

Обзор

Характер течения артериальной гипертензии при низкорениновом гиперальдостеронизме

Н.М. Чихладзе[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]novella.cardio@mail.ru**Аннотация**

В обзоре рассматривается характер течения артериальной гипертензии (АГ) при опухолевых и гиперпластических изменениях в коре надпочечников, приводящих к развитию низкоренинового гиперальдостеронизма. Проанализированы степень тяжести и характер течения АГ. Показано, что в большинстве случаев развивается высокая стабильная АГ, наблюдается резистентность к антигипертензивной терапии. Обращено внимание на особенности течения АГ: варианты кризового повышения артериального давления, а также случаи умеренно повышенного и даже нормального уровня артериального давления. Рассмотрены возможные патогенетические механизмы, обуславливающие особенности течения АГ. С учетом результатов проведенных исследований, включая собственные данные, обосновывается важность анализа индивидуальных особенностей течения заболевания для выбора лечебной тактики и уменьшения риска недодиагностированных альдостером.

Ключевые слова: низкорениновый гиперальдостеронизм, резистентная артериальная гипертензия, гипертонические кризы, нормотония.

Для цитирования: Чихладзе Н.М. Характер течения артериальной гипертензии при низкорениновом гиперальдостеронизме. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 22–26. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190574

The nature of the course of arterial hypertension in low-renin hyperaldosteronism

[Review]

Novella M. Chikhladze[✉]

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

[✉]novella.cardio@mail.ru

For citation: Chikhladze N.M. The nature of the course of arterial hypertension in low-renin hyperaldosteronism. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 22–26. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190574

Abstract

The review examines the nature of the course of arterial hypertension (AH) in case of tumor and hyperplastic changes in the adrenal cortex, leading to the development of low-renin hyperaldosteronism. The severity and nature of the course of AH were analyzed, it was shown that in most cases high stable hypertension develops, and resistance to multidrug antihypertensive therapy is observed. Attention is drawn to the features of the course of AH: options for hypertensive crisis, as well as cases of a moderately elevated and even normal level of blood pressure. Possible pathogenetic mechanisms that determine the characteristics of the course of AH are considered. Based on the results of the studies, including our own data, the importance of analyzing the individual characteristics of the course of the disease in order to select preferable methods of treatment and reduce the risk of undiagnosed aldosteromas is substantiated.

Key words: low-renin hyperaldosteronism, resistant arterial hypertension, hypertensive crises, normotensive patients.

Среди вторичных форм артериальной гипертензии (АГ) особое место занимают эндокринные формы заболеваний, протекающие с гиперсекрецией альдостерона и супрессией ренин-ангиотензиновой системы, что сопровождается понижением активности ренина в плазме крови (АРП). На этом основании выделяют низкорениновые формы АГ, представляющие собой гетерогенную группу с различными изменениями в коре надпочечников, особенностями клинического течения и тактики лечения.

Основными низкорениновыми формами АГ на фоне гиперальдостеронизма (ГПА) являются следующие [1, 2]:

- 1) первичный ГПА (альдостерома или карцинома коры надпочечника);
- 2) идиопатический (псевдопервичный) ГПА (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);
- 3) первичная (односторонняя) гиперплазия коры надпочечника;
- 4) семейные формы ГПА: семейный ГПА 1-го типа (ГПА, корригируемый глюкокортикоидами), а также семейные формы ГПА 2–4-го типов;
- 5) альдостерома или карцинома вненадпочечниковой локализации.

Впервые форма АГ, обусловленная гиперсекрецией альдостерона аденомой коры надпочечника, описана J. Conn в 1955 г. под названием «первичный альдостеронизм», и в дальнейшем заболевание стало известно под именем описавшего его автора [3]. Ведущая роль в формировании синдрома Конна принадлежит альдостерону, который в больших количествах секретирует аденома коры надпочечников – альдостерома. Диаметр ее небольшой, чаще не более 1–2 см. Обычно это доброкачественная односторонняя опухоль, но описана и

двусторонняя локализация альдостером. Чаще альдостеромы выявляются у женщин в возрасте 30–40 лет. Хирургическое удаление альдостеромы в большинстве случаев приводит к нормализации артериального давления (АД) или значительному его снижению. В редких случаях причиной первичного ГПА может быть злокачественная опухоль – карцинома коры надпочечника, продуцирующая альдостерон (не более 1% случаев). Очень редко синдром первичного ГПА бывает связан с вненадпочечниковой локализацией опухоли.

У 30–50% больных с клиническими проявлениями синдрома Конна опухоли в коре надпочечников не обнаруживаются, выявляется диффузная или диффузно-узловатая гиперплазия коры надпочечников. Обычно поражены оба надпочечника. В отличие от синдрома Конна, обусловленного альдостеромой, у больных с двусторонней гиперплазией коры надпочечников даже тотальная адреналэктомия не приводит к желаемому гипотензивному эффекту. На этом основании, а также принимая во внимание возможное участие экстраадренальных трофических гуморальных факторов в механизме развития гиперпластических изменений в коре надпочечников, для этой группы больных предложено определение «идиопатический», или «псевдопервичный ГПА» [4]. Вместе с тем некоторые авторы объединяют опухолевые и неопухолевые формы под общим термином «первичный альдостеронизм», хотя первичность идиопатического альдостеронизма требует дальнейшего обоснования. Вопрос о клинической однородности этой группы больных требует дальнейшего изучения.

Среди неопухолевых форм ГПА выделяют также первичную гиперплазию коры надпочечника – преимущественно одностороннюю гиперплазию и гиперфункцию клубочковой зоны коры надпочечника, распространенность которой не превы-

шает 2–5% случаев среди всех форм низкоренинового ГПА [5, 6]. Заболевание чаще встречается у мужчин (в 80%) в среднем в возрасте 45 лет. Первичный генез данной патологии обосновывается ремиссией АГ и нормализацией продукции альдостерона после односторонней адреналэктомии.

В состав низкорениновых форм ГПА включают также генетически обусловленные формы заболевания.

В настоящее время выделяют следующие моногенные формы низкоренинового ГПА: семейные формы ГПА 1-го типа – ГПА, корригируемый глюкокортикоидами, и семейный ГПА 2–4-го типов, объединяющий в себе случаи опухолевых и неопухолевых поражений коры надпочечников [1].

Семейный ГПА 1-го типа, или ГПА, корригируемый глюкокортикоидами, – редко выявляемая неопухолевая форма ГПА, которая протекает с клинико-биохимическими проявлениями синдрома Конна. На сегодняшний день в мировой литературе описано только несколько семей с этой патологией, наследуемой по аутосомно-доминантному типу [7, 8]. При обследовании выявляются низкорениновый ГПА, избыточная продукция 18-гидрокортизола и 18-оксикортизола. Характерными особенностями заболевания являются нормализация АД, коррекция гиперальдостеронемии, а также гипокалиемии на фоне терапии глюкокортикоидами (обычно применяется дексаметазон). Установлено, что семейный ГПА 1-го типа обусловлен генетическим дефектом – присутствием химерного гена, который состоит из кодирующей области гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и регуляторной области гена 11 β -гидроксилазы (*CYP11B1*) и образуется в результате неравномерного кроссинговера между этими высокоомологичными генами. Химерный ген имеет альдостеронсинтазную активность, но регулируется адренокортикотропным гормоном вместо ангиотензина, что приводит к избыточной продукции альдостерона на фоне выявляемой у этих больных гиперплазии коры надпочечников. Терапевтическое воздействие дексаметазона определяется подавлением синтеза адренокортикотропного гормона.

В последнее десятилетие приводятся данные, свидетельствующие о более высокой, чем ранее предполагалось, распространенности низкоренинового ГПА: от 5 до 15% среди всех форм АГ [1, 9]. Однако судить об истинной распространенности отдельных форм этой гетерогенной патологии сложно, так как в большинстве случаев в публикациях приводятся данные о распространенности первичного ГПА, включая в это определение все формы заболевания, при этом нередко отсутствуют сведения о том, какие формы низкоренинового ГПА подлежали анализу.

Важность своевременной диагностики вторичной АГ, обусловленной низкорениновым ГПА, определяется возможностью выявления форм заболевания, подлежащих хирургической коррекции. К ним относят альдостеромы или карциномы коры надпочечника, а также первичную одностороннюю гиперплазию коры надпочечников. В этих случаях хирургическая коррекция способствует нормализации АД или значительному улучшению течения АГ.

Важно также дифференцировать формы ГПА, не подлежащие хирургическому лечению, но требующие проведения патогенетического лечения: идиопатический ГПА – включение в состав антигипертензивной терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов, семейную форму ГПА 1-го типа – коррекция АГ и гиперальдостеронемии глюкокортикоидами.

Основанием для целенаправленного диагностического поиска отдельных форм ГПА также являются данные, свидетельствующие о более высокой распространенности низкоренинового ГПА по сравнению с другими вторичными формами АГ эндокринного генеза. Кроме того, установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений при низкорениновых формах ГПА выше, чем при эссенциальной АГ [10].

Приведенные аргументы – необходимость дифференцированного подхода к диагностике низкорениновых форм ГПА, определяющего способ лечения, относительно высокая рас-

пространенность и риск сердечно-сосудистых осложнений – свидетельствуют о важности изучения различных аспектов данной проблемы.

При всех формах низкоренинового ГПА наблюдается схожая клиническая картина: АГ, гиперальдостеронемия, гипокалиемия (в части случаев) с характерными нейромышечными симптомами, супрессия АРП.

Предметом особого интереса остается изучение характера течения АГ при низкорениновых формах ГПА: степени тяжести АГ, резистентности к проводимой терапии, анализа особенностей клинического течения АГ.

АГ у большинства больных является постоянным симптомом. Гиперволемию в сочетании с задержкой натрия рассматривается как основной патогенетический механизм минералокортикоидной АГ. Автономная гиперпродукция альдостерона аденомой ведет к активной ретенции натрия и пассивной – воды, следствием чего являются гиперволемию и АГ, которая развивается, несмотря на механизм обратной связи по супрессии ренина и ангиотензина. Компенсаторно возникающий феномен «ускользания» от натриевой перегрузки (escape) проявляется в задержке почками меньшего количества натрия и ограничении гиперволемии, но АГ остается и стабилизируется. По мнению ряда исследователей, нет единого механизма, ответственного за феномен «ускользания» от натрийзадерживающего действия альдостерона, и следует учитывать возможное взаимодействие многочисленных факторов: повышение скорости клубочковой фильтрации, участие почечных простагландинов и кининов, супрессию ангиотензина II, роль натрийуретического гормона и снижение почечной адренергической активности с последующей почечной вазодилатацией и натрийурезом [11].

У большинства больных первичным и идиопатическим ГПА наблюдается тяжелая АГ [12–14].

В последние годы определены показания к диагностике низкоренинового ГПА, учитывающие степень тяжести АГ. К этим показаниям относят следующие критерии: АД > 150/100 мм рт. ст. – при повторном 3-разовом измерении АД в разные дни; АД > 140/90 мм рт. ст. – при резистентной к терапии АГ; АД < 140/90 мм рт. ст. – контролируемое течение при назначении 4 и более антигипертензивных препаратов [1].

Основанием для представленных критериев явились результаты ряда исследований по изучению распространенности низкоренинового ГПА в зависимости от степени тяжести АГ. Показано, что в большинстве случаев наблюдается умеренная и тяжелая АГ. Так, при обследовании более 600 больных АГ, проведенном в Чили, низкорениновый ГПА диагностирован в 6,1% случаев [13]. Продемонстрировано возрастание распространенности низкоренинового ГПА в зависимости от степени тяжести АГ. Установлено, что эти формы АГ преобладают при АГ 2 и 3-й степени тяжести: 8,02% – при АГ 2-й степени и 13,2% – при АГ 3-й степени, тогда как при АГ 1-й степени не превышают 2%. Следует отметить, что эти данные представлены в целом по группе низкоренинового ГПА, которая была неоднородной, включала небольшую группу больных с альдостеромой (9 из 37 лиц), и судить о различиях по степени тяжести АГ при отдельных формах ГПА не представляется возможным.

В опубликованном в 2017 г. исследовании, проведенном в Италии, проанализирована частота выявления клинических фенотипов низкоренинового ГПА в зависимости от степени тяжести АГ [14]. На протяжении 5 лет обследованы 1672 больных АГ, из них в 5,9% (n=91) случаев диагностированы низкорениновые формы ГПА на фоне альдостеромы или двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Частота встречаемости данной патологии в зависимости от степени АГ составила: 3,9% – при АГ 1-й степени, 9,7% – при 2-й и 11,8% – при 3-й. В этой группе прослежено нарастание частоты выявления альдостеромы по мере прогрессирования АГ: при АГ 1-й степени – 21%, 2-й степени – 30% и 3-й степени – 40%, что подтверждает представление о большей распространенности заболевания при более тяжелой АГ. Частота выявления идиопатического ГПА составила: 1,1% – при АГ 1-й степени, 2,1% – при 2-й и 3,1% – при 3-й. В этой группе частота выявления идиопатического ГПА была сопоставима с частотой выявления альдостеромы.

тического ГПА по сравнению с альдостеромами была выше и существенно не различалась: 68, 62,5, 60% соответственно 1–3-й степеням АГ.

По результатам другого исследования, проведенного в Центральной Европе (Чехии), распространенность низкоренинового ГПА среди 402 пациентов с умеренной и тяжелой АГ составила 77 (19%) случаев [15]. Частота встречаемости отдельных форм ГПА в этой группе (из числа 77 случаев) составила: идиопатический ГПА – 42%, альдостерома – 36%, односторонняя гиперплазия коры надпочечника – 7%, семейная форма ГПА 1-го типа – 2%. Данные по сопоставимости уровня АД при указанных формах ГПА авторами не приводятся.

По результатам проведенных нами исследований анализ степени тяжести АГ при различных формах ГПА позволил установить достоверно более высокие показатели АД и выраженности гиперальдостеронемии у больных с альдостеромой по сравнению с показателями у больных идиопатическим ГПА, а также с низкорениновой формой гипертонической болезни с нормальным уровнем альдостеронемии [16].

Для опухолевых и гиперпластических форм ГПА характерна не только тяжелая, но и *резистентная к терапии АГ*. В целом распространенность низкорениновых форм ГПА возрастает при резистентной к терапии АГ, что, по мнению ряда авторов, требует особого внимания, учитывая, что резистентное течение АГ может наблюдаться в 27% случаев [17]. Различные формы низкоренинового ГПА диагностируют в 17–23% случаев резистентного течения АГ [18].

Вместе с тем отмечено, что в целом у значительной части пациентов с резистентным течением АГ (в 67–75%) может иметь место низкорениновый статус, что послужило основанием для предположения о возможно еще более высокой распространенности низкоренинового ГПА [18].

Однако в этой связи важно учитывать роль многочисленных факторов, приводящих к супрессии активности ренина (медикаментозное влияние, солевая диета, возраст), поэтому во всех случаях, особенно при рефрактерном к терапии течении АГ, необходимы четкая верификация диагноза и обоснование связи низкоренинового статуса с гиперсекрецией альдостерона, обусловленной патологией надпочечников.

Проведены исследования, согласно которым распространенность отдельных форм низкоренинового ГПА при резистентной к терапии АГ не столь высока, как считалось ранее. Отмеченные, по данным ряда авторов, различия в распространенности заболевания могут быть обусловлены разными критериями, используемыми авторами для скрининга и диагностики отдельных форм ГПА. В этой связи интерес представляет исследование греческих авторов [19]. Ретроспективно за 20 лет у 1616 пациентов диагностирована истинная резистентная АГ, из них по критерию соотношения концентрации альдостерона и АРП группа низкоренинового ГПА составила 20,9% (1 из 5 пациентов с резистентной АГ). После проведения тестов с супрессией гиперсекреции альдостерона этот показатель уменьшился до 11,3% среди всех случаев резистентной АГ у 1 из 10 пациентов диагностирован первичный альдостеронизм (гистоморфологическую форму авторы не уточняют).

При анализе особенностей течения АГ при первичном ГПА важно отметить, что при опухолевых формах ГПА наблюдается не только стабильно повышенное АД (умеренное или тяжелое течение АГ), но возможен и *кризовый вариант течения АГ*. Так, анализ характера течения АГ у больных с хирургически верифицированными опухолевыми формами первичного ГПА позволил нам установить, что у части пациентов на фоне стабильной АГ наблюдались гипертонические кризы [20]. При сопоставлении случаев кризового течения АГ с особенностями морфологических изменений в мозговом слое надпочечников выявлено, что в 59% случаев альдостерома сочеталась с нерезко выраженной диффузной или очаговой гиперплазией клеточных элементов мозгового слоя надпочечников, выявлялись морфологические признаки повышения функциональной активности медуллярных клеток. С учетом

возможного вклада этих изменений в патогенез кризового повышения АД представляется обоснованным выделение особого клинико-морфологического варианта первичного ГПА с кризовым течением АГ.

Особый интерес представляет анализ характера особенностей течения АГ при генетически обусловленных семейных формах ГПА, в частности, при более изученной по сравнению с другими типами семейной формы ГПА 1-го типа, при которой применение глюкокортикоидов приводит к коррекции избыточной продукции альдостерона и нормализации АД. Для этой формы заболевания в основном характерно возникновение АГ в молодом возрасте (до 20 лет), тяжелое, рефрактерное к проводимой антигипертензивной терапии течение АГ [8, 21, 22]. В большинстве случаев тяжелое течение АГ осложняется геморрагическими инсультами. Вместе с тем описаны случаи клинического течения этой формы ГПА с умеренно повышенным и даже нормальным уровнем АД [21].

Примечательно, что при всех формах низкоренинового ГПА описаны редкие случаи, при которых АГ соответствовала 1-й степени тяжести и даже наблюдался нормальный уровень АД [13, 21, 23].

Нормотензивные варианты течения различных форм ГПА заслуживают особого обсуждения и обоснования целесообразности проведения диагностического поиска. В последние годы в литературе приводятся наблюдения, свидетельствующие о редких случаях первичного ГПА, обусловленного альдостеромой, при которых регистрировался нормальный уровень АД. Так, описано выявление альдостеромы у женщины 27 лет: заболевание протекало с гипокалиемией, гиперальдостеронемией, супрессией активности ренина. Диагноз альдостеромы подтвержден морфологически. После удаления альдостеромы гормональный профиль нормализовался, АД оставалось в пределах нормального уровня как до, так и после хирургического лечения [24]. Описаны также случаи выявления альдостеромы при нормотонии и нормокалиемии [23].

Частота выявления различных морфологических форм низкоренинового ГПА, протекающего с нормальным уровнем АД, невелика: по данным на 2014 г. описано не более 30 случаев [24, 25]. Вместе с тем высказывают предположение о возможно более высокой распространенности нормотонии при рассматриваемых формах заболевания, учитывая, что при нормальном уровне АД и отсутствии гипокалиемии скрининг для выявления субклинических вариантов течения низкоренинового ГПА не проводился [25]. Интерес представляет исследование, проведенное во Франции, в котором сопоставлены случаи с гистологически верифицированным диагнозом альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников у пациентов с низкорениновым ГПА при нормальном и повышенном АД [26]. По уровню альдостеронемии и супрессии АРП различия между группами отсутствовали. Показаниями для скрининга на предмет выявления первичного ГПА у пациентов с нормальным АД были следующие критерии: наличие гипокалиемии, а также диагностированная инциденталомия (в 3 случаях). По данным суточного мониторирования АД (n=9) определялись его нормальные показатели, сохранялся нормальный суточный ритм АД. После адреналэктомии концентрация альдостерона и АРП нормализовалась, гипокалиемия не наблюдалась.

Среди возможных причин развития нормотонии при низкорениновых формах ГПА рассматривают влияние различных факторов [23, 25]. Высказывается предположение об «относительной» АГ, индуцируемой гиперсекрецией альдостерона: после хирургического удаления альдостеромы у пациентов с исходно нормальным уровнем АД наблюдалось дальнейшее его снижение [23, 27]. Другое объяснение: нормотония наблюдалась на фоне «субклинического ГПА», что связано, по мнению авторов, с ранней фазой заболевания, в дальнейшем течение заболевания могло приводить к развитию АГ [25].

Рассматривают также возможное влияние эстрогенов, способных модулировать гормональные системы, регулирующие



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

23-25 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU

АД (ренин-ангиотензиновая система, предсердный натрий-уретический пептид), оказывать вазодилатирующее действие на периферические артерии, что приводит к нормализации АД. При этом отмечено, что в большинстве случаев нормотензивный вариант течения заболевания наблюдается у женщин [26, 29]. Среди возможных причин развития нормотонии при низкорениновом ГПА рассматривают также низкую активность вазоконстрикторных систем и высокую активность вазодилататоров – высокую секрецию простагландинов E, калликреинов, оксида азота или повышенную чувствительность к этим субстанциям [29]. Учитывают также возможную связь нормотонии с влиянием диеты с резким ограничением натрия [23, 25, 29].

Для определения патогенетических механизмов формирования нормотензивных вариантов течения низкорениновых форм ГПА необходимы дальнейшие исследования. Целесообразно в таких случаях длительное наблюдение за динамикой АД, предполагая возможность постепенного развития АГ.

Учитывая неблагоприятные эффекты гиперальдостеронемии по влиянию на органы-мишени, некоторые авторы предлагают расширить показания для скрининга на предмет выявления низкорениновых форм ГПА у категории лиц предполагаемого высокого риска: при наличии нормотонии в сочетании с гипокалиемией и/или с инсидентальной; в случаях, ко-

гда нормотония сочетается с пограничным уровнем повышения АД, а также при нормотонии, которая в анамнезе сопровождалась спонтанной гипотонией и в дальнейшем АД повышалось, но оставалось в пределах нормальных значений [25].

Как следует из изложенного, в изучении проблемы нормотензивных вариантов течения низкоренинового ГПА остается много нерешенных вопросов, требующих дальнейшего исследования.

Исследования характера течения АГ при различных формах низкоренинового ГПА позволяют заключить, что в большинстве случаев наблюдается высокая стабильная АГ. Вместе с тем важно учитывать возможность кризового течения заболевания, а также случаи с умеренно повышенным и даже нормальным уровнем АД.

Анализ индивидуальных особенностей течения заболевания, характера течения АГ у этой категории пациентов способствует целенаправленному диагностическому поиску, уменьшению риска недиагностированных альдостером, выбору обоснованной лечебной тактики.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1889–916.
- Чихладзе Н.М. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии. Диагностика и лечение. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М.: МИА, 2018. [Chikhladze N.M. Symptomatic (secondary) arterial hypertension. Diagnosis and treatment. Biblioteka FGBU "NMITs kardiologii" Minzdrava Rossii. Moscow: MIA, 2018 (in Russian).]
- Conn JW. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3–17.
- Baer L, Sommers SC, Krakoff LR et al. Pseudoprimary aldosteronism: an entity distinct from true primary aldosteronism. *Circ Res* 1970; 27 (Suppl. 1): 203–20.
- Pignatelli D, Falcao H, Coimara-Pixoto A, Cruz F. Unilateral adrenal hyperplasia. *South Med J* 1994; 87: 664–7.
- Omura M, Sasano H, Fujiwara T et al. Unique Cases of Unilateral Hyperaldosteronemia Due to Multiple Adrenocortical Micronodules, Which Can Only be Detected by Selective Adrenal Venous Sampling. *Metabolism* 2002; 51 (3): 350–5.
- Stowasser M, Gartside MG, Gordon RD. A PCR-based method of screening individuals of all ages, from neonates to the elderly, for familial hyperaldosteronism type I. *Aust NZJ* 1997; 27: 685–90.
- Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2018; 9: 115–22. [Chikhladze N.M., Favorova O.O., Chazova I.E. Semeynaia forma giper'al'dosteronizma I tipa: klinicheskoe nabludeniye i obzor literatury. *Therapeutic Archive*. 2018; 9: 115–22 (in Russian).]
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 607–18.
- Ruilope LM. Aldosterone, Hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2008; 52: 207.
- Knoz FG, Burnett JC, Kohan DE et al. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Intern* 1980; 17: 263–76.
- Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1984. [Shkhvatsabaia I.K., Chikhladze N.M. Hyperaldosteronism and arterial hypertension. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian).]
- Mosso L, Carvajal C, González A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1811–20.
- Strauch B, Zelinka T, Hampf M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349–52.
- Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5 (2): 15–9. [Samedova Kh.F., Chikhladze N.M., Blinova E.V. et al. Otsenka funktsional'nogo sostoianiia miokarda u bol'nykh arterial'noi gipertoniei na fone giper'al'dosteronizma s ispol'zovaniem ortogonal'noi elektrokardiografii. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (2): 15–9 (in Russian).]
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al; for the ALLHAT Collaborative Research Group: Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings. The Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
- Calhoun DA. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (5): 1039–45.
- Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371 (9628): 1921–6.
- Чихладзе Н.М., Бронштейн М.Э., Казеев К.Н., Арабидзе Г.Г. Кризовое течение артериальной гипертензии у больных с первичным гиперальдостеронизмом. *Кардиология*. 1989; 11: 95–9. [Chikhladze N.M., Bronshtein M.E., Kazeev K.N., Arabidze G.G. Krizovoe techeniye arterial'noi gipertonii u bol'nykh s pervichnym giper'al'dosteronizmom. *Kardiologiya*. 1989; 11: 95–9 (in Russian).]
- Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR et al. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (6): 2160–6.
- Mulatero P, Tizzani D, Viola A et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in Torino-GENetic forms). *Hypertension* 2011; 58 (5): 797–803.
- Ito Y, Takeda R, Karashima S et al. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2011; 34: 98–102.
- Moradi S, Shafiepour M, Amirbaigloo A. A woman with normotensive primary hyperaldosteronism. *Acta Medica Iranica* 2016; 54 (2): 156–8.
- Ito Y, Takeda R, Takeda Y. Subclinical primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 485–95.
- Médeau V, Moreau F, Trinquart L et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol* 2008; 69 (1): 20–8.
- Vantuyghem M-C, Ronci N, Provost F et al. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 279–85.
- Nishimiya T, Kikuchi K, Oimatsu H et al. A case of normotensive primary aldosteronism – comparison with 13 previously experienced cases with hypertension. *Endocrinol Jpn* 1984; 31 (2): 159–64.
- Rossi GP. Does primary aldosteronism exist in normotensive and mildly hypertensive patients, and should we look for it? *Hypertens Res* 2011; 34: 43–6.

Информация об авторе / Information about the author

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: novella.cardio@mail.ru

Novella M. Chikhladze – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: novella.cardio@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2019