

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и  
функциональной диагностики с клиникой

**Симптоматические артериальные гипертензии  
(патогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика,  
современная терапия)**

*Учебно-методическое пособие для студентов IV, V, и VI курсов*

**Санкт-Петербург**  
**РИЦ ПСПбГМУ**  
**2021**

УДК

ББК

С 37

Составители: Е.И. Баранова, Е.В. Волкова, Г.А. Березовская,  
Е.В. Полуничева, В.А. Ионин, П.В. Попова .

Под редакцией: академика РАН, д.м.н., профессора Е.В. Шляхто

:

Рецензент: заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом  
аллергологии и иммунологии имени акад. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО  
ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова, д.м.н., профессор В.И. Трофимов

Пособие утверждено на заседании цикловой методической комиссии по  
терапевтическим дисциплинам ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Протокол №\_124 от 19.05.2021 г.

Симптоматические артериальные гипертензии: учебно-методическое  
пособие/сос.: Е.И. Баранова [и др.]; под редакцией Е.В. Шляхто. –

СПб.:РИЦ ПСПбГМУ, 2022. – 56 с.

ISBN

Пособие составлено в соответствии с учебным планом и рабочей программой изучения кардиологии. В данном пособии приводятся современные сведения об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях симптоматических артериальных гипертензий. Детально представлены современные классификации, методы диагностики и дифференциальной диагностики этих гипертензий, подходы к терапии. Подробно описаны наиболее часто встречающиеся клинические ситуации. Содержание пособия соответствует клиническим протоколам обследования и лечения, принятым в РФ за период 2015-2020 годов и рекомендованным Минздравом РФ для использования в учебном процессе. Оно предназначено для студентов IV, V и VI курсов.

ISBN

@РИЦ ПСПбГМУ, 2022

## Содержание

Список используемых сокращений .....	4
Введение .....	6
1. Почечные артериальные гипертензии.....	8
1.1. Ренопаренхиматозные гипертензии.....	10
1.2. Реноваскулярные гипертензии.....	14
2. Эндокринные гипертензии.....	18
2.1. Первичный гиперальдостеронизм.....	19
2.2. Феохромоцитома.....	24
2.3. Синдром Иценко-Кушинга.....	27
2.4. Гипотиреоз.....	30
2.5. Тиреотоксикоз.....	31
3. Гемодинамические артериальные гипертензии.....	34
3.1. Коарктация аорты.....	34
3.2. неспецифический аортоартериит (Такаясу).....	37
4. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия.....	40
5. Ятрогенные гипертензии.....	46
6. Артериальная гипертензия при беременности.....	47
6.1. Хроническая артериальная гипертензия.....	48
6.2. Гестационная артериальная гипертензия.....	49
6.3. Преэклампсия.....	49
6.4. Лечение беременных с артериальной гипертензией.....	50
Рекомендуемая литература.....	52

## Список используемых сокращений

АГ	—	артериальная гипертензия
АГП	—	антигипертензивные препараты
АД	—	артериальное давление
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АК	—	антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)
АКС	—	ассоциированное клиническое состояние
АМКР	—	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПА	—	альдостеронпродуцирующая аденома
АРП	—	активность ренина плазмы
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
ББ	—	бета-адреноблокатор
БРА	—	блокатор рецепторов ангиотензина
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГК	—	гипертонический криз
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ГЛЖ	—	гипертрофия левого желудочка
Д	—	диуретики
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ИАПФ	—	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИГА	—	индекс апноэ и гипопноэ
ИМТ	—	индекс массы тела
КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МС	—	метаболический синдром
НАА	—	неспецифический аортоартериит
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные препараты
НТГ	—	нарушенная толерантность к глюкозе
ОАП	—	открытый аортальный проток
ОПП	—	острое повреждение почек
ОПСС	—	общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПГ	—	параганглиома
ПГ	—	первичный гиперальдостеронизм
ПКР	—	плазменная концентрация ренина
ПОМ	—	поражение органов-мишеней
ПЭ	—	преэклампсия
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	—	систолическое артериальное давление
САС	—	симпато-адреналовая система
СД	—	сахарный диабет
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	—	суточное мониторирование артериального давления
СвТ4	—	свободный тироксин
СНС	—	симпатическая нервная система
СОАС	—	синдром обструктивного апноэ во время сна
СС	—	сердечно-сосудистый
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФР	—	фактор риска
ФХЦ	—	феохромоцитома
ХАГ	—	хроническая артериальная гипертензия
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЩЖ	—	щитовидная железа
ЭГ	—	эндогенный гиперкортицизм
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭхоКГ	—	эхокардиография
NO	—	оксид азота

## Введение

Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии (САГ) –это артериальные гипертензии (АГ) с известными и нередко в современных условиях устраняемыми причинами. Истинная распространённость САГ неизвестна, считается, что на их долю приходится 5-15% от всех АГ. Диагностика симптоматических АГ чрезвычайно важна, так как ранняя постановка верного диагноза нередко позволит полностью излечить больного. Устранение причины САГ приведет к нормализации артериального давления (АД) без регулярного использования антигипертензивных препаратов (АГП), что необходимо большинству пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Клинические проявления САГ разнообразны и встречаются в практике врачей всех специальностей. Любой врач должен уметь заподозрить и /или исключить САГ при первом обращении пациента с АГ. Осложнения САГ в значительной степени обусловлены высокой стабильной АГ и аналогичны осложнениям ГБ, но имеются и характерные осложнения для разных видов САГ.

Прогноз больного САГ определяется степенью повышения АД, своевременностью поставленного диагноза САГ, адекватностью проведенного лечения, нормализацией АД после лечения, степенью поражения органов-мишеней (ПОМ) и наличием ассоциированных с АГ состояний (АКС) на момент диагностики (см. табл.1).

Клинические ситуации, требующие исключения САГ

Таблица 1

Характеристики
Молодые пациенты (< 40 лет) с АГ 2-й степени и выше или возникновение АГ любой степени в детстве
Острое ухудшение течения АГ у пациентов, у которых ранее была документирована стабильная нормотензия
Резистентная гипертензия (нет эффекта от применения 3-х препаратов)
Тяжелая (3-я степень) или неотложное состояние при АГ
Наличие выраженных проявлений поражения органов-мишеней
Клинические или лабораторные признаки эндокринных причин АГ или хроническая болезнь почек (ХБП)
Клинические симптомы подозрительные на симптомы обструктивного апноэ во время сна (СОАС)

Симптомы подозрительные на феохромоцитому или семейная история феохромоцитомы

Частота встречаемости отдельных форм САГ во многом зависит от возраста: так у детей и подростков самыми частыми причинами САГ являются почечные паренхиматозные заболевания, коарктация аорты и моногенные АГ. У пациентов молодого возраста необходимо исключать фибромускулярную дисплазию почечных артерий и эндокринные заболевания, а в старшем возрасте атеросклероз как причину вазоренальной гипертензии и синдром ночного апноэ (табл.2).

Распространенность и типичные причины симптоматических артериальных гипертензий

Таблица 2.

Возрастная группа	Процент	Типичные причины
Дети (<12 лет)	70-85	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ренопаренхиматозные заболевания</li> <li>• Коарктация аорты</li> <li>• Моногенные заболевания</li> </ul>
Подростки (12-18 лет)	10-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ренопаренхиматозные заболевания</li> <li>• Коарктация аорты</li> <li>• Моногенные заболевания</li> </ul>
Молодые (19-40 лет)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ренопаренхиматозные заболевания</li> <li>• Фибромускулярная дисплазия</li> <li>• Недиагностированные моногенные заболевания</li> </ul>
Средний возраст (40-65 лет)	5-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный альдостеронизм</li> <li>• Обструктивное ночное апноэ</li> <li>• Синдром Иценко-Кушинга</li> <li>• Феохромоцитома</li> <li>• Ренопаренхиматозные заболевания</li> <li>• Атеросклероз почечных артерий</li> </ul>
Пожилые (>65 лет)	5-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атеросклероз почечных артерий</li> <li>• Ренопаренхиматозные заболевания</li> <li>• Заболевания щитовидной железы</li> </ul>

Классификация симптоматических артериальных гипертензий.

1. Почечные:



- ренопаренхиматозные (гломерулонефрит, пиелонефрит, диабетическая нефропатия, поликистоз почек);
  - реноваскулярные;
  - ренин-продуцирующие опухоли.
2. Эндокринные АГ:
    - первичный альдостеронизм (синдром Конна);
    - синдром Иценко-Кушинга;
    - феохромоцитома;
    - акромегалия;
    - тиреотоксикоз;
    - гипотиреоз.
  3. Гемодинамические АГ (заболевания аорты):
    - неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу),
    - коарктация аорты.
  4. АГ, обусловленные органическими поражениями центральной нервной системы (повышение внутричерепного давления).
  5. Синдром обструктивного апноэ во время сна.
  6. Ятрогенные АГ (АГ, индуцированные приемом лекарств).
  7. АГ, обусловленная беременностью (гестационная АГ).

## 1. Почечные артериальные гипертензии

Почечные (нефрогенные) АГ – это гипертензии, обусловленные заболеваниями паренхимы почек и/или их сосудов. Выделяют две формы нефрогенной артериальной гипертензии: ренопаренхиматозную и вазоренальную.

Ренопаренхиматозная АГ развивается в результате врождённой или приобретённой патологии почек, обусловленной, прежде всего, патологическими изменениями их паренхимы.

При реноваскулярных АГ повышение АД обусловлено гемодинамически значимым стенозом почечной артерии или артерий, под которым понимают стеноз более 75% просвета почечной артерии или стеноз более 50% с постстенотическим расширением просвета артерии, стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), характеризующейся гиперпродукцией ренина, ангиотензина II, альдостерона, задержкой натрия и воды.

### *Патогенез почечной артериальной гипертензии*

Патогенез САГ при заболеваниях почек сложен и характеризуется:

- увеличением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах;
- активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- активацией симпатической нервной системы;
- дисфункцией эндотелия;
- влиянием хронического воспаления и иммунных нарушений.

**Увеличение реабсорбции натрия и воды.** Почки играют важнейшую роль в регуляции водно-солевого обмена. При заболеваниях почек не происходит адекватного подавления реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и происходит задержка в организме натрия и воды, что ведет к увеличению объёма циркулирующей крови (ОЦК).

**Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:** юкстагломерулярный аппарат, который является волюм-рецепторным аппаратом, реагирует на снижение кровотока в почке в результате гибели нефронов и/или сужения почечной артерии, что приводит к увеличению синтеза ренина. В результате взаимодействия ренина с ангиотензиногеном образуется ангиотензин I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает многочисленные эффекты, способствующие повышению АД и его стабилизации на высоком уровне: вазоконстрикцию и ремоделирование артериол (увеличение периферического сосудистого сопротивления), повышение активности симпатической нервной системы, стимуляцию синтеза альдостерона и антидиуретического гормона с последующей задержкой натрия и воды, способствующих увеличению ОЦК и повышению АД. Кроме того, ангиотензин II и альдостерон оказывают профиброгенное действие, способствуя дальнейшему ремоделированию артериол и стабилизации АД на высоком уровне. При ренопаренхиматозной САГ в результате

гибели нефронов происходит также снижение синтеза простагландинов (физиологических депрессорных веществ).

**Активация симпатической нервной системы** при паренхиматозной патологии почек происходит как на центральном уровне, так и на уровне симпатических сплетений почек. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает повышение тонуса симпатической нервной системы.

**Эндотелиальная дисфункция** характеризуется снижением синтеза NO и увеличением инактивации NO. Иммуные нарушения и хроническое воспаление вызывают увеличение синтеза цитокинов, что усугубляет дисфункцию эндотелия.

В патогенезе ренопаренхиматозной АГ имеет значение и терапия эритропоезином, который назначается в связи с хронической анемией, нередко встречающейся при этой патологии.

## 1.1 Ренопаренхиматозные АГ

### 1.1.1. Причины:

**Гломерулонефрит первичный (идиопатический):** (мембранознопролиферативный, Ig A нефропатия, мезангиопролиферативный, болезнь минимальных изменений, мембранозная нефропатия, фокальный гломерулосклероз).

Заболевание чаще встречается у молодых пациентов, в анамнезе у которых может быть указание на перенесенный острый гломерулонефрит. Характерно сочетание высокого диастолического АД (ДАД) с изменениями в анализах мочи (протеинурией, гематурией, цилиндрурией) и увеличением уровня креатинина в анализах крови. В дальнейшем присоединяются признаки хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и анемией. Ренопаренхиматозная САГ может сочетаться со многими синдромами, такими как:

- нефритический;
- нефротический;
- синдром почечной недостаточности;
- анемический синдром.

Поэтому пациентам для исключения (подтверждения) ренопаренхиматозного генеза САГ следует выполнять:

- общий анализ мочи с микроскопическим исследованием мочевого осадка;
- оценивать альбуминурию, в том числе за 24 часа;
- оценивать уровень креатинина и СКФ;
- оценивать соотношение альбумин/креатинин;

Также, для выявления патологии почек целесообразно использовать визуализирующие методы: ультразвуковое исследование почек (УЗИ),

компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Окончательный диагноз подтверждается результатами биопсии почек.

***Вторичный гломерулонефрит при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах.***

– Системная красная волчанка: сопровождается развитием люпус-нефрита с возможным изолированным мочевым синдромом (суточной протеинурией более 0,5 г/сут или протеинурией, в трёх серийных анализах мочи, эритроцитурией, лейкоцитурией и цилиндрурией). Однако, гораздо чаще заболевание протекает с развитием нефротического или нефритического синдромов и присоединением АГ.

– Системная склеродермия: поражение почек возникает практически у всех больных (до 100% по данным аутопсии), что неизменно приводит к развитию нефропатии и ХБП. Выделяют два варианта развития нефропатии:

- острую склеродермическую нефропатию – истинную склеродермическую почку, которая характеризуется бурным развитием почечной недостаточности вследствие поражения сосудов и возникновения кортикальных некрозов. быстро нарастающей протеинурией, изменениями мочевого осадка, олигурией в сочетании с АГ, ретино- и энцефалопатией и высокой летальностью.

- хроническую нефропатию, которая характеризуется более благоприятным прогнозом. Выделяют следующие стадии этой нефропатии: субклиническую хроническую склеродермическую нефропатию (I), умеренную (II) и выраженную (III).

– Системные васкулиты, в том числе узелковый полиартериит, протекающие с диффузным гломерулонефритом, который приводит к развитию острого повреждения почек (ОПП) и ХПН.

***Хронический пиелонефрит***, гидронефроз: в 50 % случаев сочетается с АГ и чаще встречается у женщин (вследствие анатомических особенностей уретры), у людей, имеющих в анамнезе рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, нарушения уродинамики вследствие аномалии развития почек, мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и других урологических заболеваний. Риск развития пиелонефрита значительно выше у больных сахарным диабетом, на фоне иммуносупрессивной терапии и при беременности. Двусторонний пиелонефрит наблюдается у 1/3 больных, но чаще процесс односторонний. Характерно стойкое повышение ДАД, относительная редкость гипертонических кризов (ГК) и связь повышения АД с обострением инфекции. Диагноз ставится на основании клинической симптоматики (боли в области поясницы, ознобы, лихорадка без признаков респираторной вирусной инфекции или иного заболевания, полиурия, никтурия). При подозрении на пиелонефрит в анализах мочи выявляется лейкоцитурия, небольшая протеинурия, гипоизостенурия, никтурия. Посев мочи выявляет бактериурию в диагностическом

титре ( $\geq 10^4$ /мл). Данные УЗИ, урографии, МРТ выявляют асимметрию размеров почек и расширение чашечно-лоханочной системы, аномалии развития мочевыводящих путей и другие заболевания почек.

### ***Хронический тубулоинтерстициальный (интерстициальный) нефрит (ХТИН)***

представляет собой хроническое заболевание почек, развивающееся в ответ на длительное воздействие экзо- и/или эндогенных факторов и проявляющееся воспалительными изменениями тубулоинтерстициальной ткани с развитием интерстициального фиброза и тубулярной атрофии с частым развитием хронической почечной недостаточности. Чаще всего тубулоинтерстициальный нефрит возникает вследствие длительного применения лекарств: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, фуросемида и др.). Реже вследствие бактериальной инфекции, мочекаменной болезни, длительного экзогенного токсического (соли тяжелых металлов) или лучевого воздействия, заболеваний иммунного и неопластического генеза. Клиническая картина ХТИН характеризуется наличием АГ (до 90% случаев), мочевого синдрома (гематурия, протеинурия до 3 г/сутки, возможна лейкоцитурия) и синдрома почечной дисфункции. Нередко наблюдается жажда, полиурия, обусловленные нарушением концентрационной способности почек. В диагностике решающее значение имеет УЗИ и биопсия почек. Морфологическое исследование выявляет тубулярную дистрофию, атрофию, фиброз интерстиция, гломерулосклероз и сосочковый кальциноз. При лечении больных с ХТИН следует установить причинный фактор и устранить или ослабить его воздействие на организм (отмена НПВП или анальгетиков сопровождается замедлением прогрессирования поражения почек).

***Диабетическая нефропатия:*** развивается примерно у 50% больных сахарным диабетом (СД). Поражение почек при СД 1 типа нередко проявляется именно АГ, а при СД 2 типа на начальных стадиях протекает бессимптомно и диагностируется при помощи анализа мочи (альбуминурия, протеинурия, цилиндрурия, эритроцитурия) и обнаружения повышения уровня креатинина (и снижения СКФ) и развития АГ. Поздняя диагностика диабетической нефропатии связана с длительным латентным периодом заболевания, а затруднения в постановке диагноза – в присоединении хронического пиелонефрита и атеросклероза почечных артерий. Исходом диабетической нефропатии является терминальная ХПН. К числу морфологических изменений почек при СД относятся гломерулосклероз, артерионефросклероз, папиллярный некроз и различные поражения канальцев. Частота развития АГ при диабетической нефропатии достигает 87%.

***Поликистоз почек:*** врожденное заболевание, обусловленное мутацией генов PKHD1 и PKD1, при котором часто прослеживается семейный анамнез. В паренхиме почек формируются множественные кисты и эти структурные

изменения становятся причиной дисфункции органа. Процесс обычно 2-х-сторонний, симптомы появляются в возрасте 30-40 лет, часто сочетаются с кистами иной локализации (печени). Характерны тупые боли в пояснице, жажда, полиурия, в анализах мочи преходящая протеинурия, гематурия. 2-х-стороннее значительное увеличение почек, выявляемое при пальпации и при визуализирующих методах (УЗИ, экскреторная урография, КТ, МРТ). В 50-80% случаев присоединяется АГ, причиной которой является пиелонефрит, либо ишемия почки вследствие сдавления сосудов растущими кистами.

Таким образом, АГ при ренопаренхиматозных САГ развивается на фоне определенной клинической картины почечного заболевания, что отличает её от АГ при ГБ. Дифференциальная диагностика этих состояний представлена в табл. 3.

Дифференциальная диагностика симптоматической ренопаренхиматозной АГ и поражения почек вследствие ГБ Таблица 3.

Ключевые положения	ГБ с поражением почек	Ренопаренхиматозная АГ (вторичная)
Возраст	40-60 лет	20-30 лет чаще
Отёки	Редко	Часто
Анализ мочи	Протеинурия + или ++ Гематурия редко	Протеинурия ++ или +++ Гематурия часто
Дебют изменений анализа мочи	Через несколько лет АГ	Одновременно с АГ
Ретинопатия	Более тяжелая	Более легкая
ГЛЖ	Часто	редко
Анемия	Легкая	Тяжелая
Мочевая кислота	Повышена	Повышена при ХПН
Патология почек	Атеросклероз	Нефритическое поражение
Прогноз	Прогрессирование медленное	Прогрессирование быстрое
Причина смерти	СС цереброваскулярные заболевания	или Уремия

**1.1.2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии, вызванной паренхиматозными заболеваниями почек:** следует начинать антигипертензивную фармакотерапию при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. с достижением целевого диапазона АД (130-139/70-79 мм рт. ст.), наряду с

немедикаментозным лечением, в том числе ограничением употребления в пищу поваренной соли (< 2 г/день).

Пациентам с ХБП рекомендуется начинать лечение (изменение образа жизни и лекарственную терапию) вне зависимости от наличия сахарного диабета при уровне АД, измеренного в медицинском учреждении,  $\geq 140/90$  мм рт. ст..

Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать систолическое АД (САД) до значений 130–139 мм рт. ст. в связи с доказанными преимуществами в снижении риска сердечно-сосудистых (СС) событий.

Блокаторы РААС рекомендуются в качестве компонента терапевтической стратегии при наличии альбуминурии высокой степени или протеинурии, как более эффективные препараты для уменьшения выраженности альбуминурии.

Всем пациентам с АГ и ХБП в качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РААС с АК или диуретиком в связи с наилучшим влиянием данных комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС риска.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – препараты, снижающие высокое АД и уменьшающие степень протеинурии (альбуминурии) и замедляющие прогрессирование ХБП. При применении препаратов, блокирующих РААС, требуется контроль уровней креатинина и калия (через 5-7 дней после начала терапии, после эпизодов гипотензии и не реже одного раза в год). Антагонисты кальция (АК) способствуют расширению приводящих артериол и угнетению пролиферации клеток мезангиума. Диуретики (Д) повышают экскрецию натрия и воды, подавляя механизм активной реабсорбции натрия в почечных канальцах. Назначение тиазидных диуретиков показано при СКФ > 30 мл/мин, а петлевых - при СКФ < 30 мл/мин. Также возможно назначение бета-адреноблокаторов и альфа-адреноблокаторов. Комбинированная терапия показана большинству пациентов, обычно используют комбинации ИАПФ/БРА + АК; ИАПФ/БРА + Д; ИАПФ/БРА + АК + Д.

У пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Однако следует учитывать уровень АД до начала сеанса диализа, во время сеанса и после него. Уровень АД до диализа 150/85 мм рт. ст. и выше – показание для антигипертензивной терапии. Пациентам, получающим почечную заместительную терапию (гемодиализ), можно назначать все АГП, при этом их дозы зависят от стабильности гемодинамики и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны. Петлевые диуретики являются препаратами выбора среди диуретиков при терминальной ХБП. При использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, необходим более тщательный контроль функции почек и уровня калия в связи с опасностью гиперкалиемии.

## 1.2 Реноваскулярные гипертензии

### 1.2.1. Причины реноваскулярных АГ:

- атеросклероз почечной артерии (стеноз или окклюзия) 90%;
- фиброзномышечная дисплазия почечных артерий (10%);
- васкулиты (болезнь Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки);
- тромбоз / тромбоэмболия почечной артерии;
- нефроптоз;
- множественные артерии почек;
- сдавление почечной артерии (опухолью, гематомой);
- гипоплазия почечной артерии;
- почечные артерио-венозные фистулы.

Патогенез реноваскулярной АГ заключается в снижении почечного кровотока, что приводит к ишемии почки, увеличению синтеза ренина, активации РААС и развитию АГ (рис.1).

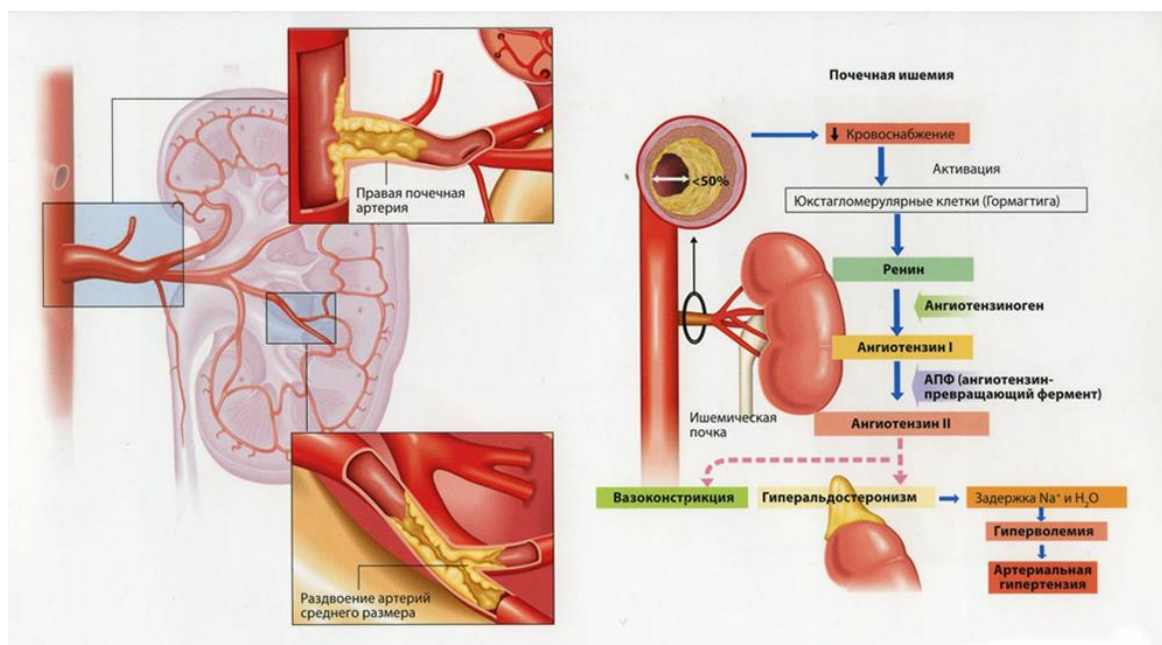


Рис.1. Патогенез реноваскулярной АГ при атеросклерозе почечной артерии

**Атеросклероз почечных артерий**, на долю которого приходится 90% всех вторичных реноваскулярных АГ, приводит к гемодинамически значимому стенозу почечной артерии или обеих почечных артерий или артерии единственной



функционирующей почки. Это заболевание характерно для пациентов старшего возраста, чаще встречается у мужчин, особенно курящих и имеющих нарушения липидного и углеводного обменов, а также другие клинические проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов нижних конечностей, брахиоцефальных артерий и цереброваскулярную болезнь).

**Фибромышечная (фибромускулярная) дисплазия**, как правило, является врождённой патологией, реже приобретённой, которая чаще выявляется у женщин, чем мужчин (соотношение 9:1) и составляет <1% в общей популяции. Особенностью данной патологии являются морфологические изменения в местах сужения сосудов, выявляемые при ангиографическом исследовании – микроаневризмы, которые описывают как «бусы на нити». К подобным изменениям приводит гипертрофия мышечного слоя с пролиферацией фиброзной ткани стенки почечной артерии.

**Аортоартериит (болезнь Такаю)** характеризуется воспалительными и деструктивными изменениями в стенке дуги аорты и её основных крупных ветвей. Особенностью этой АГ является различие АД на руках >10 мм рт. ст. или невозможность определения АД на плечевой артерии/артериях. При этом АД измеряется на ногах (на подколенной артерии). Крайне важно при подозрении на реноваскулярную АГ измерять АД на обеих руках и на обеих ногах и проводить аускультацию живота (выявление систолического шума в проекции почечной артерии). АГ при этом заболевании часто носит стойкий характер, и характеризуется резистентностью к антигипертензивной терапии.

**Узелковый полиартериит** - поражение почек развивается более, чем в 60% случаев и сопровождается развитием ОПП и ХПН. При этом выявляется мочевого синдром с умеренной протеинурией до 1 г/сут, чаще микрогематурией, реже макрогематурией. Нередко возникают инфаркты почек, редко – сосудистые катастрофы: разрывы аневризм. Возможно развитие тромбоза почечных сосудов. Нефропатия при этой патологии в 70% сопровождается устойчивой АГ, в 10% - высокой и резистентной к терапии.

### **1.2.2. Клинические ситуации подозрительные на стеноз почечной артерии :**

- начало АГ в возрасте до 30 лет;
- начало тяжелой АГ после 55 лет, ассоциированной с ХБП или хронической сердечной недостаточностью (ХСН);
- АГ и выслушиваемый систолический шум при аускультации живота;
- быстрое и стойкое ухудшение течения АГ, которая ранее контролировалась;
- резистентная АГ (когда другие формы маловероятны и целевое АД не достигается при использовании 4 классов препаратов, включая диуретики и антагонисты рецепторов минералкортикоидов в адекватных дозах);

- гипертонические кризы или острое повреждение почек (ОПП), «молниеносный» отек легких без острого коронарного синдрома (ОКС), гипертоническая энцефалопатия или 3-4 степень ретинопатии;
- вновь возникшая азотемия или ухудшение функции почек после начала лечения блокаторами РААС (ИАПФ или БРА);
- необъяснимая атрофия почки или различие в размерах почек или необъяснимая почечная недостаточность;
- молниеносный отек легких.

### **1.2.3. Основные методы диагностики нарушений кровотока в почечных артериях:**

- дуплексное исследование кровотока почечных артерий (УЗИ): пиковая скорость кровотока  $> 2$  м/сек (в норме до 1 м/сек);
- МРТ в режиме 3 D с гадолинием;
- спиральная КТ ангиография в режиме 3 D с йод-содержащим контрастом;
- аортография и ангиография почечных артерий.

Сцинтиграфия почек, определение ренина плазмы до и после использования ИАПФ и измерение венозного ренина не рекомендуются в качестве скрининговых методов диагностики атеросклеротического стеноза почечных артерий.

### **1.2.4. Лечение пациентов с реноваскулярной АГ**

Целью лечения больных с реноваскулярной АГ являются: контроль АД, а также сохранение и улучшение функции почек.

**Фармакотерапия:** ИАПФ/АРА рекомендованы для лечения реноваскулярной САГ при одностороннем стенозе почечной артерии (с обязательным контролем через 5-7 дней после начала терапии  $K^+$ , креатинина). Повышение креатинина на 0,44 ммоль/л или креатинина на 30% после начала терапии ИАПФ или АРА - показание для отмены ИАПФ/АРА. Как правило, для коррекции АГ больным с реноваскулярной САГ требуется комбинированная антигипертензивная терапия, в состав которой, кроме блокатора РААС, входят блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики.

#### ***Показания для реваскуляризации почек:***

- резистентная АГ (недостаточный антигипертензивный эффект полных доз  $\geq 3$  препаратов, включая диуретик);
- прогрессирующая почечная дисфункция, в том числе недавно возникшее повышение креатинина сыворотки крови и снижение СКФ на фоне антигипертензивной терапии ИАПФ/АРА;

- повторяющийся «молниеносный» отек легких, не зависящий от острого коронарного синдрома;
- рефрактерная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с двусторонним стенозом почечных артерий.

Однако показания к реваскуляризации почек определяются не только резистентной АГ и прогрессирующей почечной дисфункцией, которая обусловлена стенозом почечной артерии, но и этиологией реноваскулярной АГ. При стенозе почечной артерии вследствие атеросклероза рутинная реваскуляризация не рекомендована. В значительной степени это связано с тем, что инвазивное вмешательство не улучшает прогноз у этих коморбидных больных с распространенным атеросклерозом и, несмотря на реваскуляризацию почки/почек эти больные умирают от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, ХСН). При наличии гипертензии и/или признаков почечной недостаточности, связанной с фиброзномышечной дисплазией почечной артерии, напротив, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении баллонной ангиопластики со стентированием, так как чаще эта патология диагностируется у молодых женщин без значимой сопутствующей патологии и стентирование улучшает прогноз у этих больных.

Ранняя диагностика реноваскулярной гипертензии и своевременное начало антигипертензивной терапии, в том числе проведение реваскуляризации имеет большое значение для благоприятного прогноза, так как поздняя диагностика и длительное существование тяжелой гипертензии приводит к необратимому ремоделированию артериол, в том числе почечных и нередко АГ приобретает резистентный к терапии характер.

## 2. Эндокринные артериальные гипертензии

При диагностике артериальных гипертензий эндокринного генеза следует соблюдать принцип этапности диагностики:

- 1 этап – заподозрить АГ эндокринного генеза;
- 2 этап – подтвердить гормональную активность свойственную заболеванию;
- 3 этап - топическая диагностика патологии.

### 2.1 Первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – одна из частых причин развития САГ и составляет от 5 до 10% всех случаев АГ, а в случае резистентной АГ – до 20%.

ПГА – группа заболеваний, характеризующихся избыточным синтезом альдостерона, частично или полностью автономным от ренин-ангиотензиновой системы и не подавляемым солевой нагрузкой.

#### Причины ПГА:

- альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА, синдром Конна);
- односторонняя или двусторонняя гиперплазия надпочечников;
- редкие причины: наследственно обусловленный глюкокортикоидподавляемый альдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм 1 типа), множественная эндокринная неоплазия 1-го типа и аденокортикальный рак.

**Патогенез ПГА** - повышенный синтез альдостерона вызывает:

- увеличение реабсорбции натрия, повышение ОЦК и развитие АГ;
- подавление активности ренина плазмы (АРП);
- увеличение экскреции калия, которое при длительном и тяжелом течении может вызвать гипокалиемию;
- обусловленное гипокалиемией повреждение почечных канальцев, что приводит к развитию полиурии, метаболическому алкалозу;
- альдостеронизм независимо от степени повышения АД вызывает фиброз миокарда, ремоделирование стенки артериол, ГЛЖ и

способствует развитию фибрилляции предсердий (ФП), поражению органов-мишеней.

### **Клиническое значение ПГА**

У пациентов с ПГА вследствие патологического действия альдостерона повышена частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность в сравнении с больными с аналогичной степенью повышения АД при ГБ. Например, у пациентов с ПГА в 4 раза чаще встречается сердечная недостаточность и инсульт, в 6,5 раз - инфаркт миокарда и в 12 раз - фибрилляция предсердий. Успех лечения и прогноз у этих пациентов напрямую зависят от своевременной постановки диагноза и проведения адекватного лечения.

### **Клиническая картина ПГА:**

- артериальная гипертензия (75-98%);
- гипокалиемия (30%);
- нервно-мышечные симптомы: мышечная слабость (периодически возникающая), параличи, судороги в конечностях, парестезии;
- почечный синдром (полиурия, полидипсия, никтурия);
- поражение органов-мишеней характерные для АГ;
- увеличение объема циркулирующей жидкости, дисфункция эндотелия, воспаление, ремоделирование сердца и сосудов, фиброз вызывают осложнения, не зависящие от степени повышения АГ;
- осложнения (аритмии, в том числе ФП, ХСН, ИБС, ХБП, инсульт).

### **Диагностика ПГА**

При первичном обращении пациента с АГ важно выделять группу риска ПГА.

Группы риска ПГА (особенно пациенты с АГ молодого возраста):

- гипокалиемия (спонтанная или индуцированная применением диуретиков);
- мышечная слабость и парестезии;
- наличие образования в надпочечнике, выявленное УЗИ или другим методом;
- снижение функционального состояния почек;

- семейная форма АГ (ПГА у родственников первой степени родства;
- раннее развитие АГ и инсульта в возрасте до 40 лет у родственников;
- АГ рефрактерная к лечению.

В качестве первичного теста диагностики ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС).

Анализ АРС производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не менее 2 ч, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–15 мин. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) желательно отменить за 4 недели, а другие препараты, влияющие на АРС – за 2 недели до проведения теста. Наиболее предпочтительно определять АРС на фоне приема недигидропиридиновых АК (верапамил) или блокаторов  $\alpha$ -адрено-рецепторов (доксазозин). При тяжелом течении заболевания, когда отмена АМКР и других АГП, влияющих на уровень альдостерона и ренина, невозможна, определение АРС проводят на фоне их приема, но результат интерпретируют с учетом влияния принимаемых препаратов.

Существуют значительные различия в оценке уровня альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностического значения АРС в отношении ПГА. В таблице 4 перечислены диагностические уровни АРС, с использованием различных единиц измерения для альдостерона, активности ренина плазмы (АРП) и плазменной концентрации ренина.

Диагностическое значение АРС в зависимости от единиц измерения Таблица 4.

	АРП, нг/мл/ч	ПКР, мЕд/л
Альдостерон, нг/дл	30	3,5
Альдостерон, пг/мл	300	35
Альдостерон, пмоль/л	750	100

АРП – активность ренина плазмы; ПКР – плазменная концентрация ренина

## Подтверждающие тесты

У пациентов с положительным АРС до проведения дифференциального диагноза форм ПГА рекомендовано проведение подтверждающего ПГА теста.

При сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона в плазме более 20 нг/дл (550 пмоль/л) – диагноз ПГА считается установленным. В остальных случаях для подтверждения ПГА необходимо выполнение одного из подтверждающих тестов: тест с пероральной нагрузкой натрием, нагрузочный тест с физиологическим раствором, подавляющий тест с флудрокортизоном.

Топическая диагностика: УЗИ, однако для точной диагностики варианта ПГА следует выполнять КТ надпочечников.

## Определение варианта ПГА

Всем пациентам с ПГА необходимо проводить КТ надпочечников с целью определения варианта ПГА и исключения аденокортикального рака (рис. 2).

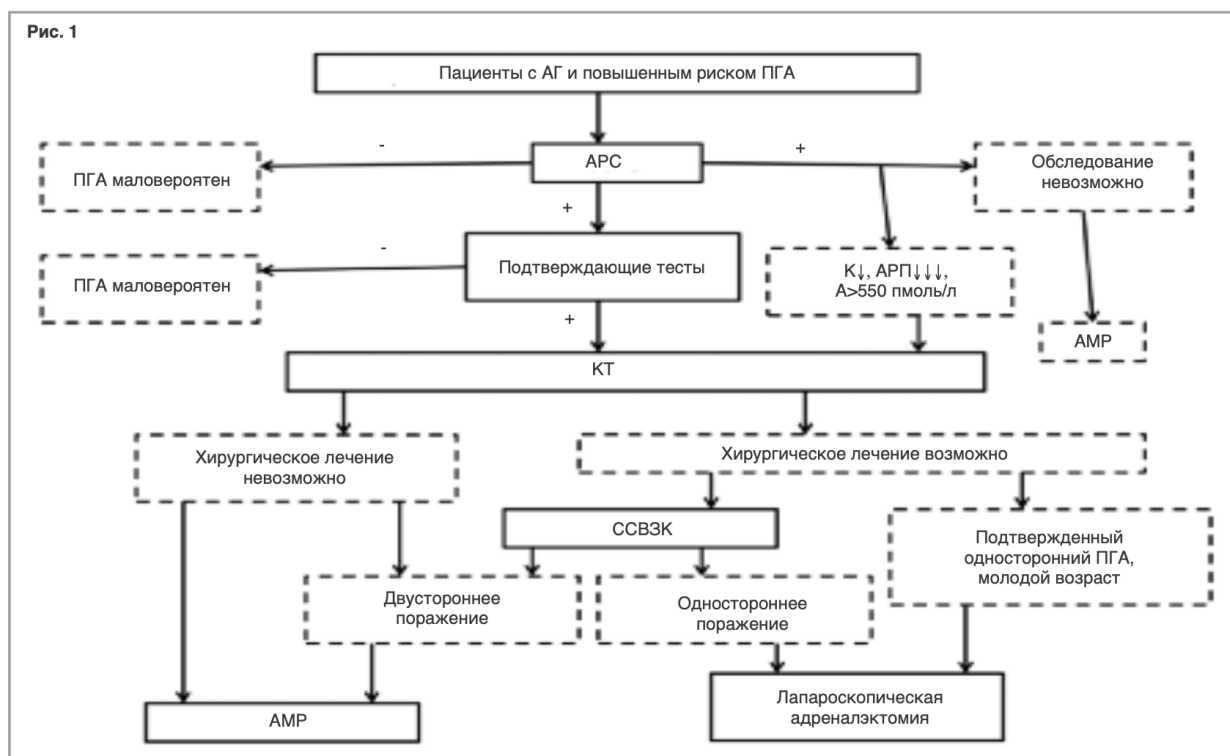


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с подозрением на первичный гиперальдостеронизм. Примечание: А – альдостерон, АРП – активность ренина плазмы, ПКР - плазменная концентрация ренина, ССВЗК - селективный забор крови из вен надпочечников

Если для терапии ПГА рассматривается хирургическое лечение, то для подтверждения односторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано

проведение селективного забора крови из вен надпочечников с последующим определением концентрации альдостерона в венозной крови, оттекающей из обоих надпочечников. Диаметр надпочечниковых вен очень мал и для доказательства того, что забор крови произведен именно из вен надпочечников, определяют и концентрацию кортизола, которая в этой крови значительно выше, чем системном венозном кровотоке.

Пациентам моложе 35 лет с гипокалиемией (без приема диуретиков), лабораторно подтвержденным ПГА и односторонней аденомой надпочечника (по данным КТ) показана односторонняя адреналэктомия без проведения этого исследования.

Для доказательства глюкокортикоидподавляемого альдостеронизма, обусловленного мутацией с формированием химерного гена вследствие обмена между геном альдостерон-синтазы (CYP11B2) и геном 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11B1), локализованным в 8 хромосоме, показано проведение генетического исследования следующим пациентам с подозрением на ПГА - выявление химерного гена вследствие обмена между геном альдостерон-синтазы (CYP11B2) и геном 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11B1), локализованным в 8 хромосоме:

- моложе 20 лет;
- при наличии родственников больных ПГА;
- при наличии родственников с ранним (до 40 лет) инсультом.

Дифференциальный диагноз ПГА следует проводить с вторичным альдостеронизмом, для которого характерен высокий уровень альдостерона, высокий уровень ренина и низкий уровень АРС.

Причины вторичного альдостеронизма:

- реноваскулярная АГ;
- почечная АГ;
- ГБ «злокачественного» течения (гиперрениновая форма);
- нефротический синдром;
- застойная ХСН;
- цирроз печени;
- ренинома – опухоль, продуцирующая ренин.



## Лечение ПГА

Методом выбора в лечении подтипов ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона является лапароскопическая адреналэктомия. При высоком риске операции или отказе пациента от операции рекомендовано длительное лечение АМКР (спиронолактон, эплеренон). Спиринолактон – стартовая доза 12,5-25 мг/сутки, титрация до 100 мг в сутки при отсутствии эффекта от меньшей дозы). Эплеренон 25 мг 1-2 раза/сутки (лишен антиандрогенного эффекта и эффекта агониста прогестерона).

При двусторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано длительное назначение АМКР: в качестве основного препарата – спиронолактон и как альтернатива – эплеренон. При недостаточном антигипертензивном эффекте возможно в сочетании с многокомпонентной антигипертензивной терапией [9], в том числе с применением калийсберегающих диуретиков (триамтерен, амилорид).

При глюкокортикоидподавляемом альдостеронизме (семейном альдостеронизме 1 типа) препараты выбора – глюкокортикоиды (дексаметазон).

## 2.2. Феохромоцитома

Феохромоцитома (ФХЦ) – это опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромоаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Параганглиома (ПГ) – это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза.

Правило 10, применимое к феохромоцитоме:

- редко встречается (1-10 случаев на миллион в год, при АГ– 0,2%);
- 90% - локализация в надпочечнике и 10% - вне надпочечников – параганглиома;
- обычно доброкачественная, в 10% (до 25%) - злокачественная опухоль;
- солитарная □ 90% всех случаев, 10% - в обоих надпочечниках.

ФХЦ/ПГ, как правило, вырабатывает в больших количествах катехоламины и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода.

По клиническому течению различают постоянную и пароксизмальную (в виде периодических пароксизмов) формы ФХЦ.

Классическая триада симптомов у пациентов с феохромоцитомой:

- эпизоды головной боли;
- потливость;
- тахикардия.

Однако у большинства пациентов с ФХЦ нет этих трех симптомов. Другие симптомы включают учащенное сердцебиение, тремор, бледность, одышку, генерализованную слабость и симптомы типа панической атаки (особенно при феохромоцитомах, вырабатывающих адреналин). Нередко у пациентов проявляется гиперметаболизм (плохая переносимость тепла, потливость, похудание), часто ФХЦ сочетается с генетическими аномалиями - нейрофиброматозом I типа (болезнь Реклингхаузена) или с синдромом МЭН (множественных эндокринных неоплазий). Отмечается наследственная предрасположенность к ФХЦ. Кризы при ФХЦ могут провоцироваться триггерами: физической нагрузкой, травмой, наркозом, некоторыми продуктами (выдержанные сыры) и лекарствами (ингибиторы МАО).

Осложнения ФХЦ: инсульт геморрагический, инфаркт миокарда, отек легких, фатальные аритмии (фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия), расслаивающая аневризма аорты.

**Показаниями для диагностики феохромоцитомы являются:**

- симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- инциденталомы надпочечника (независимо от наличия АГ);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, кортикостероиды и т.д.) или повышением давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

- отягощенный семейный анамнез;
- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ.

### **Диагностика феохромоцитомы**

**Гормональная диагностика.** В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

**Топическая диагностика** ФХЦ/ПГ рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов. Методом выбора в топической диагностике ФХЦ является КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Кроме КТ больным показано сканирование с  $^{123}\text{I}$  мета-иод-бензилгуанидином (МЙБГ) (специфичность 95-100%) для уточнения локализации феохромоцитомы, параганглиомы и возможных метастазов или ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой или  $^{111}\text{In}$ -пентетреотид сцинтиграфия - если сканирование с  $^{123}\text{I}$  МЙБГ дало отрицательный результат.

### **Лечение феохромоцитомы**

Заподозрить, подтвердить диагноз, найти и удалить феохромоцитому/параганглиому жизненно необходимо, для избежания инвалидизирующих осложнений и летального исхода.

Лечение ФХЦ/ПГ – удаление опухоли эндоскопическим путем или открытым доступом в случае больших или инвазивных опухолей. Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ показана предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами (доксазозин 2-32 мг в сут). Критерии эффективности оперативного лечения: нормализация уровня АД, достижение целевой частоты

сердечных сокращений, ликвидация индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома.

Назначение монотерапии бета-адреноблокаторами до начала лечения  $\alpha$ -адрено-блокаторами абсолютно противопоказано рет ФХЦ/ПГ, так как из-за блокады  $\beta_2$  –адренорецепторов и исчезновения их вазодилатирующего действия может резко повыситься АД и развиваться осложнения, приводящие к смерти!

### **2.3. Синдром Иценко-Кушинга**

Синдром Иценко-Кушинга - полиэтиологическое заболевание, клинические проявления которого являются следствием хронического избытка кортизола в плазме крови и избыточного его действия на органы и ткани.

#### **Причины синдрома Иценко-Кушинга :**

- экзогенный (ятрогенный) синдром Иценко-Кушинга, вызванный длительным приемом кортикостероидов;
- эндогенный синдром Иценко-Кушинга:
- адренокортикотропный гормон (АКТГ)-зависимый (патологический уровень кортизола обусловлен высоким уровнем АКТГ);
- эутопический (АКТГ синтезируется в гипофизе);
- эктопический (АКТГ синтезируется вне гипофиза – опухоль);
- АКТГ-независимый – кортизол автономно синтезируется в больших количествах в надпочечнике/ах (аденома, аденокарцинома).

Наиболее распространенная причина синдрома Иценко-Кушинга - ятрогенная, вызванная длительным приемом кортикостероидов. Избыточная продукция кортизола, являющаяся биохимическим признаком эндогенного гиперкортицизма, может быть вызвана либо избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом или опухолью другой локализации, либо автономной гиперпродукцией кортизола надпочечниками.

#### **Клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга:**

- АГ;
- ожирение абдоминальное (перераспределение жира: лунообразное лицо, избыточное отложение жира на животе и туловище);

- сахарный диабет или НТГ (неоглюкогенез, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину);
- изменения кожи: атрофия, акне, багровые стрии, трофические язвы);
- коагулопатия (венозные тромбоэмболии, экхимозы без явной травмы);
- дислипидемия;
- миопатия (мышечная слабость, атрофия мышц, особенно конечностей);
- остеопороз и патологические переломы;
- нейро-психические нарушения (депрессия, бессонница);
- инфекции;
- аномалии половых желез
- у мужчин: гипогонадотропный гипогонадизм
- у женщин: гиперандрогенизм или гипогонадотропный гипогонадизм, бесплодие, нарушение менструального цикла.

Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) оправдано в следующих группах пациентов:

- молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью);
- пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма;
- дети с задержкой роста в сочетании с увеличением массы тела;
- пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
- пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или АГ в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела;
- пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет.

На рис. 3 представлены основные признаки синдрома Иценко-Кушинга.



Рис. 3. Основные признаки синдрома Иценко-Кушинга

### Рекомендации по диагностике

1. Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов.
2. Оправдано проведение, как минимум, двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания.
3. Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической

информативностью и не должно использоваться на первом этапе диагностики гиперкортицизма.

### **Дифференциальная диагностика**

После установления диагноза ЭГ необходимо исследование уровня АКТГ

Величина АКТГ менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения КТ надпочечников.

При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение МРТ головного мозга.

При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инсиденталом) необходимо провести большую пробу с дексаметазоном и другие исследования для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

### **Лечение**

Пациентам с АКТГ-независимым синдромом Иценко-Кушинга показана односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Всем пациентам с впервые установленным диагнозом АКТГ-зависимого эутопического синдрома Иценко-Кушинга (аденома гипофиза) должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение (транссфеноидальная аденомэктомия гипофиза). При неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения рекомендуется применять мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид (600 мкг два раза в сутки подкожно с коррекцией дозы с шагом в 300 мкг каждые 3 месяца) и проведение лучевой терапии.

## **2.4. Гипотиреоз**

Гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов в организме. По патогенезу гипотиреоз может быть первичным, вследствие патологии самой щитовидной железы (ЩЖ), или вторичным, вследствие дефицита тиреотропного гормона (ТТГ). Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, а также после медицинских

манипуляций – после тиреоидэктомии или в исходе терапии радиоактивным йодом.

Наиболее часто встречающиеся симптомы гипотиреоза: выраженная утомляемость, сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук и ног, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение. Нередко у пациентов доминируют симптомы со стороны какой-то одной системы, поэтому у пациентов нередко диагностируются заболевания-«маски», в частности, кардиологические: диастолическая АГ, дислипидемия, гидроперикард.

Диагноз явного (манифестного) гипотиреоза устанавливают при повышении уровня ТТГ и снижении свободного Т4 ниже референсного интервала; диагноз субклинического гипотиреоза - при повышении уровня ТТГ и уровне свободного Т4 в пределах референсного интервала.

Диагноз вторичного гипотиреоза рекомендуется устанавливать на основании снижения уровня свободного Т4 в сыворотке крови ниже референсного диапазона в сочетании с неадекватно низким/низконормальным уровнем ТТГ при двукратном исследовании.

## **Лечение**

Всем пациентам с установленным диагнозом явного гипотиреоза рекомендуется заместительная терапия - левотироксин натрия.

Антигипертензивная терапия проводится основными классами АГП.

## **2.5. Тиреотоксикоз**

Тиреотоксикоз - это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Наиболее частыми причинами тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса -Базедова) и функциональная автономия узла ЩЖ.

Болезнь Грейвса представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в



сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия).

При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

### **Клиническая картина**

Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции. Очень часто больные предъявляют жалобы на мышечную слабость. Может развиваться фибрилляция предсердий, а при длительно не леченном тиреотоксикозе - дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность, а также снижение костной массы - остеопения.

Диагноз тиреотоксикоза основывается на характерной клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свободного Т4 и свободного Т3 и низкое содержание ТТГ ( $< 0.1$  мЕ/л) в крови). Специфическим маркером является выявление антител к рецептору ТТГ.

Для уточнения причины тиреотоксикоза используют методы визуализации: УЗИ, цветное доплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, в отдельных случаях компьютерная и магнитно-резонансная томография.

### **Методы лечения тиреотоксикоза:**

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов, тиамазола или пропилтиоурацила) или лечение радиоактивным йодом;
- оперативное (тиреоидэктомия);
- антигипертензивная терапия при тиреотоксикозе проводится основными классами АГП, препараты выбора – бета-адреноблокаторы.

К более редким эндокринным причинам вторичной АГ относятся акромегалия, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдромы избытка

минералокортикоидов, отличные от первичного альдостеронизма, и первичный гиперпаратиреоз. Последний чаще всего подозревается из-за необъяснимой гиперкальциемии, которая может влиять на сосудистую реактивность, регуляцию АД "день-ночь" и функцию почек. Основные клинические признаки и диагностические скрининговые тесты для перечисленных эндокринных причин АГ отражены в табл. 5.

Вторичные артериальные гипертензии эндокринного генеза: причины, клинические признаки и диагностические скрининговые тесты Таблица 5.

Причина	Частота, %	Клинические признаки	Данные физикального осмотра	Скрининговые тесты	Дополнительные/подтверждающие тесты
Первичный гиперальдостеронизм	8-20	Резистентная АГ; АГ с гипокалиемией (спонтанной или вызванной диуретиками); АГ и мышечные судороги или слабость; АГ и случайно выявленное образование надпочечника; АГ и обструктивное апноэ во сне; АГ и семейный анамнез ранней гипертонии или инсульта	Аритмии (при гипокалиемии); особенно фибрилляция предсердий	Соотношение альдостерона и ренина в плазме крови в стандартных условиях (коррекция гипокалиемии и отмена антагонистов альдостерона в течение 4-6 недель)	Пероральный натриевый нагрузочный тест (с 24-ч альдостерон мочи) или нагрузочный тест с в/в введением физиологического раствора, КТ надпочечников, селективный забор крови из надпочечниковых вен
Феохромоцитомы/параганглиома	0.1–0.6	Резистентная АГ; пароксизмальная АГ или кризы на фоне устойчивой гипертонии; "приступы", лабильность АД, головная боль, потливость, сердцебиение, бледность; семейный анамнез феохромоцитомы/параганглиомы; инциденталомы надпочечников	Кожные признаки нейрофиброматоза (пятна цвета "кофе с молоком; нейрофибромы); Ортостатическая гипотензия	Фракционированные метанефрины в суточной моче или метанефрины в плазме при стандартных условиях (положение лежа с установленной внутривенной канюлей)	КТ или МРТ брюшной полости/таза

Синдром Иценко-Кушинга	<0.1	Быстрое увеличение веса, особенно при центральном распределении; проксимальная мышечная слабость; депрессия; гипергликемия	Центральное ожирение, "лунообразное" лицо, дорсальные и надключичные жировые подушечки, широкие (1 см) розовые стрии, гирсутизм	Ночной тест с 1 мг дексаметазона	Свободный кортизол в суточной моче (предпочтительно многократно); вечерний кортизол в слюне (в 22-00 - 24-00)
Гипотиреоз	<1	Сухость кожи; непереносимость холода; запор; охриплость; увеличение веса	Задержка голеностопного рефлекса; периорбитальная припухлость; холодная, сухая кожа; замедленное движение	↑ТТГ, ↓свободный тироксин	Нет
Тиреотоксикоз	<1	Теплая, влажная кожа; непереносимость тепла; нервозность; дрожь; бессонница; потеря веса; диарея; проксимальная мышечная слабость	Глазные симптомы тиреотоксикоза; мелкий тремор вытянутых рук; теплая, влажная кожа	↓ТТГ, ↑свободный тироксин	Оценка захвата радиоактивного йода и сканирование щитовидной железы
Первичный гиперпаратиреоз	Редко	Гипрекальциемия	Обычно нет	Кальций в сыворотке крови	↑Паратгормон
Врожденная гиперплазия коры надпочечников		АГ и гипокалиемия; вирилизация; неполная маскулинизация у мужчин и первичная аменорея у женщин	Признаки вирилизации или неполной маскулинизации	АГ и гипокалиемия с низким или нормальным уровнем альдостерона и ренина	Повышенный дезоксикортикостерон и андрогены или снижение андрогенов и эстрогенов и повышенный дезоксикортикостерон и кортикостерон
Синдромы	Редко	АГ с ранним	Аритмии	Низкий	Метаболиты кортизола

избытка минералокортикоидов, отличные от первичного альдостеронизма		началом; резистентная гипертония; гипокалиемия или гиперкалиемия	(при гипокалиемии)	уровень альдостерона и ренина	в моче; генетическое тестирование
Акромегалия	Редко	Увеличение черт лица, увеличение размера обуви, перчаток или шапки; головная боль, нарушения зрения; сахарный диабет	Акральные черты; большие кисти и стопы; выступание лобных бугров	Сывороточный гормон роста $\geq 1$ нг/мл во время пероральной нагрузки глюкозой	Повышенный уровень ИФР-1, соответствующий возрасту и полу; МРТ гипофиза

Примечание: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

### 3. Гемодинамические артериальные гипертензии

Гемодинамические артериальные гипертензии чаще всего обусловлены заболеваниями аорты.

#### 3.1. Коарктация аорты

Коарктация аорты представляет собой локальное сужение просвета аорты на границе дуги и нисходящего отдела, обусловленное формированием концентрической складки в виде мембраны из дуктальной ткани. Под дуктальной тканью подразумевают скопление в интиме артериального протока и смежных с ним структур гиалуронового экстрацеллюлярного матрикса. Коарктация аорты достаточно часто сочетается с другими врожденными пороками – открытым артериальным протоком (ОАП), двухстворчатым аортальным клапаном, гипоплазией дистальных отделов аорты, дефектом межжелудочковой перегородки. Исходя из анатомических особенностей, выделяют преддуктальный вариант коарктации (до места впадения открытого артериального протока) и постдуктальный (после впадения ОАП) (рис.4)

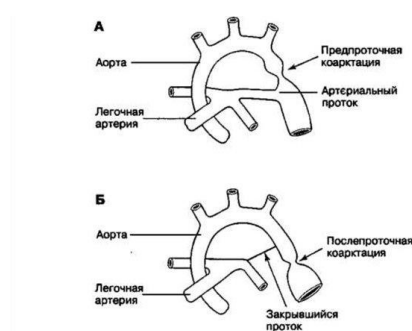


Рис. 4. Коарктация аорты. А. Преддуктальный (предпроточный) вариант;  
Б. Постдуктальный (послепроточный) вариант

Несмотря на кажущуюся схожесть, преддуктальный (этот вариант еще называют инфантильным или ювенильным) и постдуктальный (взрослый) типы коарктации аорты в клиническом отношении очень различны. При первом варианте в клинической картине доминируют проявления дефицита кровотока в бассейне нисходящей аорты, гемодинамика зависит от функционирования ОАП. У ребенка быстро развивается сердечная недостаточность, легочная гипертензия, прогрессируют снижение функции почек и симптомы ишемии различных отделов желудочно-кишечного тракта. Без специфического лечения 70% пациентов

погибают в течение первого месяца жизни. Пациенты с постдуктальным вариантом коарктации аорты не зависят от функционирования ОАП, кровоснабжение нижней половины тела определяется степенью развития коллатерального кровотока. У таких пациентов в клинической картине доминируют проявления системной АГ в сосудах верхней половины тела. Пациенты предъявляют жалобы на частые головные боли, носовые кровотечения, шум в ушах, расстройства зрения. Начиная с десяти-двенадцатилетнего возраста обращает на себя внимание асимметричность развития верхней и нижней половины тела: грудная клетка, плечевой пояс и шея хорошо сформированы, нижние конечности отстают в развитии. За счет избыточного кровоснабжения верхней половины туловища пациенты склонны к длительным кровотечениям при травматизации верхних конечностей, области плечевого пояса и головы. Дефицит кровотока в бассейне нисходящей аорты проявляется жалобами на похолодание нижних конечностей, слабость в ногах или даже перемежающуюся хромоту.

При объективном осмотре видно усиление пульсации сосудов шеи, лучевой артерии и резкое ослабление пульсации на сосудах нижних конечностей. За счет развития коллатерального кровотока через систему внутренней грудной артерии у взрослых с данной патологией может выявляться патологическая пульсация межреберных артерий. Наиболее выражен этот симптом при пальпации в III-V межреберьях на латеральных поверхностях грудной клетки и на спине. При выраженной коарктации за счет рано формирующейся гипертрофии левого желудочка может появляться сердечный горб. Наиболее значимым симптомом, позволяющим заподозрить коарктацию аорты, является разница АД – оно ниже на ногах, чем на руках, или совсем не определяется на нижних конечностях. Если градиент давления между верхними и нижними конечностями составляет 20 и более мм рт ст, можно предположить гемодинамически значимое сужение аорты. При аускультации часто выслушивается систолический шум изгнания по левому краю грудины, в левой аксиллярной области и между лопаток.

Обследование при подозрении на коарктацию аорты, помимо данных анамнеза и физикального осмотра, включает электрокардиограмму (ЭКГ), обзорную рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию и различные методы

визуализации аорты. На ЭКГ обычно присутствуют признаки гипертрофии левого желудочка. На обзорной рентгенограмме грудной клетки сердце нередко имеет аортальную конфигурацию; кроме того, часто визуализируется узурация ребер – результат развития коллатерального кровотока по межреберным артериям (рис. 5).

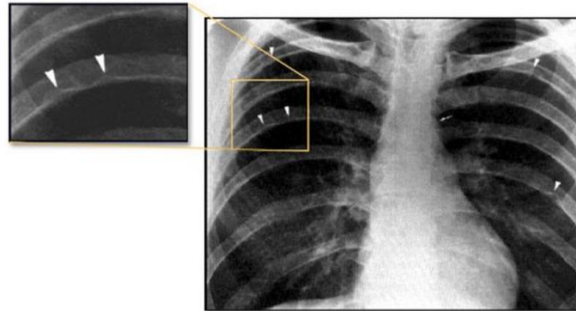


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациента с коарктацией аорты. (стрелками обозначены узуры на ребрах)

Всем пациентам показано выполнение эхокардиографического исследования. Оно позволяет определить степень и характер обструкции, наличие и гемодинамическую значимость ОАП, оценить анатомию дуги аорты, аортального клапана и других сердечных структур, степень выраженности гипертрофии левого желудочка, исключить другие врожденные пороки сердца. Для определения показаний к оперативному вмешательству и более точной оценки состояния аорты показано выполнение КТ аорты с внутрисосудистым контрастированием. Именно контрастное томографическое исследование позволяет получить достоверные сведения об анатомии аорты и ее ветвей и выбрать оптимальную тактику хирургического лечения. В качестве альтернативы КТ может быть рекомендована ангиокардиография (рис.6). У взрослых пациентов альтернативой может быть МРТ.

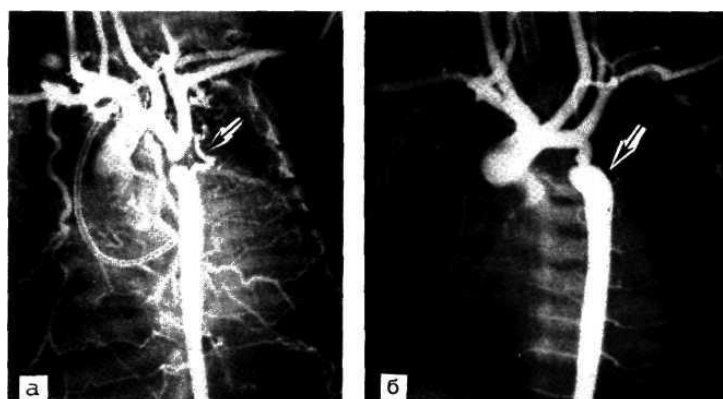


Рис. 6. Аортография: а-коарктация аорты у пациента 1 мес. Визуализируется коллатеральный кровоток; б-коарктация аорты у пациента 2 мес. Визуализируется гипоплазия перешейка аорты и постстенотическое расширение .

Лечение коарктации аорты заключается в хирургическом устранении сужения. У новорожденных рекомендуемым методом коррекции является резекция участка обструкции с наложением анастомоза «конец в конец». У взрослых пациентов показанием для оперативного вмешательства является разница АД >20 мм рт. ст. между верхними и нижними конечностями с гипертензией верхних конечностей (АД $\geq$ 140 мм рт. ст.), аномальной реакцией АД во время тренировки или выраженной гипертрофией левого желудочка. Пациентам с АГ и сужением аорты >50% по отношению к ее диаметру на уровне диафрагмы также может быть рекомендовано оперативное лечение. У взрослых пациентов методом выбора является стентирование суженного сегмента аорты.

### **3.2. Неспецифический аортоартериит (Такаясу)**

Неспецифический аортоартериит (НАА) или аортоартериит Такаясу – системный васкулит с поражением крупных и средних артерий. Это редкое заболевание, встречающееся с частотой 2,6 случаев на миллион населения. Чаще этим васкулитом болеют женщины. Этиология заболевания неизвестна, в качестве теорий развития данной патологии рассматриваются генетическая, вирусная и аутоиммунная модели. В патологический процесс обычно вовлекаются аорта и ее крупные ветви. В зависимости от анатомической локализации выделяют 4 типа поражения при НАА:

I – изолированное поражение ветвей дуги аорты;

II – поражение только торакоабдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями без вовлечения ветвей дуги аорты;

III – смешанный, представляет собой комбинацию первых двух вариантов;

IV – могут поражаться любые отделы аорты, но с обязательным вовлечением ветвей легочной артерии.



Первыми проявлениями неспецифического аортоартериита часто становятся так называемые конституциональные симптомы – снижение массы тела, лихорадка, слабость, утомляемость, ночная потливость. Эта симптоматика обычно представляет собой первую стадию заболевания. Вторая стадия болезни – ишемическое поражение в различных сосудистых бассейнах. В различных регионах частота встречаемости разных поражений отличается. Характерно появление тянущих болей в проекции пораженных артерий (на шее по ходу общих сонных артерий или в эпигастральной области по ходу брюшной аорты). Появляются слабость и парестезии рук, нарушение зрения, судороги, очаговая неврологическая симптоматика.

В России при этом заболевании наиболее частые проявления НАА представлены симптомами, связанными с поражением ветвей дуги аорты. Пациенты жалуются на головокружение, головные боли, шум в голове, снижение памяти, парестезии лица и конечностей. Нередко диагностируется хроническая недостаточность кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне в виде вестибулопатии и атаксического синдрома. АГ по разным данным при НАА наблюдается в 45-85% случаев. Повышение АД при болезни Такаясу чаще всего имеет смешанный генез и обусловлено сочетанием вазоренального механизма при поражении почечных артерий и гемодинамического компонента при поражении дуги аорты и сужении отходящих от нее артерий. На третьей стадии НАА формируется фиброз и аневризматическая трансформация артерий, что часто связано с ремиссией заболевания.

Для диагностики неспецифического аортоартериита используют критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов в 1990г.. Для постановки диагноза необходимо наличие трех критериев из шести :

1. Возраст моложе 40 лет: начало заболевания в возрасте < 40лет.
2. Перемежающаяся хромота конечностей: слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении, периодически - слабость в верхних конечностях.
3. Ослабление пульса на плечевой артерии: снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях.

4. Разница АД > 10 мм рт. ст.: разница систолического АД > 10 мм рт. ст. при измерении на плечевых артериях.
5. Систолический шум на подключичных артериях или брюшной аорте: наличие шума, выявляемого при аускультации, над обеими подключичными артериями или брюшной аортой.
6. Изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромышечной дисплазией и др.

Диагностика НАА базируется на анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методах. При объективном исследовании выявляется ослабление пульса на лучевой артерии (вплоть до исчезновения), разница АД более 10 мм рт. ст. на руках (вплоть до невозможности измерить АД на плечевых артериях, при этом АД измеряется на подколенных артериях и по уровню АД оценивается АГ) , нередко выслушивается систолический шум в проекции пораженной артерии. Специфических лабораторных тестов для подтверждения диагноза не существует. Пациентам рекомендовано выполнение клинического анализа крови (нередко выявляется ускорение СОЭ, нормохромная анемия), повышение С-реактивного белка, показателей биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, электролиты, общий белок, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). Для установления характера и степени поражения артерий применяется дуплексное сканирование сонных артерий, КТ ангиография, рентген-контрастная ангиография. Для оценки степени активности воспалительного процесса в стенке артерий с успехом применяется позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой.

В лечении неспецифического аортоартериита на этапе активности артериита используются глюкокортикоиды и цитостатики, а при наличии гемодинамически значимых стенозов применяются методы их хирургической коррекции. При тяжелом течении заболевания начальная доза глюкокортикоидов составляет 60-80 мг в сутки (для преднизолона) с последующим переходом на поддерживающие дозы 30-40 мг/сутки. При

рефрактерном течении присоединяют метотрексат в дозе 20-25 мг в неделю. В случае неэффективности или непереносимости метотрексата альтернативой могут быть азатиоприн или циклофосфан. При коарктационном синдроме, вазоренальной АГ, гемодинамически значимых стенозах сонных артерий широко используются ангиопластика и стентирование пораженных сосудов, а также реконструктивные хирургические операции. Лечение АГ при аортоартериите осуществляется по общим принципам и с применением рекомендованных к использованию в РФ классов антигипертензивных препаратов. При наличии гемодинамически значимого двухстороннего стеноза почечных артерий противопоказаны ингибиторы ИАПФ и БРА.

#### **4. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия**

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) характеризуется повторяющимися периодами полного или частичного коллапса верхних дыхательных путей во время сна (апноэ и гипопноэ), вызывающих фрагментацию сна и частые пробуждения головного мозга, которые приводят к чрезмерной дневной сонливости.

Встречаемость СОАС с сопутствующей дневной сонливостью составляет от 2% до 7% в различных группах взрослого населения среднего возраста. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, СОАС является одной из самых распространенных причин САГ. Для взрослых с СОАС, наряду с АГ, характерно центральное ожирение, дислипидемия, высокий риск другой сердечно-сосудистой патологии и смертности.

##### **4.1. Патогенез АГ при СОАС**

При СОАС периодически возникает обструкция верхних дыхательных путей и последующие гипоксия, гиперкапния, колебания отрицательного внутригрудного давления и микропробуждения головного мозга приводят к активации симпатической нервной системы (СНС), что проявляется увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), периферической вазоконстрикции и повышением АД. Также усиливается гипоксическая стимуляция периферических хеморецепторов вентиляции, что вызывает системное сужение сосудов. При возобновлении вентиляции после повторного открытия дыхательных путей, часто совпадающее с пробуждением головного мозга от сна, наблюдается увеличение ЧСС и повышение АД. Патогенез развития АГ у больных с СОАС представлен на рис.7.

##### **Основные патогенетические механизмы развития АГ при СОАС**

*Симпатическая активация* - самый важный механизм, обуславливающий повышение АД при СОАС – не только острая активация СНС (во время эпизодов острого апноэ), но и хроническая активация симпатической гиперактивность,

продолжающаяся в течение всего дня. У пациентов с СОАС выявлено повышение уровня катехоламинов в плазме не только ночью, но и в дневные часы. Повышение активности СНС вызывает ремоделирование сердца и сосудов и способствует стабилизации АД на высоком уровне.



Рис. 7. Механизмы развития артериальной гипертензии у пациентов с СОАС

**Снижение чувствительности барорецепторов** - артериальные барорецепторы сонных артерий и дуги аорты реагируют на изменения, вызванные повышением или понижением АД. Повторяющиеся колебания показателей гемодинамики играют важную роль в нарушении контроля барорефлекса, наблюдаемое у пациентов с СОАС, что может опосредованно влиять на образование активных форм кислорода с развитием окислительного стресса.

**Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** - у пациентов с СОАС уровень ангиотензина II и альдостерона в крови повышены и доказано, что АД у этих больных снижается на фоне применения блокаторов РААС, что является косвенным доказательством роли этой системы в патогенезе АГ при СОАС.

**Хроническое воспаление**, свойственное ожирению, и повторяющиеся эпизоды насыщения кислородом после эпизодов апноэ при СОАС также может способствовать развитию воспаления. Циркулирующие маркеры воспаления - фактор некроза опухоли-альфа, С-реактивный белок и интерлейкин-6 у пациентов с СОАС повышены, особенно при ожирении.

**Окислительный стресс** - эпизоды апноэ при СОАС способствуют развитию АГ за счет активации оксидативного стресса, что приводит к образованию активных форм кислорода и снижает концентрацию в крови вазодилатора - оксида азота (NO). Нарушение высвобождения NO из клеток эндотелия приводит к вазоконстрикции. Уровни биомаркеров окислительного стресса супероксида и нейтрофилов в крови и 8-изопростана в крови и конденсате выдыхаемого воздуха у больных СОАС повышены.

**Эндотелиальная дисфункция**- у пациентов с СОАС выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации независимо от ожирения. Это опосредовано оксидативным стрессом и снижением концентрации NO.

#### 4.2 Клиническая картина

Симптомы, характерные для СОАГС, можно разделить на две группы: симптомы во время сна и симптомы во время бодрствования (табл.6).

Клинические признаки синдрома обструктивного апноэ сна Таблица 6.

Симптомы, проявляющиеся во время сна	Симптомы, проявляющиеся во время бодрствования
<p>Громкий храп</p> <p>Остановки дыхания (со слов близких)</p> <p>Беспокойный сон</p> <p>Пробуждения с чувством удушья</p> <p>Потливость</p> <p>Частые позывы на мочеиспускание</p> <p>Изжога</p>	<p>Утомляемость</p> <p>Головные боли (утром)</p> <p>Сонливость</p> <p>Снижение памяти</p> <p>Снижение концентрации внимания</p> <p>Перепады настроения</p> <p>Угнетение либидо</p> <p>Изжога</p>

На этапе первичной медицинской помощи врач любого профиля должен выявлять пациентов с высокой вероятностью СОАС, ориентируясь на характерные жалобы (см. табл.6), особенно при наличии трудно контролируемой

резистентной АГ, гипертонических кризов или пароксизмов фибрилляции предсердий в предутренние часы, СД 2 типа и ожирения.

СОАС можно заподозрить не только по характерным жалобам, но и по особенностям АГ. Нередко больные с СОАС жалуются на высокое АД в утренние часы, несмотря на антигипертензивную терапию. Следует учитывать тот факт, что у здоровых людей ночью во время сна систолическое и диастолическое АД на 10–15% ниже по сравнению с периодом бодрствования, что связано со снижением активности СНС и последующей активацией парасимпатической нервной системы. При СОАС нередко возникает «маскированная» АГ или АГ резистентная к антигипертензивной терапии.

### 4.3 Диагностика

#### *Суточное мониторирование АД*

У больных СОАС отсутствуют нормальные циркадные колебания АД и для них характерно отсутствие снижения АД ночью (“non-dipper”) или даже парадоксальное повышение АД в ночные часы (“night picker”). Вследствие этого, суточное мониторирование АД (СМАД) и выявление повышенного АД ночью имеет большое значение для диагностики АГ у больных СОАС и определения прогноза у этих пациентов, в том числе у больных, получающих АГП.

#### *Диагностика СОАС*

Эпизод обструктивного апноэ – это полное прекращение или временное нарушение респираторного потока воздуха при сохранном дыхательном усилии.

Для диагностики обструктивного апноэ следует выявить сочетание критерия 1 или 2 с критерием 3:

1. Снижение респираторного потока не менее чем на 50% от исходного уровня.
2. Нарушение проходимости дыхательных путей со снижением респираторного потока не менее чем на 50%, сопровождающееся снижением кислородной сатурации периферического кровотока минимум на 4% или пробуждением.
3. Длительность события не менее 10 с.

Гипопноэ – снижение респираторного потока воздуха не менее чем на 30% при длительности эпизода не менее 10 с и снижении кислородного насыщения крови минимум на 4%.

Тяжесть СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ):

- легкий СОАС - 5 – 15 эпизодов апноэ/час;
- средней тяжести СОАС - 15-30 эпизодов апноэ/час;
- тяжелый СОАС - 30 и более эпизодов апноэ/час).

Физикальное исследование не дает возможности достоверно диагностировать СОАС, но позволяет исключить другие причины жалоб.

Необходимо оценить:

- ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> выявляется более, чем у 50% пациентов с СОАС;
- окружность шеи (более 43 см или менее 38 см у мужчин, более 40 см у женщин);
- строение лица (микрогнатия, ретрогнатия и др.);
- признаки нарушения носового дыхания;
- особенности ротоглотки (узкая глотка, макроглоссия, увеличено мягкое нёбо);
- высокое артериальное давление;
- при наличии показаний – респираторных, сердечно-сосудистых (легочное сердце, деформации грудной клетки), неврологических функций (миопатии).

При подозрении на СОАС необходимо его инструментальное подтверждение. Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография, допустимо проведение кардиореспираторного мониторинга ночного сна (не менее 6 каналов записи) или респираторного мониторинга во время сна. При невозможности провести должное обследование больного в качестве предварительной оценочной методики допустимо проведение ночной оксиметрии. Метод позволяет документировать эпизоды десатурации, но не является достаточным основанием для диагностики СОАС и назначения соответствующего лечения.



Полисомнография, помимо регистрации дыхательных и сердечных показателей, позволяет мониторировать биоритмы головного мозга с определением фаз сна, а также регистрировать миограмму и окулограмму.

Кардиореспираторное мониторирование ночного сна позволяет регистрировать воздушный поток дыхания, экскурсии грудной клетки и живота, звуковые характеристики храпа, положение тела, а также 3-х или 12-и канальную ЭКГ.

Респираторное мониторирование во время сна позволяет регистрировать воздушный поток дыхания, экскурсии грудной клетки и живота, звуковые характеристики храпа, что в большинстве клинических ситуаций достаточно для оценки нарушений дыхания и оценки степени тяжести.

#### 4.4 Лечение

Целью терапии больных с АГ и СОАС является нормализация АД и устранение остановок дыхания.

Лечение больных с АГ и СОАС

- снижение избыточной массы тела у больных ожирением;
- прекращение курения;
- избегать алкоголя, особенно за 3-4 часа до сна;
- избегать приема снотворных препаратов;
- позиционная терапия (с помощью приспособлений избегать сна на спине);
- CPAP-терапия;
- антигипертензивная терапия (избегать препаратов центрального действия).

CPAP-терапия - лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP- Continuous Positive Airway Pressure) заключается в создании дополнительного давления вдыхаемого потока при помощи устройства, подающего воздух в назальную маску и предотвращающего коллапс верхних дыхательных путей (рис. 8).

## Лечение СОАС

- CPAP-терапия – метод выбора лечения СОАС

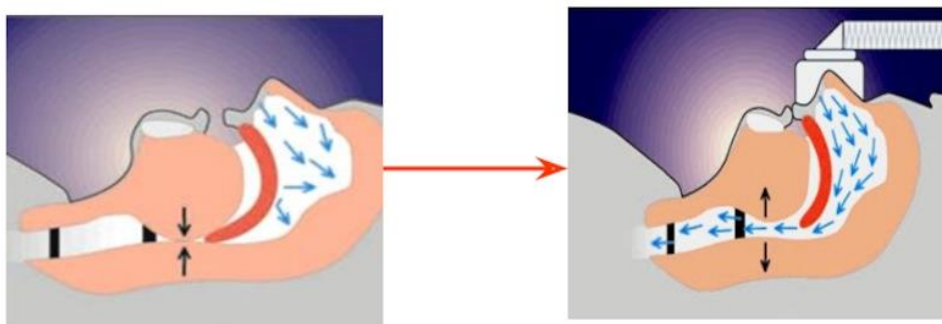


Рис. 8. Обструкция верхних дыхательных путей при СОАС и эффект CPAP терапии

Показания для CPAP-терапии: при бессимптомном течении СОАС лечение назначают при наличии у пациентов тяжелых соматических заболеваний или при тяжелой форме синдрома (ИАГ более 30), или при ИАГ более 20 в час при наличии выраженной дневной сонливости и АГ, обусловленной данным нарушением. Эффективность терапии СОАС оценивают по степени снижения индекса апноэ/гипноэ сна (ИАГ): терапия считается успешной, если ИАГС снижается более, чем на 50% или до величины менее 15 событий/час. Эффективность CPAP-терапии близка к 100% при пользовании аппаратом не менее 5 ночей в неделю по 4 часа и более. Данный метод не излечивает от заболевания; большинству пациентов приходится пользоваться прибором пожизненно. Однако, эффективная терапия приводит к повышению качества жизни пациента и существенному снижению высокого АД, ведет к исчезновению резистентной АГ, нередко при использовании меньшего числа АГП.

## 5. Ятрогенные артериальные гипертензии

Нередко причиной САГ является прием лекарственных препаратов. Некоторые лекарственные средства, приводящие к повышению АД, давно известны и хорошо изучены, например, нестероидные противовоспалительные препараты НПВП и глюкокортикостероиды. Другие препараты появились сравнительно недавно (например, противоопухолевые препараты), и их влияние на сердечно-сосудистую систему еще предстоит детально изучить. Тщательный сбор анамнеза у пациента позволит выявить факт приема лекарственного препарата или иного средства, провоцирующего повышение АД, и не допустить ошибок в формировании представления о резистентной АГ и постановке диагноза «гипертоническая болезнь». Группы лекарственных средств и иных субстанций, приводящих к повышению АД, приведены в табл. 7.

Лекарственные препараты и другие субстанции,  
приводящие к повышению АД

Таблица 7.

Группы препаратов/субстанции	Особенности и примеры препаратов/субстанций
Оральные контрацептивы	Обычно с содержанием эстрогенов; вызывают АГ примерно у 5% женщин
Препараты для снижения веса	Сибутрамин, фенилпропаноламин
Стимуляторы	Амфетамин, кокаин, экстази; обычно вызывают острое повышение АД, а не хроническую АГ
Назальные сосудосуживающие препараты	Фенилэфрина гидрохлорид, нафазолина гидрохлорид
Лакрица	Хроническое избыточное употребление лакрицы приводит к проявлениям, похожим на гиперальдостеронизм за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов и угнетения метаболизма кортизола
Противоопухолевые препараты, блокирующие ангиогенез	Например, ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб) и сорафениб.
Нестероидные противовоспалительные препараты	Как селективные, так и неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2
Иммунодепрессанты и глюкокортикоиды	Например, циклоспорин А (такролимус оказывает меньшее действие на АД, а рапамицин практически его не имеет) и стероиды (например, преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон)
Иные препараты и субстанции	Анаболические стероиды, эритропоэтин, растительные препараты (эфедра и марихуана)

## 6. Артериальная гипертензия при беременности

Одной из самых распространенных форм патологии у беременных является АГ, осложнения которой, по данным ВОЗ, занимают в структуре материнской смертности второе место. На фоне АГ возрастает риск развития эклампсии, инсульта, отслойки сетчатки глаза, отслойки плаценты с массивным кровотечением, а также, в тяжелых случаях, асфиксии и гибели плода.

Критерием АГ у беременных являются уровни систолического АД  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт.ст.. Кроме стандартных измерений АД в положении сидя, в акушерской практике у беременных, страдающих сахарным диабетом, необходимо измерять АД сидя и лежа. Также беременным женщинам, имеющим факторы риска АГ, сахарный диабет или поражение почек, рекомендуется выполнение СМАД.

Гипертензивные состояния при беременности представлены следующими группами: АГ, существовавшая до беременности (хроническая АГ) и АГ, развившаяся непосредственно в связи с гестационным процессом.

Классификация АГ в период беременности:

1. хроническая АГ:
  - гипертоническая болезнь;
  - вторичная (симптоматическая) АГ;
2. гестационная АГ;
3. преэклампсия/эклампсия;
4. преэклампсия/эклампсия на фоне хронической АГ.

### 6.1. Хроническая АГ

Хроническая АГ (ХАГ) – АГ, диагностированная до наступления беременности или проявившаяся до 20-й недели гестации и сохраняющаяся более 6 недель после родов. АГ, возникшая после 20-й недели беременности и не исчезнувшая после родов в течение 6 недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (гипертоническая болезнь или симптоматическая гипертензия). Пациенткам последовательно исключаются паренхиматозные

заболевания почек, в том числе связанные с системными заболеваниями соединительной ткани, вазоренальная артериальная гипертензия вследствие фиброзномышечной дисплазии, а также аномалий развития почечных артерий, патологической подвижности почек и таких редких причин, как аневризма почечной артерии и образование, сдавливающее почку и неспецифический аортоартериит. Вероятность атеросклеротического поражения почечных артерий у молодых женщин невелика. Необходимо исключить САГ на фоне эндокринных заболеваний: феохромоцитому, ПГА, синдром Иценко-Кушинга. Исключаются гемодинамические причины АГ и ятрогенные АГ при длительном применении стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, а также гормональных противозачаточных средств, симпатомиметиков, кокаина, эритропоэтина, циклоспорина и лакрицы.

У пациенток с ХАГ сложно адекватно оценить степень АГ в I и II триместрах беременности в связи с особенностями гемодинамики беременных (как здоровых, так и с любой формой АГ) вследствие возникновения во время беременности физиологической вазодилатации в III триместре в норме АД увеличивается и достигает уровня, наблюдавшегося до беременности, и даже несколько более высокого с нормализацией АД после родов [24].

. Крайне важно выявить наличие АГ и оценить ее степень до начала беременности. При отсутствии достоверных данных обследования пациентки до беременности, на основании которых можно было бы определить степень АГ, о тяжести течения заболевания следует судить по выраженности ПОМ. Вне беременности и на этапе ее планирования необходимо классифицировать АГ в соответствии с принципами, которые используются для лиц старше 18 лет, в том числе для женщин вне беременности.

## **6.2. Гестационная АГ**

Гестационная АГ - состояние, индуцированное беременностью и проявляющееся повышением АД  $>140/90$  мм рт. ст. впервые после 20-й недели беременности, со спонтанной нормализацией АД в течение 6 недель после родов. Диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности в том случае, если через 6 недель после родов АГ сохраняется, диагноз гестационной АГ

меняется на диагноз ХАГ и уточняется, после дополнительного обследования, в соответствии с общепринятой классификацией АГ. Классификация степени повышения уровня АД у беременных представлена в таблице 8.

Степени повышения АД у беременных

Таблица 8.

Категории АД	САД мм рт. ст.		ДАД мм рт. ст.
Нормальное АД	< 140	и	< 90
Умеренная АГ	140 – 159	и/или	90 - 109
Тяжелая АГ	≥ 160	и/или	≥ 110

Выделение умеренной и тяжелой степеней АД при беременности имеет значение для прогноза, выбора тактики лечения и родовспоможения. Тяжелая АГ беременных диагностируется при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и ассоциируется с высоким риском развития инсульта, чаще геморрагического, как во время родов, так и в раннем послеродовом периоде, что ведет к увеличению материнской смертности.

### 6.3. Преэклампсия

Преэклампсия (ПЭ) - гестационная АГ с протеинурией ≥300 мг/сут или соотношением альбумин/креатинин в разовой порции мочи >30 мг/ммоль. Для тяжелой ПЭ характерно АД > 160/90 мм рт. ст. и протеинурия > 5г/сут с проявлениями полиорганной недостаточности (церебральные расстройства, нарушения функции почек и печени, тромбоцитопения и др.). Риск развития ПЭ высок у пациенток с САГ на фоне аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома), а также при сахарном диабете и ХАГ. Также имеет значение возраст старше 40 лет, многоплодная беременность, избыток массы тела и ожирение. Умеренная ПЭ требует госпитализации и беременность пролонгируется, при тяжелой ПЭ показано родоразрешение после стабилизации состояния матери. Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ, так как они часто возникают при физиологически протекающей беременности (60%),

однако их внезапное появление и нарастание генерализованных отеков должны рассматриваться как предшественники тяжелой ПЭ.

Эклампсия диагностируется в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами. При этом появляется и нарастает неврологическая симптоматика, возможны острое повреждение почек, отек легких, поражение сетчатки глаз, отслойка плаценты и антенатальная смерть плода.

ПЭ на фоне хронической АГ диагностируется у беременных в случае появления и нарастания после 20-й недели беременности протеинурии ( $\geq 300$  мг белка в суточной моче), резкого повышения уровня АД у тех женщин, у которых до 20-й недели беременности АГ была контролируемой, а также при появлении полиорганной недостаточности.

При обследовании беременной с АГ на первом этапе выполняются исследования, обязательные для каждой пациентки: клинический анализ мочи и крови, биохимическое исследование крови с оценкой уровня гликемии, липидного обмена, функции печени и почек, оценка уровня экскреции альбумина с мочой, а также ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ почек и периферических сосудов. Оценивают факторы риска АГ, наличие ПОМ и риск развития ПЭ у пациенток с имеющейся АГ, исключается САГ или уточняется ее причина. При этом рентгенологические и радиоизотопные методы противопоказаны, а инвазивные диагностические методы используются строго по показаниям.

#### **6.4. Лечение беременных с АГ**

Основной задачей в лечении беременных с АГ является предупреждение осложнений, связанных с высоким АД, сохранение беременности и нормального развития плода, а также успешные роды. Целевым уровнем АД для беременных является АД  $< 140/90$  мм рт. ст.. Беременным женщинам с повышением АД без наличия признаков ПОМ, ПЭ и ассоциированных клинических состояний с целью снижения СС риска рекомендуется начать лекарственную терапию при САД  $> 150$  мм рт. ст. или ДАД  $> 95$  мм рт. ст.. В качестве антигипертензивной терапии первой линии с целью контроля уровня АД рекомендуется назначение лекарственного препарата центрального действия, альфа-2 адреномиметика – метилдопа (250-2000

мг/сут) или блокатора медленных кальциевых каналов нифедипина с замедленным высвобождением лекарственного средства ( 30-60 мг/сут). Препаратами резерва являются блокатор медленных кальциевых каналов, производное дифенилалкиламина верапамил и кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол. Женщинам с высоким риском ПЭ с целью ее профилактики назначают аспирин (150 мг/сут.). Назначение ИАПФ, БРА и прямого ингибитора ренина запрещено в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода.

Женщинам с гестационной АГ, ПЭ или ХАГ, сопровождающейся субклиническим ПОМ, рекомендуется начинать лекарственную терапию при САД >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст. с целью снижения риска СС осложнений. Беременных женщин с АД >170/ 110 мм рт. ст. рекомендуется срочно госпитализировать и расценивать данное состояние как гипертонический криз, в терапии которого также используются метилдопа или нифедипин замедленного высвобождения. В случае развития отека легких на фоне ПЭ назначают нитроглицерин, длительность терапии которым не должна превышать 4 часа из-за негативного влияния на плод и риска развития отека мозга у матери. Так как при ПЭ уменьшается объем циркулирующей крови, назначать диуретики не рекомендуется. Препаратом первой линии для лечения судорог при ПЭ и эклампсии является сульфат магния, который вводится внутривенно. Женщинам с АГ антигипертензивная терапия должна быть продолжена в течение 12 недель после родов, особенно в случае ПЭ. В этом случае может использоваться любой антигипертензивный препарат, с учетом лактации. Женщинам с АГ в репродуктивном возрасте в связи с вероятностью наступления незапланированной беременности не рекомендуется назначение блокаторов РААС в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода.

Ранняя диагностика вторичных (симптоматических) гипертензий и своевременно проведенное лечение (нередко хирургическое) имеет большое значение для благоприятного прогноза, так как нередко позволяет нормализовать артериальное давление без применения антигипертензивных препаратов и предупредить поражение органов-мишеней и осложнений АГ. И напротив, поздняя диагностика и длительное существование тяжелой гипертензии приводит к



необратимому ремоделированию артериол и сердца, артериальная гипертензия часто приобретает резистентный к терапии характер, что ухудшает прогноз больных с симптоматической АГ.

## Рекомендуемая литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации 2020 // Российское кардиологическое общество [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf).
2. . Артериальная гипертензия у беременных / Баранова Е.И // Артериальная гипертензия – 2006. - Том 12, №1. – С.7-15.
3. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: клинические рекомендации Минздрава России.- Москва 2016. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru>
4. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. / Р.В. Бузунов [и др.]//. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. Неврология Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6». 2018 (35)
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных . Клинические рекомендации. «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2010. [Электронный ресурс] Режим доступа: [https://scardio.ru/klinicheskie\\_recomendaii\\_agb](https://scardio.ru/klinicheskie_recomendaii_agb).
6. Ильин А.С. Коарктация аорты как патология сердечно-сосудистой системы. Наши возможности в хирургии / А.С. Ильин, П.В. Теплов, В.А. Сакович// Сибирское медицинское обозрение. – 2018. - №3. – С. 24-33
7. ., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г, Кузнецов Н.С, Юкина М.Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. / Г.А. Мельниченко [и др.]// “Эндокринная хирургия”, 2015. Онлайн ресурс: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec\\_feohromat\\_paragliom\\_2015.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_feohromat_paragliom_2015.pdf)
8. Коарктация аорты: клинические рекомендации 2019 // Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://isma.ivanovo.ru/attachments/46967>.
9. Бородина И.Э., Салаватова Г.Г., Шардина Л.А. и соавт. Неспецифический аортоартериит: клиника, критерии активности, диагностика заболевания / И.Э. Бородина [и др.]// Медицина, 2018. - №2. – С. 57-68.
10. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»: клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым / многоузловым зобом, 2014. Онлайн ресурс: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec\\_dtz\\_2014.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_dtz_2014.pdf)

11. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»: клинические рекомендации Болезнь Иценко-Кушинга: Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. 2014 Онлайн-ресурс: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec\\_bik\\_2014\\_1.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_bik_2014_1.pdf)
12. Платонова Н.М., Д.Г.Бельцевич, М.Ю.Юкина, Н.В.Молашенко, Е.А.Трошина. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. / Г.А. Мельниченко [и др.]// Consilium medicum.- 2017.-Т. 19,IV,р.75-85.
13. Рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014.// Российский кардиологический журнал. – 2015. - №7. – С. 7-72.
14. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017/ V.Aboyans [et al.]//Российский кардиологический журнал.- 2018.- Т. 23, № 8.- С.164-220.
15. Ревматология: российские клинические рекомендации 2020 /под ред. Е.Л. Насонова. – М.: Гэотар-Медиа. – 2020. – 448 с.
16. Российская ассоциация эндокринологов: клинические рекомендации//Гипотиреоз.2021.Онлайн ресурс: [https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=531\\_3](https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=531_3)
17. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина; под ред. М.Г.Полуэктова- М.: Медфорум, 2016.- 664 с.
18. Чихладзе Н.М. Артериальная гипертония у больных неспецифическим аортоартериитом // Н.М. Чихладзе// Системные гипертензии. – 2015. – Т.15, №2. – С.43-48.
19. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ P.K. Whelton [et al.]// /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.// Hypertension.- 2018;Vol.71:e13–e115. DOI: 10.1161/ HYP.000000000000065.
20. AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. /Т.Н. Jafar [et al.]// Ann. Intern. Med.- 2003.Vol.139.p.244-52.
21. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis./ W.C. Tsai [et al.]// JAMA Intern Med. 2017.-Vol.177.p.792-9.

22. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population./ J.J. Sim [et al.]// J. Am. Coll. Cardiol.- 2014:Vol.64.-p.588-97.
23. Maimaiti N. et al. (2020) Renal Parenchymal Hypertension. In: Li N. (eds) Secondary Hypertension. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-0591-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-15-0591-1_5)
24. , [Biller](#) BKM, [Findling](#) JW et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline./ L.K. Nieman [et al.]// Journ. Clin. Endocrinol. & Metabolism. 2008.-Vol. 93, №5, p. 1526-1540, <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>