников.

Семейный гиперальдостеронизм встречается у 2% пациентов и традиционно разделяется на типы 1 и 2. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа (глюкокортикоид(адренокортикотропный гормон, АКТГ)-зависимый первичный гиперальдостеронизм) – заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования. При нем мутация химерного гена *CYP11B1/CYPB2*, кодирующего 11-бета-гидроксилазу/альдостеронсинтазу, вызывает ectopic экспрессию активности альдостеронсинтазы в производящей кортизол пучковой зоне, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулирующуюся АКТГ. Гибридный ген идентифицирован на хромосоме 8. В норме секреция альдостерона стимулируется главным образом гиперкалиемией и ангиотензином. Увеличение серологического калия на 0,1 ммоль/л повышает уровень альдостерона на 35%. При семейном гиперальдостеронизме 1-го типа мочевые гибридные стероиды, 18-оксикортизол и 18-гидроксиортизол почти в 20 раз выше, чем при спорадических альдостеромах. Заболевание часто ассоциируется с аневризмой головного мозга и геморрагическим инсультом. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа



диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 48 часов) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием. Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа, напротив, – глюкокортикоиднезависимый вариант. В этом случае ответственный ген связан с хромосомой 7p22, но еще не идентифицирован [11].

Недавно выявлен 3-й тип семейного гиперальдостеронизма, который отличается значительной гиперсекрецией 18-гидроксифлудрокортизона и 18-оксифлудрокортизона (в 10–1000 раз выше, чем у пациентов с другими вариантами первичного гиперальдостеронизма), а также устойчивостью к медикаментозному лечению. Таким пациентам проводят двустороннюю адреналэктомию. Кроме того, у пациентов с семейным гиперальдостеронизмом 3-го типа отмечается парадоксальное повышение альдостерона после приема дексаметазона на фоне атрофии клубочковой зоны, диффузной гиперплазии пучковой зоны и тяжелой АГ с раннего детства (приблизительно с 7 лет) [12].

Первичный гиперальдостеронизм диагностируется на основании исследования альдостерона, активности ренина плазмы (или прямой концентрации ренина) и значения альдостерон-ренинового соотношения (АРС). При АРС более 30 (нг/дл: нг/мл/ч) с сопутствующим альдостероном более 20 нг/дл чувствительность в отношении первичного гиперальдостеронизма составляет 90%, а специфичность – 91%. Для дифференциальной диагностики низкорениновой АГ от первичного гиперальдостеронизма ориентируются на уровень альдостерона (не менее 15 нг/дл при первичном гиперальдостеронизме) [13].

Поскольку гипокалиемия уменьшает секрецию альдостерона, она должна быть скорректирована до исследования АРС. Кроме того, если пациент принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецептора ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные препараты, то есть средства, которые увеличивают активность ренина плазмы и снижают АРС (ложноотрицательный результат), то при подавленном уровне ренина и повышенном уровне альдостерона диагноз первичного гиперальдостеронизма наиболее вероятен. Обычно рекомендуется отмена бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецептора ангиотензина, ингибиторов ренина, блокаторов

кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и центральных альфа-2-агонистов приблизительно за 2 недели до исследования, а спиронолактона, эплеренона, амилорида, триамтерена и петлевых диуретиков – за 4 недели. Однако часто это невозможно выполнить в клинической практике.

После определения диагностически значимого уровня АРС проводятся подтверждающие тесты: проба с флудрокортизоном, с солевой и водной нагрузкой, с каптоприлом, редко «маршевая» проба [7, 14].

Чтобы клинически определить двусторонний или односторонний патологический процесс, одной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии бывает недостаточно. В таком случае проводят сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен с введением (или без) АКТГ для уточнения латерализации процесса. Сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен и данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии надпочечников определяют одностороннее поражение в 60,5 и 56% случаев соответственно, но только в 37% (!) случаев пораженная сторона была одинаковой [15].

При альдостероме показано оперативное лечение. Почти у всех пациентов улучшается течение АГ, а у 60% пациентов и вовсе не требуется антигипертензивная терапия [16]. Конечно, результат зависит от различных факторов, включая возраст, продолжительность АГ, наличие почечной недостаточности, использование больше 2 гипотензивных средств в предоперационный период, семейный анамнез и др.

Если пациент отказывается от адреналэктомии или к ней имеются противопоказания, назначается консервативная (медикаментозная) терапия. При двусторонней гиперплазии и до хирургического удаления альдостеромы используют также спиронолактон, эплеренон, амилорид. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг в сутки однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу спиронолактона, постепенно повышая ее до 100 мг в сутки или более. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона (может сопровождаться побочными эффектами), добавляются небольшие дозы блокатора кальциевых каналов, тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида. Эплеренон – новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, не обладающий антиандрогенными и прогестагенными свойствами. Антагонистическая активность

эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. В связи с небольшой продолжительностью действия препарата его необходимо принимать несколько раз в сутки, с начальной дозы 25 мг 2 раза в сутки [1]. В настоящее время исследуются ингибиторы альдостеронсинтазы, у которых нет отрицательных эффектов, свойственных предыдущим препаратам. Артериальное давление может также корректироваться посредством влияния на центральные (мозговые) минералокортикоидные рецепторы [17].

Феохромоцитома

В большинстве случаев феохромоцитома – редкая нейроэндокринная опухоль из хромаффинной ткани, секретирующая адреналин и норадреналин, – является опухолью спорадической. Наследственная причина хромаффинных опухолей выявляется более чем у 30–40% больных. Множественная эндокринная неоплазия 1-го и 2-го типов, болезнь Гиппеля – Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, семейные параганглиомы – наиболее изученные семейные синдромы. Учитывая тяжелые заболевания, ассоциирующиеся с этими синдромами, у пациентов из группы риска необходимо проводить генетическое тестирование. Приблизительно у 15% пациентов феохромоцитома не проявляется клиническими симптомами. Артериальная гипертензия может быть пароксизмальной почти у половины пациентов с феохромоцитомой. Большинство пациентов с феохромоцитомой имеют специфические признаки заболевания: головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение. У пациента с АГ триада признаков – головная боль, учащенное сердцебиение и профузное потоотделение – имеет чувствительность 91% и специфичность 94% для феохромоцитомы.

Диагноз устанавливается исследованием свободных плазменных или фракционированных мочевых уровней метанефрина и норметанефрина. При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Чувствительность комбинации результатов плазменного хромогранина А и мочевых катехоламинов для феохромоцитомы достигает почти 100%. В редких случаях феохромоцитома продуцирует большое количество дофамина. Приблизительно 35% внадпочечниковых и 10% надпочечниковых феохромоцитом являются злокачественными. Риск злокачественного потенциала

значительно увеличивается при мутации в гене *SDHB*. Именно поэтому для таких опухолей предлагается открытая адреналэктомия, а не лапароскопический доступ.

Компьютерная или магнитно-резонансная томография визуализируют опухоль в 95% случаев. Для злокачественной феохромоцитомы позитронно-эмиссионная томография ^{18}F -фтордопамином имеет больше преимуществ, чем скintiграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином или ^{131}I -метайодбензилгуанидином. Для пациентов с параганглиомами головы и шеи хорошо зарекомендовала себя скintiграфия с ^{111}In -октреотидом. Без малого 50% пациентов со злокачественной феохромоцитомой отвечают на терапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином частичной ремиссией или по крайней мере стабилизацией. Химиотерапия обычно применяется согласно так называемому протоколу Авербуха. Для некоторых пациентов возможно использование ингибиторов тирозинкиназы [18–20].

Врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 11-бета-гидроксилазы

Артериальная гипертензия может быть одним из клинических симптомов врожденной дисфункции коры надпочечников, около 5% случаев которой являются следствием дефицита 11-бета-гидроксилазы. Этот фермент ответствен за преобразование дезоксикортикостерона в кортикостерон (предшественник альдостерона) и 11-дезоксикортизола в кортизол. До $\frac{2}{3}$ пациентов имеют низкорениновую АГ с низким уровнем альдостерона вследствие накопления 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона. Поскольку уровень АКТГ повышен, соответственно, повышается уровень 17-ОН-прогестерона и андростендиона, увеличивается секреция андрогенов, что приводит к пренатальной вирилизации и псевдогермафродитизму у девочек. Для мальчиков характерно раннее начало пубертата. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу наследования. Ответственный ген *CYP11B1* располагается на хромосоме 8. У этих пациентов глюкокортикоидная терапия обычно корректирует АГ [21].

Врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 17-альфа-гидроксилазы

Этот редкий синдром характеризуется дефицитом кортизола, альдостерона и надпочечниковых андрогенов. Повышенный уровень АКТГ



стимулирует гиперсекрецию дезоксикортикостерона, 18-гидроксикортикостерона и кортикостерона с развитием АГ, гипокалиемии, гипоальдостеронизма и гипорениемии, псевдогермафродитизма у мальчиков и первичной аменореи у девочек. Уровень 17-гидроксипрогестерона снижен [22]. Артериальное давление корректируется глюкокортикоидной терапией. Ответственный ген цитохрома P450C17 располагается на хромосоме 10q24.

Синдром мнимого избытка минералокортикоидов

Низкорениновая АГ на фоне гипоальдостеронизма и гипокалиемии может иметь различные варианты течения заболевания. Один из них – синдром мнимого избытка минералокортикоидов, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, вызван дефицитом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (11 β -HSD2).

В 1977 г. M.I. New и соавт. впервые описали этот синдром, а в 1995 г. R.C. Wilson и соавт. определили мутацию в гене *11beta-HSD2*, расположенном на хромосоме 16q22. Фермент 11 β -HSD2 экспрессируется минералокортикоидными рецепторами в почках и преобразует кортизол в кортизон. Он не обладает минералокортикоидной активностью, то есть не связывается с минералокортикоидными рецепторами, а кортизол и альдостерон, напротив, связываются, причем с равной аффинностью. Но в норме циркулирующие концентрации кортизола в 100–1000 раз выше, чем альдостерона. В условиях, когда фермент 11 β -HSD2 дефектный, кортизола еще больше. Заболевание может быть как генетически обусловленным, так и спорадическим. При спорадическом варианте дефицит 11 β -HSD2 обусловлен ингибирующим действием глицирризиновой кислоты, которая может встречаться в лакрице и жевательном табаке. У детей синдром мнимого избытка минералокортикоидов часто ассоциируется с задержкой роста, АГ, гипокалиемией, нефрогенным несахарным диабетом и нефрокальцинозом. Сниженная активность фермента может играть роль в патогенезе преэклампсии. Диагноз устанавливается путем исследования соотношения свободных неконъюгированных стероидов в моче (свободный кортизол/свободный кортизон более 0,5) и/или метаболитов стероидов (тетрагидрокортизол + аллотетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон) [23]. Пациентам назначают спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид.

Синдром Геллера

Мутация гена минералокортикоидного рецептора, приводящая к его активации, характеризуется АГ в детском и подростковом возрасте (до 20 лет) [24]. При данном заболевании с аутосомно-доминантным типом наследования антагонисты минералокортикоидных рецепторов становятся агонистами дефектных рецепторов, что используется и при лечении. Ген минералокортикоидного рецептора располагается на хромосоме 4q31.

Синдром Лиддла

В 1963 г. G.W. Liddle впервые описал пациентов с тяжелой АГ, гипокалиемией и метаболическим алкалозом на фоне гипоальдостеронемии и гипорениемии. Пациентам назначают строгую бессолевую диету и триамтерен, спиронолактон неэффективен. Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген, расположенный на хромосоме 16p13, кодирует бета- или гамма-субъединицу натриевых эпителиальных каналов почек. Мутация гена приводит к гиперактивации всасывания натрия в почках и последующей гипертонии. Соотношение кортизола/кортизола в суточной моче в пределах нормы [25].

Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа

Синдром Гордона, или псевдогипоальдостеронизм 2-го типа, – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования (хромосомы 1, 12 и 17), вызванное нарушениями работы амилоридчувствительных натриевых каналов в дистальных почечных трубочках и проявляющееся низкорениновой АГ, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, низким или нормальным уровнем альдостерона. Артериальная гипертензия развивается вследствие увеличенной почечной натриевой реабсорбции, а гиперкалиемия – в результате снижения почечной экскреции калия, как при гипоальдостеронизме. Лечение заключается во введении хлорида натрия вместо бикарбоната натрия и в назначении тиазидов, которые ингибируют реабсорбцию натрия в дистальном нефроне. Рекомендуется строгое ограничение соли. Мутации были идентифицированы в генах киназ семейства WNK – *WNK1* и *WNK4* – на хромосомах 12 и 17 соответственно [26].

Инсулинорезистентность

Метаболический синдром характеризуется АГ, висцеральным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью. По меньшей мере 24% взрослых соответствуют

критериям метаболического синдрома, а для пациентов старше 50 лет эта доля еще больше. Инсулинорезистентность ассоциируется с АГ и вызывает сосудистую дисфункцию. Избыток веса повышает риск АГ на 70%, увеличивает риск терминальной стадии почечной недостаточности. Инсулин, в чувствительных к нему тканях, может непосредственно стимулировать кальциевые каналы, что влечет выведение кальция из клетки. В адипоците повышенные цитозольные концентрации кальция индуцируют инсулинорезистентность. В клетке, резистентной к инсулину, снижен выход кальция из клетки. Такие сосудистые гладкомышечные клетки более активно отвечают на вазоконстрикторы и таким образом приводят к повышению артериального давления. Наряду с этим при инсулинорезистентности отмечена задержка натрия в организме и гиперактивация адренергической нервной системы. При ожирении высокий уровень адипокинов (биоактивные пептиды, секретирующиеся жировой тканью) дополнительно стимулирует инсулинорезистентность, нарушает липидный обмен и ухудшает течение АГ [27].

Гиперпаратиреоз

Пациенты с тяжелой АГ обычно отличаются повышенной экскрецией кальция по сравнению с пациентами без гипертензии, вследствие чего гиперсекретируется паратгормон. Кратковременное повышение паратгормона и кальция оказывает сосудорасширяющее действие, однако хронический гиперпаратиреоз и гиперкальциемия сопровождаются АГ с развитием эндотелиальной дисфункции. У больных с первичным гиперпаратиреозом АГ наблюдается в 40% случаев. Для коррекции артериального давления может потребоваться многокомпонентная антигипертензивная терапия. После паратиреоидэктомии возможно уменьшение количества и дозы гипотензивных препаратов или их полная отмена. При синдромах множественной эндокринной неоплазии АГ у больных с гиперпаратиреозом может быть связана с наличием феохромоцитомы [28].

Гиперкортицизм

Пациенты с синдромом Кушинга часто жалуются на изменение внешности, увеличение веса, повышение гликемии, бессонницу, депрессию, слабость, угревую сыпь, экхимозы и гирсутизм (у женщин).

Артериальная гипертензия ассоциируется с гиперкортицизмом приблизительно

в 80% случаев у взрослых и в 50% наблюдений у детей. У 30% пациентов после оперативного лечения АГ не регрессирует. У большинства детей нормализация артериального давления происходит в течение года, зависит от степени и продолжительности предоперационной гиперкортизолемии. При синдроме Кушинга уровни ренина и дезоксикортикостерона обычно нормальны, тогда как при АКТГ-эктопическом синдроме наблюдается гипокалиемия, что ведет к снижению уровня ренина и увеличению дезоксикортикостерона.

Есть несколько механизмов повышения артериального давления при синдроме Кушинга: увеличение производства печенью ангиотензиногена и нагрузки на сердце глюкокортикоидами, уменьшение производства простагландинов вследствие ингибирования фосфолипазы А, повышение инсулинорезистентности, гиперактивация 11β -HSD и стимуляция минералокортикоидных рецепторов. Диагностика синдрома Кушинга включает в себя исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, ночной тест с 1 мг дексаметазона, исследование ночной слюны на кортизол, определение суточного ритма секреции кортизола и другие тесты. Лечение оперативное – удаление кортикостеромы или кортикотропиномы либо АКТГ-секретирующей опухоли. Гипокалиемия обычно корректируется антагонистами минералокортикоидных рецепторов [25, 29].

Резистентность к глюкокортикоидам

Вследствие инактивирующей мутации гена глюкокортикоидного рецептора возникает редкая аутосомно-рецессивная или доминантная патология – резистентность к глюкокортикоидам. На фоне увеличения уровня кортизола и АКТГ клинические симптомы синдрома Кушинга не проявляются. Постоянный повышенный уровень АКТГ приводит к гиперсекреции надпочечниковых метаболитов с минералокортикоидной активностью (кортикостерон, дезоксикортикостерон) и, дополнительно, повышенный уровень кортизола стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что проявляется АГ. Стимуляция секреции андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон сульфат) у женщин приводит к гирсутизму, акне, олигоменореи и бесплодию. У детей наблюдается ложный гермафродитизм и ранний пубертат. У мужчин диагностируется бесплодие и/или олигоспермия. Артериальная гипертензия при этом заболевании контролируется приемом антагонистов



минералокортикоидных рецепторов или супрессией секреции АКТГ с дексаметазоном (1–3 мг в сутки) [30].

Тиреотоксикоз

Гипертиреоз увеличивает систолическое артериальное давление вследствие увеличения частоты сердечных сокращений, снижения сосудистого сопротивления и повышения функционального состояния сердца. Почти у трети пациентов с гипертиреозом имеется АГ, которая часто регрессирует после достижения эутиреоза. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок пациентам с манифестным тиреотоксикозом целесообразно назначение β -адреноблокаторов. Субклинический гипертиреоз может способствовать левожелудочковой гипертрофии и, таким образом, развитию АГ [31].

Гипотиреоз

При гипотиреозе ухудшается эндотелиальная функция, увеличивается системное сосудистое сопротивление, внеклеточный объем жидкости и диастолическое артериальное давление. У 32% пациентов заместительная терапия левотироксином приводит к снижению диастолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. Имеются положительные корреляции между уровнем тиреотропного гормона и диастолическим артериальным давлением. По поводу связи субклинического гипотиреоза и АГ у специалистов нет единого мнения [32].

Акромегалия

Распространенность АГ у больных с гиперсекрецией соматотропина составляет приблизительно 46%. Соматотропин обладает антинарийуретическим свойством, его повышенная секреция приводит к задержке натрия и гиперволемии. Увеличение систолического выброса и высокая частота сердечных сокращений как проявление гиперкинетического синдрома могут вызвать застойную сердечную недостаточность. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система также вовлекается в АГ. Артериальное давление еще больше увеличивается у пациентов с нарушенной толерантностью

к глюкозе или сахарным диабетом. Течение сопутствующей патологии при акромегалии (АГ, дислипидемия, сахарный диабет и кардиомиопатия) может улучшиться даже при частичном контроле гиперсекреции соматотропина [33].

Другие потенциальные эндокринные причины артериальной гипертензии

В ряде исследований показано: дефицит витамина D может быть триггером повышенного сердечно-сосудистого риска и АГ, что сопряжено с инсулинорезистентностью и нарушением работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [34].

Дефицит тестостерона часто выявляется у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом, включая АГ. Заместительная терапия для некоторых пациентов может быть эффективной не только в отношении снижения либидо, нарушения эрекции, усталости, но также и в отношении метаболического синдрома и АГ [35].

Приводятся данные о том, что дефицит соматотропина также ассоциируется с АГ, главным образом вследствие избытка массы тела. Таким образом, у пациентов с ожирением наряду с мерами по изменению образа жизни и питания для снижения массы тела может быть рассмотрено временное подключение к терапии соматотропином [36].

Индивидуальные особенности тканеспецифической чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и действия эндогенных глюкокортикоидов могут играть существенную роль в развитии АГ, ожирения, сахарного диабета и требуют дальнейшего изучения [5, 37].

Заключение

Собирая анамнез пациента с подозрением на эндокринную АГ, необходимо уточнить время манифестации АГ, реакцию на предыдущее гипотензивное лечение и подробно расспросить о семейных заболеваниях. Должен быть проведен полный физикальный осмотр, особое внимание следует уделить признакам заболеваний, ассоциирующихся с эндокринной АГ, а далее проводить лабораторное обследование. ☺

Литература

1. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Рогоза АН, Данилов НМ, Чихладзе НМ, Жернакова ЮВ, Карпов ЮА, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Галлявич АС, Гринштейн ЮИ, Ерегин СЯ, Карпов РС, Кисляк ОА, Кобалава ЖД, Конради АО, Кухарчук ВВ, Литвин АЮ, Мартынов АИ, Медведева ИВ и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2013. 64 с.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E.



- 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
3. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
5. Koch C, Chrousos G, editors. *Endocrine hypertension. Underlying mechanisms and therapy*. Contemporary Endocrinology Series. New York: Humana Press; 2013. 317 p. doi: 10.1007/978-1-60761-548-4.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266–81. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
8. Douma S, Petidis K, Doulmas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921–6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
9. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3623–30. doi: 10.1210/jc.2009-1399.
10. Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Pelizzo MR. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J Surg*. 2006;30(4):624–7. doi: 10.1007/s00268-005-0482-2.
11. Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet*. 2000;37(11):831–5. doi: 10.1136/jmg.37.11.831.
12. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–23. doi: 10.1210/jc.2008-0594.
13. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737–45. doi: 10.1097/01.hjh.0000217857.20241.of.
14. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607–18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
15. Kempers MJ, Lenders JW, van Oudeusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329–37. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007.
16. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoue F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26(9):1816–23. doi: 10.1097/HJH.0b013e-3283060f0c.
17. Gomez-Sanchez EP. The mammalian mineralocorticoid receptor: tying down a promiscuous receptor. *Exp Physiol*. 2010;95(1):13–8. doi: 10.1113/expphysiol.2008.045914.
18. Юкина МЮ, Трошина ЕА. Феохромоцитомы/параганглиомы. *Consilium medicum*. 2014;16(4):56–63.
19. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Тюльпаков АН, Лысенко МА. Феохромоцитомы/параганглиомы: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013;59(3):19–26.
20. Трошина ЕА, Юкина МЮ, Бельцевич ДГ. Симптоматическая артериальная гипертензия при феохромоцитоме (клиническое течение, терапия). Особенности проведения теста с клонидином. *Consilium medicum*. 2013;15(4):75–9.
21. Kacem M, Moussa A, Khochtali I, Nabouli R, Morel Y, Zakhama A. Bilateral Adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta Hydroxylase deficiency: long term follow-up. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(2):113–8. doi: 10.1016/j.ando.2008.12.005.
22. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(2):177–81. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60342-9.
23. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(5):687–96. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000500015.
24. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000;289(5476):119–23. doi: 10.1126/science.289.5476.119.
25. Pacak K, Koch K, Wofford M, Ayala A. Overview of endocrine hypertension. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2009 Oct 21 [update 2009 Oct 21]. Available from: http://www.endotext.org/?s=Overview+of+Endocrine+Hypertension.
26. Xie J, Craig L, Cobb MH, Huang CL. Role of with-no-lysine [K] kinases in the pathogenesis of Gordon syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1231–6. doi: 10.1007/s00467-006-0106-6.
27. Bogaert Y, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(2):101–11. doi: 10.1038/ncpneph1022.
28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335–9. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. 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.
30. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1563–72. doi: 10.1210/jc.2008-0040.
31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens)*. 2006;5(2):90–106.
32. Kotsis V, Alevizake M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens*. 2007;25(5):993–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e328082e2ff.
33. Bielhuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, Reincke M, Wolf E, Hoeflich A, Bidlingmaier M. Chronic



- growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009;234(8):1002–9. doi: 10.3181/0901-RM-34.
34. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:579640. doi: 10.1155/2010/579640.
- ## References
- Chazova IE, Oshchepkova EV, Rogoza AN, Danilov NM, Chikhladze NM, Zhernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL, Galyavich AS, Grinshteyn Yul, Eregin SYa, Karpov RS, Kislyak OA, Kobalava ZhD, Konradi AO, Kukharchuk VV, Litvin AYu, Martynov AI, Medvedeva IV, et al. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow; 2013. 64 p. (in Russian).
 - James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, Lefevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
 - Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
 - Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
 - Koch C, Chrousos G, editors. *Endocrine hypertension. Underlying mechanisms and therapy. Contemporary endocrinology series*. New York: Humana Press; 2013. 317 p. doi: 10.1007/978-1-60761-548-4.
 - Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
 - Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266–81. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
 - Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921–6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
 - Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3623–30. doi: 10.1210/jc.2009-1399.
 - Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Pelizzo MR. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J Surg*. 2006;30(4):624–7. doi: 10.1007/s00268-005-0482-2.
 - Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet*. 2000;37(11):831–5. doi: 10.1136/jmg.37.11.831.
 - Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–23. doi: 10.1210/jc.2008-0594.
 - Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737–45. doi: 10.1097/01.hjh.0000217857.20241.0f.
 - Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30(6):726–33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
 - Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):130–7. doi: 10.1210/jc.2008-1357.
 - Zhang J, Ge R, Matte-Martone C, Goodwin J, Shlomchik WD, Mamula MJ, Kooshkabad A, Hardy MP, Geller D. Characterization of a novel gain of function glucocorticoid receptor knock-in mouse. *J Biol Chem*. 2009;284(10):6249–59. doi: 10.1074/jbc.M807997200.
 - Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607–18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
 - Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329–37. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007.
 - Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoue F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26(9):1816–23. doi: 10.1097/HJH.0b013e-3283060f0c.
 - Gomez-Sanchez EP. The mammalian mineralocorticoid receptor: tying down a promiscuous receptor. *Exp Physiol*. 2010;95(1):13–8. doi: 10.1113/expphysiol.2008.045914.
 - Yukina MYu, Troshina EA. Feokhromotsitoma/paraganglioma [Pheochromocytoma/paraganglioma]. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):56–63 (in Russian).
 - Yukina MYu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Tyul'pakov AN, Lysenko MA. Feokhromotsitoma/paraganglioma: kliniko-geneticheskie aspekty [Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2013;59(3):19–26 (in Russian).
 - Troshina EA, Yukina MYu, Bel'tsevich DG. Simptomaticheskaya arterial'naya gipertenziya pri feokhromotsitome (klinicheskoe techenie, terapiya). Osobennosti provedeniya testa s klonidinom [Symptomatic arterial hypertension in pheochromocytoma (clinical course, treatment). Characteristics of the clonidine test]. *Consilium medicum*. 2013;15(4):75–9 (in Russian).
 - Kacem M, Moussa A, Khochtali I, Nabouli R, Morel Y, Zakhama A. Bilateral Adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta hydroxylase deficiency: long term follow-up. *Ann Endocri-*



- no1 (Paris). 2009;70(2):113–8. doi: 10.1016/j.ando.2008.12.005.
22. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(2):177–81. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60342-9.
 23. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(5):687–96. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000500015>.
 24. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science.* 2000;289(5476):119–23. doi: 10.1126/science.289.5476.119.
 25. Pacak K, Koch K, Wofford M, Ayala A. Overview of endocrine hypertension. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2009 Oct 21 [update 2009 Oct 21]. Available from: <http://www.endotext.org/?s=Overview+of+Endocrine+Hypertension>.
 26. Xie J, Craig L, Cobb MH, Huang CL. Role of with-no-lysine [K] kinases in the pathogenesis of Gordon syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1231–6. doi: 10.1007/s00467-006-0106-6.
 27. Bogaert Y, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(2):101–11. doi: 10.1038/ncpneph1022.
 28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335–9. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
 29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. 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.
 30. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1563–72. doi: 10.1210/jc.2008-0040.
 31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens).* 2006;5(2):90–106.
 32. Kotsis V, Alevizake M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens.* 2007;25(5):993–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e328082e2ff.
 33. Biellohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, Reincke M, Wolf E, Hoeflich A, Bidlingmaier M. Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234(8):1002–9. doi: 10.3181/0901-RM-34.
 34. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:579640. doi: 10.1155/2010/579640.
 35. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* 2009;30(6):726–33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
 36. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):130–7. doi: 10.1210/jc.2008-1357.
 37. Zhang J, Ge R, Matte-Martone C, Goodwin J, Shlomchik WD, Mamula MJ, Kooshkabadi A, Hardy MP, Geller D. Characterization of a novel gain of function glucocorticoid receptor knock-in mouse. *J Biol Chem.* 2009;284(10):6249–59. doi: 10.1074/jbc.M807997200.

Secondary (endocrine) hypertension: lecture

Yukina M.Yu.¹ • Troshina E.A.¹ • Bel'tsevich D.G.¹ • Platonova N.M.¹

Hypertension is a very common disease with high morbidity and reduction in quality of life. Endocrine disorders are the most common cause of secondary hypertension affecting ~3% of the population. Primary aldosteronism can be the cause of endocrine hypertension more often than other endocrine disorders. Other less common causes of endocrine hypertension include Cushing syndrome, pheochromocytoma, thyroid disorders, and hyperparathyroidism. Endocrine hypertension is potentially curable if the underlying cause is

identified and treated accordingly. Younger age at manifestation of resistance to multiple antihypertensive drugs, together with other clinical signs of an endocrine disorder, should raise the suspicion and prompt the appropriate evaluation.

Key words: endocrine hypertension, secondary hypertension, primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing syndrome

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512

Yukina Marina Yu. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹
✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Troshina Ekaterina A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹

Bel'tsevich Dmitriy G. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Surgery¹

Platonova Nadezhda M. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

¹Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation