

Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике

Молашенко Н.В.*, Трошина Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – Президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие низкорениновой артериальной гипертензии (АГ). Первичный идиопатический гиперальдостеронизм (ПИГА) – один из вариантов в структуре синдрома ПГА. Частота ПИГА составляет, по различным оценкам, от 20 до 55% больных ПГА. Морфологическим субстратом ПИГА является двусторонняя мелко- или крупноузловая гиперплазия надпочечников. В статье представлены современные данные о патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного идиопатического гиперальдостеронизма. *Ключевые слова:* гиперальдостеронизм, альдостерон, ренин, спиронолактон, эплеренон.

Primary idiopathic hyperaldosteronism in clinical practice

Molashenko N.V.*, Troshina E.A.

Resume. Primary hyperaldosteronism (PHA) is a clinical syndrome that develops as a result of excess production of aldosterone by adrenal glomerular zone, where aldosterone secretion is completely or partially autonomous in relation to the renin-angiotensin system. This factor leads to the development low renin arterial hypertension (AH). Primary idiopathic hyperaldosteronism is one of the forms of PHA. The prevalence of this form is variously estimated from 20 to 55% of patients with PHA. Morphological substrate primary idiopathic hyperaldosteronism is a bilateral micro- or macronodular adrenal hyperplasia. This article summarizes the contemporary view of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Keywords:* hyperaldosteronism, aldosterone, renin, spironolactone, eplerenone.

*Автор для переписки/Correspondence author – molashenko@mail.ru

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие низкорениновой артериальной гипертензии (АГ). К ПГА относятся альдостерон-продуцирующая аденома (АПА), первичный идиопатический гиперальдостеронизм (ПИГА), обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников, односторонняя гиперплазия надпочечника, альдостерон-продуцирующая карцинома, глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, эктопированная опухолевая продукция альдостерона.

Существует классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные формы: большинство АПА, альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм; ангиотензин II-чувствительные формы – ИГА и редкие случаи АПА.

В данном обзоре речь пойдет об одной из форм ПГА – идиопатическом гиперальдостеронизме.

Частота ПИГА составляет, по различным оценкам, от 20 до 55% больных ПГА. Морфологическим субстратом ПИГА является двусторонняя мелко- или крупноузловая гиперплазия надпочечников [2].

Патофизиология ПИГА остается до конца не выясненной. Известно, что секреция альдостерона регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и частично зависит от адренокортикотропного гормона (АКТГ). Одной из причин развития ПИГА считают нарушение циркуляции веществ, стимулирующих секрецию альдостерона в надпочечниках, таких как гликопротеиновый альдостерон-стимулирующий фактор, а также повышение синтеза гормона вследствие усиления экспрессии матричной РНК CYP11B2 и альдостеронсинтазы [33]. В работе D.A. Calhoun и соавт. было показано, что в адипоцитах также могут синтезироваться альдостерон-стимулирующие факторы [14]. Известно, что в жировой ткани вырабатывается ряд белков, принадлежащих к семейству C1q/TNF (tumor necrosis factor) [40]. Белок CTRP-1 (*Complement-C1q TNF-related protein 1*), вырабатываемый жировой

тканью тучных крыс Цукера, относящийся к семейству STRP белков, может функционировать как альдостерон-стимулирующий фактор [26]. Возможной причиной развития ПИГА является генетически обусловленная повышенная чувствительность клеток клубочковой зоны коркового вещества надпочечников к физиологическим концентрациям АТ II [34]. Имеющиеся в литературе данные об участии в синтезе и секреции альдостерона адренкортикотропного гормона (АКТГ), ангиотензина II, предсердного натрийуретического пептида (ПНП), дофамина, серотонина, вазопрессина позволяют предположить, что гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников и гиперсекреция альдостерона могут находиться под контролем гипоталамических структур [4, 31].

В ряде зарубежных исследований при определении уровней β -эндорфинов плазмы у пациентов с ПИГА, АПА, эссенциальной гипертензией и здоровых людей получены данные о повышении данных веществ у пациентов с ПИГА [20]. Была сформулирована гипотеза о том, что избыточная продукция β -эндорфинов или пептидов, производных проопиомеланокортина, может функционировать как секретарог альдостерона при ПИГА.

Таким образом, на сегодняшний день обсуждаются две основные причины возникновения ПИГА: 1) нарушенная регуляция со стороны гипоталамических структур, приводящая к повышению синтеза альдостерона в надпочечниках; 2) автономная секреция альдостерона обоими надпочечниками.

Патогенез некоторых клинических проявлений действия альдостерона

1. Патология сердечно-сосудистой системы.

Основные эффекты альдостерона – увеличение экскреции калия и ионов водорода с мочой, увеличение реабсорбции натрия и его содержания в организме, задержка жидкости, повышение тонуса артериол, повышение артериального давления.

Однако в настоящее время роль альдостерона в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы рассматривается гораздо шире. По данным K.Weber, альдостерон влияет на увеличение синтеза коллагена I и III типов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, нарушение функции эндотелия, вазоконстрикцию, дисфункцию барорецепторов, угнетение фибринолитической активности крови, блокаду парасимпатической нервной системы, симпатическую активацию и развитие фиброза в миокарде и сосудистой стенке [36].

При аутопсии левых желудочков у пациентов с АГ и диастолической дисфункцией в анамнезе выявлено повышение числа фибриллярного коллагена в коронарных сосудах, обнаружены выраженные структурные изменения компонентов внеклеточного матрикса левого желудочка [15]. В последующих исследованиях было подтверждено, что увеличение экспрессии м-РНК коллагена I и III типов предшествует развитию фиброза миокарда. В исследовании C.G. Brilla и соавт. было показано, что развитию гипертрофии кардиомиоцитов способствуют гемодинамические факторы, а развитию фиброза – гормональные [11–13].

Прогрессирование повреждения коронарных сосудов в сердце и развитие повреждения почек было обнаружено на фоне введения альдостерона экспериментальным крысам в исследовании Y. Sun и соавт. [16]. Авторы выявили признаки оксидативного стресса, инфильтрацию моноцитами, макрофагами и лимфоцитами периваскулярного пространства коронарных артерий в правом и левом желудочках сердца. Однако, эти клеточные и молекулярные реакции предупреждались при одновременном лечении антиоксидантами и спиринолактоном.

В исследовании C.V.Stehr и соавт. на основании оценки уровней альдостерона, активности ренина плазмы, малонового диальдегида (МДА), ксантиноксидазы, металлопротеиназы-9, сверхчувствительного С-реактивного белка и аминок-терминальных пропептидаз проколлагена (АТПП) типа I и типа III было выявлено повышение показателей оксидативного стресса, субклинического воспаления и маркеров миокардиального фиброза у пациентов с ПГА [32]. На фоне лечения больных ПГА снижаются уровни МДА и АТПП. По мнению авторов, это отражает влияние именно альдостерона, возможно, опосредованно через минералокортикоидные рецепторы, и, в меньшей степени, эндотелиального оксидативного стресса на развитие миокардиального фиброза.

В последние годы особый интерес к альдостерону связан именно с его ролью в стимуляции развития фиброза в сердце и сосудистой стенке сосудов и прогрессировании СН. Увеличение содержания коллагена в тканях и фиброз при СН являются критическими факторами в ремоделировании сердца [37].

2. Метаболические нарушения.

Получены данные о том, что метаболические нарушения, включающие в себя ожирение, дислипидемию, АГ, нарушения метаболизма глюкозы, чаще встречаются при первичном гиперальдостеронизме, чем при АГ. В исследованиях F.Fallo и соавт. было показано, что нарушение метаболизма глюкозы у пациентов с ПГА обусловлено инсулинорезистентностью и/или гипокалиемией. Повышение уровня альдостерона приводит к гипергликемии, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ), снижению чувствительности рецепторов инсулина [21, 23].

В исследовании R.Urbaneit и соавт. был оценен эффект высокого уровня альдостерона на чувствительность инсулина в жировой ткани человека. Было показано, что альдостерон снижает усвоение глюкозы адипоцитами только в фармакологических концентрациях (более 10 мкмоль) посредством активации глюкокортикоидных рецепторов [35].

В исследовании G.Iacobellis и соавт. были оценены уровни циркулирующего резистина, лептина, адипонектина, эхографические параметры левого желудочка (ЛЖ) и распространенность метаболического синдрома у пациентов с ПГА [25]. Концентрация резистина плазмы, масса ЛЖ и левого предсердия были значительно больше у пациентов с ПГА. Данные представленного исследования позволяют предположить, что повышение уровня альдостерона связано с повышением уровня циркулирующего ре-

зистина и кардиальными морфологическими изменениями, независимо от наличия метаболического синдрома.

Альдостерон усугубляет инсулинорезистентность периферических тканей путем активации окислительного стресса, снижения аффинности инсулиновых рецепторов, подавления активности транспортеров глюкозы. Блокирование минералокортикоидных рецепторов (МКР) улучшает секрецию инсулина поджелудочной железой, а также эндотелий-зависимое расширение сосудов, и снижает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [19, 28, 35].

3. Развитие внутричерепной гипертензии (ВЧГ).

Одним из менее известных эффектов альдостерона является его действие на сосудистое сплетение в боковых желудочках мозга. Сосудистое сплетение содержит участки с высоким сродством к альдостерону, спиронолактону и оуабаину, эндогенным веществам, подобным наперстянке, выделяемым гипоталамусом. Продукция ликвора сосудистым сплетением регулируется действием альдостерона и оуабаина через специфические рецепторы. Уровень альдостерона в спинномозговой жидкости пациентов зависел от его содержания в крови. В исследованиях на животных моделях было показано, что увеличение значений АД сопровождается повышением уровня натрия и снижением уровня калия в спинномозговой жидкости. Системный гипертонический ответ на повышение уровня внутричерепноventрикулярного альдостерона может быть опосредован увеличением числа натриевых каналцев в клетках головного мозга и освобождением оуабаин-подобных соединений. Оуабаин-эндогенный ингибитор Na-K-АТФазы приводит к системной гипертензии, увеличивая внутриклеточные запасы кальция, способствующие увеличению сосудистого тонуса. Таким образом, центральное действие альдостерона включает его влияние на формирование цереброспинальной жидкости и увеличение активности симпатической нервной системы [17].

Еще в 1955 г. J. Folly впервые предположил, что дисбаланс электролитов с нарушением водно-солевого обмена при ВЧГ может быть связан с гормональными нарушениями.

По мнению К.Т. Weber и соавт., при ПГА создается порочный круг: медленно происходит нарушение регуляции водно-солевого баланса со стороны гипоталамических структур, развивается гиперплазия надпочечников, увеличивается секреция альдостерона с подавлением ренина; затем альдостерон, попадая в различные области мозга, начинает оказывать минералокортикоидное воздействие на объем и состав цереброспинальной жидкости [38].

Авторы предполагают, что альдостерон является одним из патогенетических факторов возникновения ВЧГ и что наличие ВЧГ совместно с системной гипертензией должно увеличивать вероятность наличия ПГА у пациента. Необходимы дальнейшие исследования, которые включают измерение уровня альдостерона цереброспинальной жидкости и электролитов у пациентов с ВЧГ, с целью изучения связи между ВЧГ и ПГА, в частности, изучение роли антагониста рецепторов

альдостерона в качестве потенциального терапевтического средства для лечения ВЧГ [38].

Клиническая картина ПИГА

Клиническую картину ПИГА, как и других форм ПГА, составляют следующие основные синдромы – сердечно-сосудистый, нейромышечный, почечный, метаболический, в ряде случаев – ВЧГ.

К сердечно-сосудистому синдрому относится АГ и ее проявления – головные боли, головокружения, кардиалгии и, возможно, нарушения ритма сердца [3]. Течение АГ различно – от злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии, до мягкой, поддающейся коррекции гипотензивными препаратами.

Особенности клинической картины ПИГА заключаются в том, что в начале заболевания она может быть малосимптомной, за исключением наличия АГ. Через некоторое время, иногда спустя многие годы, появляются симптомы, обусловленные длительной АГ, и затем, при развитии гипокалиемии, симптоматика усугубляется.

Проявлениями почечного синдрома являются полиурия, полидипсия и никтурия, характерна также щелочная реакция мочи.

К нейромышечному синдрому относится мышечная слабость, парестезии, судороги. Данные проявления обусловлены наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Однако в настоящее время гипокалиемия не является обязательным признаком ПГА, и у большого количества пациентов может отсутствовать.

У пациентов с ПГА, в том числе с ПИГА, более выражена гипертрофия левого желудочка и выше частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с АГ и аналогичными уровнями артериального давления [32].

Известно, что при ПГА нарушена диастолическая функция миокарда, что приводит к повышению конечного диастолического АД и дилатации ЛП. В исследовании K.Gaddam и соавт. выявлено быстрое развитие гипертрофии левого желудочка, увеличение конечного диастолического объема левого и правого желудочков, увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида и внутрисердечная перегрузка объемом у пациентов с резистентной гипертензией и гиперальдостеронизмом [18].

В исследовании F.Fallo и соавт. были оценены распространенность и характеристики метаболического синдрома у лиц с ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной гипертензией [22]. Уровни глюкозы в крови и САД, распространенность метаболического синдрома были выше при ПГА, чем при гипертонической болезни (ГБ).

В последнее время обсуждается вопрос о сочетании ПГА, в том числе и ПИГА, и ВЧГ [5]. К.Т. Weber и соавт. описали два случая ВЧГ у пациентов с ПГА. У пациенток с анамнезом легкой и умеренной АГ, рецидивирующей гипокалиемии и головных болей ВЧГ была обнаружена в 51 и 45 лет [38]. Это первый отчет в английской медицинской литературе, описывающий связь между ВЧГ и ПГА. В исследовании N. Chitalia и соавт. также были описаны случаи ВЧГ на фоне

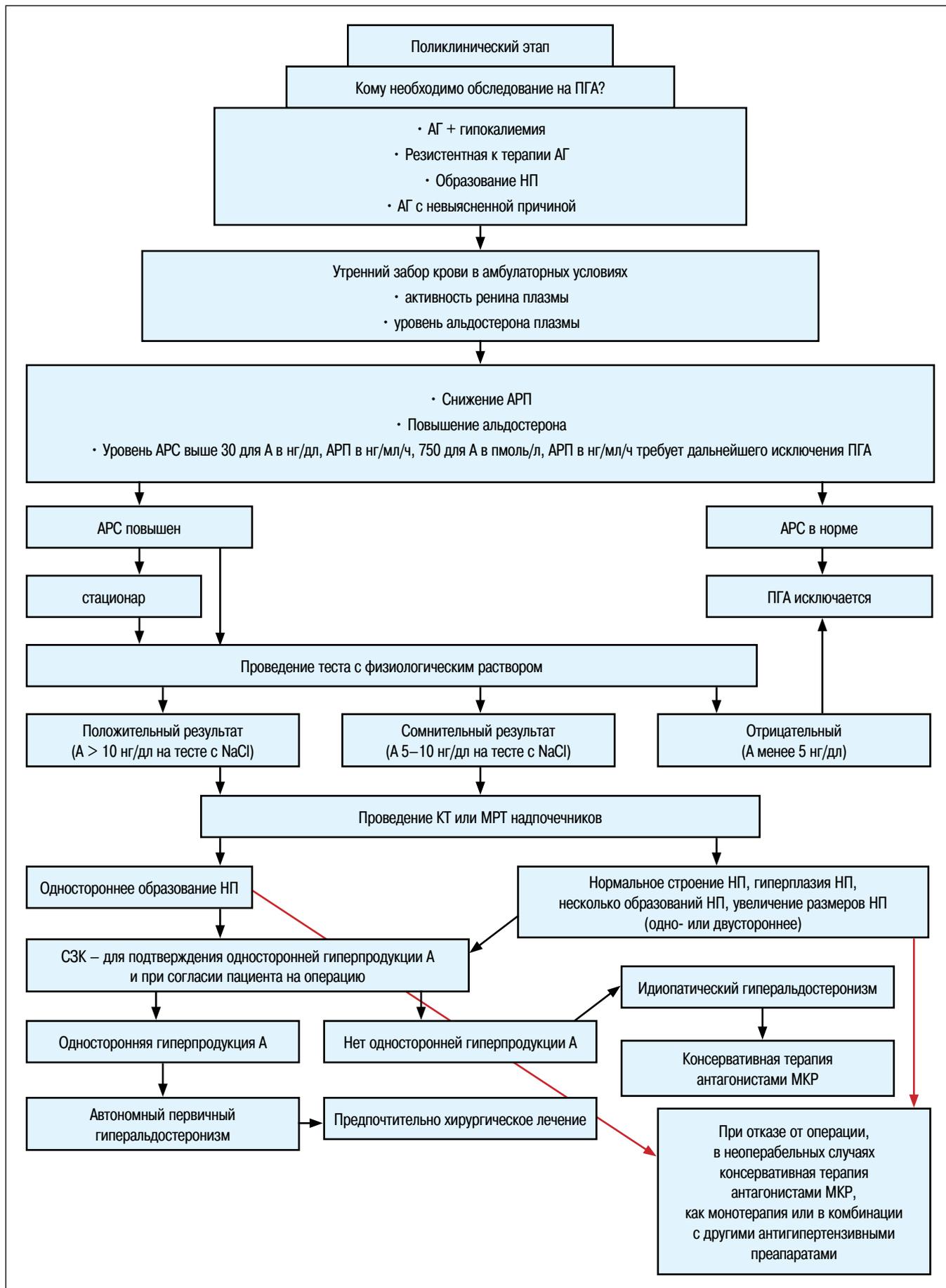


Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов с артериальной гипертензией для исключения первичного гиперальдостеронизма (с дополнениями) [42].

ПГА – первичный гиперальдостеронизм, АГ – артериальная гипертензия, НП – надпочечники, АРП – активность ренина плазмы, А – альдостерон, А/АРП – отношение альдостерон/активность ренина плазмы, СЗК – селективный забор крови из вен надпочечников, коэффициент перевода А в нг/дл в пмоль/л – 27,74

Таблица 1

Тесты, используемые для подтверждения первичного гиперальдостеронизма [1, 24]		
Тест	Методика проведения	Интерпретация результатов
С 0,9% раствором NaCl	4-часовая внутривенная инфузия 2 л 0,9% NaCl	ПГА маловероятен при постинфузионной концентрации альдостерона (КА) менее 5 нг/дл и высоковероятен при КА более 10 нг/дл
С натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия (не менее 5 г в день) в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль, высоковероятен при суточной экскреции альдостерона более 12 мг
Супрессивный тест с флудрокортизоном	Флудрокортизон 0,1 мг перорально каждые 6 ч в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов КСI каждые 6 ч под контролем К ⁺ 4 раза в день (целевой уровень около 4,0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день	КА на 4-й день более 6 нг/дл подтверждает ПГА, при АРП менее 1 нг/мл/ч и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7.00 утра (кровь на кортизол определяют в 7 и 10 ч утра)
С каптоприлом	Пациенты получают 25–50 мг каптоприла перорально не ранее чем через час после утреннего подъема	Каптоприл снижает КА более чем на 30% исходного. При ПГА КА сохраняется повышенной при низкой АРП. При ПИГА может отмечаться некоторое снижение КА

ПГА [17]. У пациентов с ПГА отмечались жалобы на головные боли, повышение АД 160/90 мм рт. ст., снижение остроты зрения на обоих глазах с двусторонним отеком диска зрительного нерва, больше слева. Спинномозговая пункция показала высокое давление спинномозговой жидкости.

Не исключено, что по мере накопления клинического опыта в алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с ВЧГ могут быть включены тесты, направленные на выявление ПГА как причины ее возникновения.

Диагностика ПИГА

Диагностика ПИГА проводится поэтапно (рис. 1) [42].

На первом этапе проводят определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Уровень АРС выше 30 для альдостерона в нг/дл, активность ренина плазмы (АРП) в нг/мл/ч, 750 для альдостерона в пмоль/л, АРП в нг/мл/ч требует проведения подтверждающих тестов, предпочтительным является проведение теста с физиологическим раствором (табл. 1) [1, 24].

После лабораторного подтверждения ПГА проводится межнзологическая диагностика синдрома. При проведении КТ, в случае ПИГА, надпочечники могут выглядеть как неизменными, так и с узловыми образованиями. Наиболее точным методом дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА и выявления односторонней гиперсекреции альдостерона является селективный забор венозной крови из надпочечниковых вен. Необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА и согласием пациента на оперативное лечение [9, 6].

Лечение ПИГА

При ПИГА показано консервативное лечение. Доказано, что хирургическое удаление одного из гиперплазированных надпочечников не приводит к исчезновению АГ при ПИГА.

Препаратом выбора для лечения ПИГА является спиронолактон. Спиринолактон – калийсберегающий диуретик, действие которого при ПИГА обусловлено антагонизмом с альдостероном. Благодаря блокаде МКР, расположенных на эндотелиоцитах и кардиомиоцитах, препарат препятствует развитию фиброза миокарда, возникающего под действием избыточного уровня альдостерона [10, 13]. Назначается спиронолак-

тон (верошпирон) в дозах от 50–100 до 400 мг в сутки (средняя доза 150–200 мг) [7, 8]. Дозу препарата можно увеличить до 400 мг в сутки до достижения нормокалиемии без дополнительного приема пролонгированных препаратов хлорида калия [7, 8]. Побочные эффекты спиронолактона включают гинекомастию у мужчин, мышечные спазмы, снижение либидо, эректильную дисфункцию и нарушения менструального цикла у женщин [42].

По данным K.Gaddam и соавт., лечение спиронолактоном приводило к существенному уменьшению САД, конечных диастолических объемов правого и левого желудочка, объема ЛП, массы ЛЖ, натрий-уретического пептида через 3 и 6 месяцев повторного обследования пациентов с высоким уровнем альдостерона, тогда как у пациентов с нормальным уровнем альдостерона спиронолактон снижал АД и массу ЛЖ без изменений желудочкового и предсердного объема или уровня натрийуретического пептида [18]. У пациентов с высоким уровнем альдостерона блокада МКР вызывает заметный мочегонный эффект по сравнению с большим сосудорасширяющим эффектом у пациентов с нормальным уровнем альдостерона.

Эплеренон является новым антагонистом МКР. Главным отличием данного препарата от спиронолактона является его большая селективность по отношению к блокаде стероидных рецепторов [19]. По сравнению со спиронолактоном сродство эплеренона к андрогеновым рецепторам составляет 0–1%, а к эстрогеновым рецепторам лишь 1%. Период полувыведения более короткий, чем у спиронолактона, поэтому для достижения оптимального эффекта препарат назначается 2 раза в день. Клинические исследования по сравнительной оценке эффективности спиронолактона и эплеренона в лечении ПГА не проводились. По данным некоторых исследований, эплеренон в дозе 50–200 мг в сутки был так же эффективен, как спиронолактон в дозе 50–400 мг в сутки у пациентов с ПИГА [27]. При терапии ПГА рекомендовано назначать лечение с дозы 25 мг 2 раза в сутки с последующим подбором дозы препарата по уровню калия и АД. Максимально эффективная доза эплеренона составляет 100 мг в сутки. Противопоказаниями для приема препарата являются гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л), ХПН, СД с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии, одновременный прием ингибиторов СУРЗА4 (кетоконазол, итраконазол) или калийсберегающих диуретиков.

Известно, что пациенты с ПИГА менее чувствительны к монотерапии АМКР, чем пациенты с АПА. У пациентов с ПИГА причиной резистентной АГ является гиперволемиа, в связи с чем оправдано назначение небольших доз тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид в дозе 12,5–25 мг в сутки) под контролем калия крови [41].

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин) снижают секрецию альдостерона, блокируя поступление кальция внутрь клеток.

В лечении ПИГА также применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), в связи с тем, что при этой нозологической форме ПГА у пациентов сохранена чувствительность к ангиотензину II.

При ПГА отмечается повышенная экспрессия альдостеронсинтетазы [30], поэтому применение ее ингибиторов является перспективным направлением в лекарственной терапии ПГА, в том числе и ПИГА [29].

При использовании пожизненной лекарственной терапии в ряде случаев развиваются побочные эффекты от приема антигипертензивных препаратов, которые могут доставлять физический дискомфорт и снижать качество жизни пациентов. Решение о выборе препаратов должно приниматься коллегиально эндокринологами и кардиологами индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература

1. Бельцевич Д.Г. (перевод). Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации. Эндокринная хирургия 2008;2(3):6–10.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 685 с.
3. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. М.: Медицина, 2000.
4. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. Пер. с англ. СПб.-М.: «Невский Диалект» – «Издательство БИНОМ», 2001:115–118.
5. Левитская З.И., Вабищевич А.А., Перистая Е.В. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической перспективе. Лечащий врач 2006;2:18–19.
6. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. Клиническая медицина 2009;5:15–20.
7. Фадеев В.Ф., Бельцевич Д.Г., Роголь Е.Ю., Молашенко Н.В., Мельниченко Г.А. Лечение гиперальдостеронизма. Проблемы эндокринологии 2010;3:42–44.
8. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Симптоматические артериальные гипертензии. Диагностика и лечение. М.: Медицина, 2005.
9. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. J Clin. Endocrinol. Metab 2008;93:3266–3281.
10. Brilla C., Matsubara L., Weber K. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. J Mol. Cell. Cardiol 1993;25:563–575.
11. Brilla C.G. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. Herz 2000;25:299–306.
12. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. American Heart Association. Circulation Research 1991;69:107–115.
13. Brilla C.G., Pick R., Tan L.B., Janicki J.S., Weber K.T. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. Circ. Res 1990;67:1355–1364.
14. Calhoun D.A., Sharma K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk. Cardiol Clin 2010 Aug;28(3):517–27.
15. Chapman D., Weber K.T., Eghbali M. Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overloaded rat myocardium. Circ. Res 1990; 67:787–794.
16. Chhokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K., Ahokas R.A., Myers L.K., Xing Z., Smith R.A., Gerling I.C., Weber K.T. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol 2004 Nov;287(5):H2023–6.
17. Chitalia N., Weeg N., Antonios T.F.T. Aldosterone-producing adrenal adenoma and idiopathic intracranial hypertension – a pathogenetic link for aldosterone? QJM 2010;103:699–702.
18. Gaddam K., Corros C., Pimenta E. et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. Hypertension 2010 May;55(5):1137–42. Epub. 2010, Mar 29.
19. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. Mol. Cel. Endocrinol 2004;217:27–31.
20. Griffing G.T., McIntosh T., Berelovitz B., Hudson M., Salzman R., Manson J.A., Melby J.C. Plasma beta-endorphin levels in primary aldosteronism. J Clin. Endocrinol. Metab 1985 Feb;60(2):315–9.
21. Fallo F., Della Mea P., Sonino N. et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. American Journal of Hypertension 2007;20(8):855–861.
22. Fallo F., Federspil G., Veglio F., Mulatero P. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. Curr Diab Rep 2008 Feb;8(1):42–7.
23. Fallo F., Veglio F., Bertello C. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. J Clin. Endocrin. Metabol 2006;91(2):454–459.
24. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F. Jr., Montori V.M., Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol. Metab 2008 Sep;93(9):3266–81.
25. Iacobellis G., Petramala L., Costeta D. et al. Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. J Clin. Endocrinol. Metab 2010 May;95(5):2391–8. Epub 2010 Mar 1.
26. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. FASEB Journal 2008;22:1502–1511.
27. Karagiannis A., Tziomalos K., Papageorgiou A., Kakafika A.I., Pagourelis E.D., Anagnostis P., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. Expert Opin. Pharmacother 2008 Mar;9(4):509–15.
28. Lastra-Lastra G., Sowers J.R., Restrepo-Eraza C. et al. Role of Aldosterone and angiotensin II in Insulin Resistance: An Update. Clin. Endocrinol 2009;71:1–6.
29. Menard J., Gonzalez M.F., Guyene T.T., Bissery A. Investigation of aldosterone-synthase inhibition in rats. J Hypertens 2006;24:1147–1155.
30. Mulatero P., Morello F., Veglio F. Genetics of primary aldosteronism. J Hypertens 2004;22:663–670.
31. Perraudin V., Delarue C., Lefebvre H., Do Rego J.L., Vaudry H., Kuhn J.M. Evidence for a role of vasopressin in the control of aldosterone secretion in primary aldosteronism: in vitro and in vivo studies. J Clin. Endocrinol. Metab 2006 Apr;91(4):1566–72. Epub 2006 Jan 31.
32. Stehr C.B., Mellado R, Ocaranza MP, et al. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. J Hypertens 2010 Oct;28(10):2120–6.
33. Takeda Y., Furukawa K., Inaba S. et al. Genetic Analysis of Aldosterone Synthase in Patients with Idiopathic Hyperaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(5):1633–1637.
34. Tian Y., Baila T., Baukal A.J. et al. Growth responses to angiotensin II in bovine adrenal glomerulosa cells. Am J Physiol (Endocrinol) 1995;268:135–144.
35. Urbanet R., Pilon C., Calcagno A. et al. Analysis of insulin sensitivity in adipose tissue of patients with primary aldosteronism. J Clin. Endocrinol. Metab 2010 Aug;95(8):4037–42. Epub., 2010 May 19.
36. Weber K. Aldosterone and spironolactone in heart failure. N. Engl. J. Med 1999;341:753–5.
37. Weber K. Aldosterone in congestive heart failure. N. Engl. J. Med 2001;345:1689–97.
38. Weber K.T., Singh K.D., Hey J.C. Idiopathic intracranial hypertension with primary aldosteronism: report of 2 cases. Am J Med Sci 2002 Jul;324(1):45–50.
39. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog. Cardiovasc. Dis 2010 Mar-Apr;52(5):401–9.
40. Wong G.W., Krawczyk S.A., Kitidis-Mitrokostas C., Revett T., Gimeno R., Lodish H.F. Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-γ agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. Biochem J 2008 Dec;416(2):161–77.
41. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2007;66:607–618.
42. Young W.F. Jr., William F. Minireview: Primary Aldosteronism – Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. Endocrinology 2003 Jun;144(6):2208–13.

Молашенко Н.В. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
E-mail: molashenko@mail.ru

Трошина Е.А. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
E-mail: troshina@inbox.ru
