

ОГЛЯДИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.453-006-008.61-06:616.12-008.331.1

DOI 10.11603/2415-8798.2019.1.10010

©В. О. Шідловський¹, О. В. Шідловський¹, В. В. Кравців²ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"¹
Комерційне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради "Львівський обласний клінічний
лікувально-діагностичний кардіологічний центр"²ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ – ФАКТОР ВИНИКНЕННЯ ВТОРИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме. Первинний гіперальдостеронізм на сьогодні визнано найпоширенішим фактором вторинної артеріальної гіпертензії. Це захворювання характеризується секрецією альдостерону, неадекватно високою і незалежною від регулюючих впливів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Серед причин вторинної артеріальної гіпертензії первинний гіперальдостеронізм складає від 4,6 до 13,0 %, а серед пацієнтів із гіпертензією, рефрактерною до медикаментозного лікування, – близько 20 %. Вважають, що основними причинами такої артеріальної гіпертензії є альдостеронопродукуюча аденома та двобічна гіперплазія надниркових залоз, частота яких відповідно становить 35 і 60 %. За останні роки є повідомлення про генетично ідентифіковані сімейні типи первинного гіперальдостеронізму, проте для широкого загалу лікарів вони маловідомі.

Мета дослідження – вивчити сучасний стан проблеми щодо причини вторинної гіпертензії при первинному гіперальдостеронізмі.

Матеріали і методи. Матеріалом для роботи були дані літератури за останні 5–10 років із проблеми первинного гіперальдостеронізму для з'ясування сучасних тенденцій і поглядів на причинні фактори розвитку вторинної артеріальної гіпертензії.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати аналізу даних літератури дали змогу встановити рівень знань про причини розвитку вторинної артеріальної гіпертензії на ґрунті гіперальдостеронізму. Зазначено, що завдяки досягненням у галузі генетичних досліджень виявлено нові типи сімейного гіперальдостеронізму та кластери альдостеронопродукуючих клітин, які надмірно продукують альдостерон, навіть при відсутності структурних змін у надниркових залозах. Проте дискусійними і невивченими залишаються питання впливу результатів генетичних досліджень на вибір методу лікування і лікування пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом.

Висновки. За останні 5–10 років суттєво розширились знання про причини надмірної секреції альдостерону. Цьому сприяв прогрес у розвитку генетичних досліджень та вагоме медичне і соціальне значення гіперальдостеронізму.

Ключові слова: первинний гіперальдостеронізм; вторинна артеріальна гіпертензія.

ВСТУП Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших захворювань людськості. Її частоту спостерігають приблизно в 25 % населення. За даними статистик багатьох дослідників, приблизно 40 % дорослих старше 25 років страждають від підвищення артеріального тиску. Основні ризики для життя і здоров'я, які зумовлені артеріальною гіпертензією, полягають у тому, що вона спричиняє 45–50 % випадків смерті від серцевих захворювань та близько 60 % – від інсульту. У зв'язку з цим, ВООЗ артеріальну гіпертензію вважає однією з головних медичних і соціальних проблем громадського здоров'я.

З ендокринних захворювань, при клінічному перебігу яких є ознаки артеріальної гіпертензії, особливого значення надають первинному гіперальдостеронізму, що характеризується неадекватно високою секрецією альдостерону, який не залежить від регулюючих впливів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. На сьогодні його визнано провідною причиною вторинної гіпертензії. За даними великих статистик, частота первинного гіперальдостеронізму як причини артеріальної гіпертензії складає від 4,6 до 13,0 %, а серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою, рефрактерною до медикаментозної терапії, – близько 20 %. Раннє виявлення захворювання є життєво важливим, так як своєчасно не діагностована ця ендокринна хвороба спричиняє збільшення серцево-судинної, ниркової і метаболічної захворюваності та смертності, пов'язаних саме з впливом надлишку альдостерону на організм. Між тим скринінг первинного альдостеронізму, як причини артеріальної гіпертензії, вирішальним чином залежить від лікарів загальної практики, які є першою ланкою, куди звертаються пацієнти з гіпертонічною хворобою.

Метою дослідження було вивчити сучасний стан проблеми про причини вторинної гіпертензії при первинному гіперальдостеронізмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом для роботи послугували дані літератури за останні 5–10 років для з'ясування сучасних поглядів на причини вторинної артеріальної гіпертензії при первинному гіперальдостеронізмі. Для цього використовували матеріали в інтернет-ресурсах у вигляді статей із результатами оригінальних досліджень. Результати аналізу літературних джерел дали змогу визначити й оцінити нові розробки стосовно причин надмірної секреції альдостерону, їх результати і значення для клінічної медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Первинний гіперальдостеронізм може бути спорадичним і сімейним, зумовленим будь-яким підтипом, визнаним у даний час. При спорадичних формах виділяють односторонню гіперпродукцію альдостерону, зазвичай спричинену аденомою, або двосторонню, унаслідок гіперплазії обох надниркових залоз. У цих випадках активність реніну в плазмі пригнічується (гіпоренімічний гіперальдостеронізм або реніннезалежний альдостеронізм), а відношення активності альдостерону до реніну підвищується.

Оцінка рівня реніну в крові є першим алгоритмічним кроком для визначення того, що є причиною гіпертензивного синдрому: ангіотензин II-залежна, порівняно з реніном, або ангіотензин II-незалежна. Реніннезалежні стани (низький ренін) можна охарактеризувати як такі, що супроводжуються високим рівнем альдостерону (первинний гіперальдостеронізм), або пригнічений альдостерон (псевдопервинний альдостеронізм). Високі показники

реніну є ознакою вторинного альдостеронізму і можуть мати місце у хворих на гіпертензію.

Виділяють наступні причини гіперпродукції альдостерону з низьким плазмовим рівнем реніну. При первинному гіперальдостеронізмі виділяють 5 встановлених морфологічних підтипів первинного альдостеронізму:

- 1) альдостеронопродукуючу аденому;
- 2) двобічну гіперплазію наднирникових залоз;
- 3) однібічну гіперплазію наднирникових залоз;
- 4) глюкокортикоїдзалежний альдостеронізм;
- 5) адренортиккальну карциному.

Потенційно існує шостий підтип, який може включати морфологічно нормальну наднирникову залозу (без будь-якої пухлини або гіперплазії), що містить кластери клітин із підвищеною експресією альдостеронсинтази: кластер клітин продукує альдостерон [2, 3].

У даний час вважають, що випадки альдостеронопродукуючої аденоми або однібічної гіперплазії наднирникових залоз складають 30–40 % від хворих із первинним гіперальдостеронізмом, тоді як двобічна гіперплазія наднирникових залоз становить близько 60 % [4, 5].

Альдостеронопродукуюча аденома – це невелика пухлина, зазвичай менше 2 см у діаметрі. Гістологічно вона представлена гібридними клітинами, які мають морфологічні особливості клубочкової, або пучкової зон. Однібічна гіперплазія наднирникових залоз має багато спільних біохімічних особливостей з альдостеронопродукуючою аденомою. Цей діагноз часто встановлюють на підставі доказаної однібічної продукції альдостерону в пробах крові, узятих із вен обох наднирникових залоз. Як і у випадках альдостеронопродукуючої аденоми, гіпертензія і біохімічні аномалії, зумовлені однібічною гіперплазією кори наднирникових залоз, можуть бути виліковані, або ж суттєво покращений клінічний перебіг артеріальної гіпертензії односторонньою адреналектомією [6].

Двобічна гіперплазія наднирникових залоз характеризується таким спектром біохімічних розладів, при якому ступінь гіперальдостеронізму й активність реніну в плазмі часто є нижчим порівняно з альдостеронопродукуючою аденомою. У таких випадках тяжкість клінічного перебігу гіпертензії, гіпокаліємії і пригнічення активності реніну в плазмі часто є меншими порівняно з альдостеронопродукуючою аденомою.

Недавні досягнення в галузі генетики і клінічних досліджень значно розширили розуміння патогенезу однібічних сімейних форм первинного гіперальдостеронізму і поставили питання про те, чи є вони частиною більш широкого спектра розладів, в основі яких лежать генетичні вади. Протягом десятиліть визнавали дві форми сімейного гіперальдостеронізму: I типу, відома як глюкокортикоїдзалежна, і II типу, сімейне захворювання без унікальних фенотипових ознак, або відомих генетичних підстав [7].

D. S. Geller et al. (2008) на прикладі однієї сім'ї недавно описали нову сімейну форму первинного альдостеронізму – III типу, яка пов'язана з мутаціями зародкової лінії в KCNJ5, гену, який кодує калієвий канал GIRK4 [8]. У цій сім'ї була тяжка артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, дуже високе співвідношення альдостерону до реніну, з вираженим збільшенням наднирникових залоз і дифузною гіперплазією пучкової зони.

Це відкриття спрямувало міжнародні дослідницькі зусилля для вивчення ролі мутацій калієвих каналів при

первинному гіперальдостеронізмі. Хоча поширення мутацій зародкової лінії KCNJ5 вважають надзвичайно низькою, дослідники повідомили про наявність соматичних мутацій KCNJ5 у 30–50 % пацієнтів з альдостеронопродукуючою аденомою, які раніше класифікували як спорадичні [9]. Отже, виявлення рідкісної сімейної форми первинного альдостеронізму призвело до розуміння того, що мутація соматичних калієвих каналів може бути поширеною причиною первинного гіперальдостеронізму. Загалом, із результатів генетичних досліджень, які представлені на сьогодні, можна констатувати, що соматичні мутації в KCNJ5 частіше пов'язані з жіночою статтю, молодшим віком пацієнтів і більш високими рівнями альдостерону.

До 2011 р. генетична основа первинного гіперальдостеронізму була значною мірою невідома. Виявлення специфічних моноклональних антитіл до високогомологічних ферментів CYP11B2 та CYP11B1 сприяло поширеному дослідженню мутацій генів, які зумовлюють нові сімейні форми первинного гіперальдостеронізму та соматичні мутації. Крім цього, було виявлено нові гістологічні структури в клубочковій зоні наднирникових залоз і навколо альдостеронопродукуючої аденоми, які значно розширили розуміння патофізіології надпродукування альдостерону [10].

У пацієнтів молодше 20 років із підтвердженим первинним гіперальдостеронізмом, а також у тих, хто має сімейний анамнез первинного гіперальдостеронізму, або інсульту у молодому віці (<40 років) для встановлення причини артеріальної гіпертензії показані генетичні дослідження для виявлення його сімейних форм.

Сімейні форми альдостеронізму за оцінками статистичних досліджень становлять <6 % від усіх згаданих випадків первинного гіперальдостеронізму [12]. Сімейний гіперальдостеронізм I типу (глюкокортикоїдзалежний альдостеронізм) був першою формою артеріальної гіпертензії людини, генетично визначеною. Молекулярна основа сімейного гіперальдостеронізму II типу невідома, тоді як генетичні детермінанти III та IV типів були ідентифіковані з появою методів і методик дослідження наступного покоління. Генетичну основу і клінічний фенотип кожної із відомих сімейних форм первинного гіперальдостеронізму наведено в таблиці [13].

Сімейний гіперальдостеронізм I типу. За результатами дослідження сімейних форм уточнено і досліджено нові шляхи патогенезу первинного гіперальдостеронізму, молекулярні основи регуляції синтезу альдостерону та природи фенотипової різноманітності серед постраждалих родоходів. На сімейний гіперальдостеронізм I типу припадає до <1 % діагностованих випадків первинного гіперальдостеронізму. Це порушення характеризується високим ступенем внутрішньофізичної фенотипової мінливості, але зазвичай це рання форма початку гіпертензії, яка пов'язана з високою частотою інсульту.

Вперше його описали Sutherland et al. (1966) як глюкокортикоїдний варіант альдостеронізму, успадкований в аутосомно-домінантній формі [14]. Основний дефект – це мутація "гібридного гена", яка складається з послідовностей гена 11 β -гідроксилази (CYP11B1) на його кінці 5'-кінця та послідовності гена альдостерону синтази (CYP11B2) на його 3'-кінці [15]. Як і CYP11B2, "гібридний ген" кодує фермент, який синтезує альдостерон. Проте на відміну від CYP11B2, ген регулюється АКТГ, а не ангіотензином II (АГТ II), тому що його регулюють послідов-

Таблиця. Мутації генів і підтипи первинного гіперальдостеронізму

П. А. підтип	Генетичний варіант	Уражений білок	Заміна амінокислот		Клінічний фенотип	Лікування
CA I типу	Химерний ген <i>CYP11B1/B2</i> ¹²	<i>CYP11B2</i> регулюється АКТГ у КЗ			ПА різної тяжкості; ранній початок; висока частота інсульту; перевиробництво гібридних стероїдів *	ДЕК
CA II типу	Генетичний зв'язок із хромосомою 7p22 ¹⁰	Невідомо	Невідомо		Не відрізняється від спорадичних ПА	Одностороння АДЕ, БМР
CA III типу	Мутації <i>KCNJ5</i>	<i>GIRK4</i>	Thr158Ala ²¹ Gly151Glu ⁶⁹ Gly151Arg ⁷⁰	Ile157Ser ⁷¹ Tyr152Cys ⁷² Glu145Gln ⁷³	ПА різної тяжкості, зазвичай ранній початок	Двостороння АДЕ, БМР
CA IV типу	Мутації <i>CACNA1H</i>	Ca _v 3.2	Met1549Val ²⁴ †	Ser196Leu ²⁹ Pro2083Leu ²⁹	ПА перемінної тяжкості, ранній початок із неповним проникненням для варіанта Met1549Val	Одностороння АДЕ, БМР
Спорадичний ПА	Мутації <i>KCNJ5</i>	<i>GIRK4</i>	Arg52His ³³ Glu246Lys ³³	Gly247Arg ³³ Glu282Gln ³³ §	Не відрізняється від спорадичних БГН / АПА	БМР, одно-стороння АДЕ
Спорадична АПА	Мутація <i>CACNA1H</i>	Ca _v 3.2	Val1951Glu ²⁹		Не відрізняється від спорадичних АПА	Одностороння АДЕ
ПА і розлади мультиплексного розвитку	Мутація <i>CACNA1H</i>	Ca _v 3.2	Met1549Ile ²⁹ †		Ранній початок ПА з легкою розумовою відсталістю, змінами в соціальних навичках і порушеннями навчання	БМР
ПАСНА	Мутації <i>CACNA1D</i>	Ca _v 1.3	Gly403Asp ³⁰ †	Ile770Met ³⁰ †	Ранній початок ПА з нервово-м'язовими порушеннями	БКК, БМР

Примітки: 1) АКТГ – адренкортикотропний гормон; АДЕ – адrenaлектомія; АПА – альдостеронопродукуюча аденома; ДГН – двостороння гіперплазія надниркових залоз; Ca_v 1.3 – Ca²⁺ – канал, залежний від напруги, L-тип, субодиниця α1D; Ca_v 3.2 – Ca²⁺ канал, залежний від напруги, T-тип, субодиниця α1H; БКК – блокатор кальцієвих каналів; Ca²⁺; *CYP11B1* – ген, що кодує 11β-гідроксилазу; *CYP11B2* – ген, що кодує альдостеронсинтазу; ДЕК – дексаметазон; СА – сімейний гіперальдостеронізм; *GIRK4* – G-білок, сполучений внутрішньовипрямляючим калієвим каналом 4; БМР – блокатор мінералокортикоїдних рецепторів; ПА – первинний гіперальдостеронізм; ПАСНА – ПА з судомома і неврологічними порушеннями; КЗ – клубочкова зона;

2) * – гібридні стероїди є 18-hydroxycortisol і 18-oxocortisol;

3) † – мутація de novo також ідентифікована;

4) ‡ – мутація de novo.

5) § – рідкісний несинонічний однонуклеотидний поліморфізм rs7102584.

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10111> - R33

ності походять від *CYP11B1*, які залежні від АКТГ. Таким чином, синтез альдостерону при сімейному гіперальдостеронізмі I типу регулюється АКТГ, а не АГТ II [16]. У результаті невеликі дози глюкокортикоїдів (наприклад дексаметазон – 0,25 мг на добу), пригнічуючи рівень у крові АКТГ, спричиняють експресію гібридного гена, що приводить до зменшення синтезу альдостерону та клінічних проявів гіпертонії. Як і *CYP11B1* (але на відміну від *CYP11B2*), “гібридний ген” локалізується в пучковій зоні [16]. Отже, у зв'язку з активністю альдостеронсинтази нормальний функціональний поділ зон надниркових залоз при сімейному гіперальдостеронізмі I типу порушений.

Тяжкість гіпертензії при сімейному гіперальдостеронізмі I типу сильно відрізняється навіть у межах однієї родини, а деякі члени її залишаються нормотензивними у дорослому віці, тоді як в інших може розвинути гіпертензія в ранньому дитинстві з серйозними підвищеннями артеріального тиску та раною смертю від інсульту [17, 18]. У разі сімейного гіперальдостеронізму I типу неважливим є, наскільки серйозна і тяжка гіпертензія, важливо, що її можна легко контролювати шляхом введення глюкокортикоїдів у малих дозах [19]. Отже, вивчення генетичної основи сімейного гіперальдостеронізму I типу стало важливим кроком у точності й своєчасності діа-

гностики. Генетичне тестування виявилось дуже надійним і потребує усього єдиного аналізу крові, який можна легко провести в суб'єктів різного віку, навіть при народженні, шляхом збору пуповинної крові.

Рання ідентифікація сімейного гіперальдостеронізму I типу шляхом генетичного тестування, у тому числі на догіпертензивних стадіях у дитинстві та підлітковому віці, дозволяє своєчасно розпочати лікування шляхом орієнтації виявлених хворих на первинний альдостеронізм членів сім'ї на регулярний аналіз артеріального тиску від часу виявлення. Враховуючи критичну роль солі в розвитку гіпертензії та незалежного від рівня артеріального тиску підвищення синтезу альдостерону, можна вважати, що раннє обмеження споживання кухонної солі такими особами може затримати або навіть запобігти настанню трагічних наслідків артеріальної гіпертензії.

Сімейний гіперальдостеронізм II типу. M. Stowasser et al. (1991) вперше повідомили про сімейний первинний гіперальдостеронізм, перебіг якого не був глюкокортикоїд-пригніченим і не пов'язаний з мутацією гібридного гена. Вік хворих становив від 14 до 78 років, близько 50 % були жінки та 25 % – гіпокаліємічними. Він клінічно та біохімічно не відрізняється від спорадичних форм. Поширеність його становить близько 6 % серед хворих із первинним гіперальдостеронізмом [20]. Згодом цей сімейний гіпераль-

достеронізм позначили як II тип, щоб диференціювати його з глюкокортикоїд пригнічуваною формою. Клінічні, біохімічні та морфологічні характеристики пацієнтів і сімейним гіперальдостеронізмом II типу істотно не відрізняються від інших, несімейних типів первинного гіперальдостеронізму [21]. Сімейний гіперальдостеронізм II типу діагностують у випадках, коли щонайменше у 2 членів сім'ї в анамнезі наявний первинний гіперальдостеронізм, що є негативним для химерного гена, який спричиняє сімейний гіперальдостеронізм I, III та IV типів мутації генів. Поширення сімейного гіперальдостеронізму II типу складно оцінити з огляду на високе розповсюдження гіпертензії у дорослого населення та первинного гіперальдостеронізму в загальній популяції з артеріальною гіпертензією. Молекулярна основа сімейного гіперальдостеронізму II типу досі невідома, але генетичні аналізи продемонстрували зв'язок із хромосомою 7p22. На відміну від сімейного гіперальдостеронізму I типу, генетичні дефекти, що лежать в основі більшості пацієнтів із неглюкокортикоїдним типом сімейних форм, ще не з'ясовані.

Сімейний гіперальдостеронізм III типу. Встановлено, що він пов'язаний із мутаціями *KCNJ5*, який кодує калієвий канал Kir 3.4, що призводить до збільшення екскреції натрію та деполяризації клітин [22]. Цей генетичний тип первинного гіперальдостеронізму характеризується тяжкою артеріальною гіпертензією в ранньому дитинстві, гіпокаліємією та двосторонньою гіперплазією надниркових залоз. Його вперше описали Geller et al. (2008) у трьох членів сім'ї, чоловіка та його 2 доньок, у яких наявний гіперальдостеронізм і тяжка артеріальна гіпертензія з дитинства і гіпокаліємія з високим рівнем гібридних стероїдів 18-оксикортизолу та 18-гідроксикортизолу. Батька з 5-річного віку лікували з приводу тяжкої гіпертензії. У віці 9 років йому виконали двосторонню адреналектомію, за допомогою якої нормалізували артеріальний тиск і концентрацію K^+ в сироватці протягом 1 тижня після операції [23]. Дочок лікували аналогічно. Надниркові залози в усіх трьох пацієнтів, які видалили, були значно збільшені й мали виражену гіперплазію клубочкової зони.

Відкриття технології секвестрування у наступній генерації показало наявність гетерозиготної мутації зародкової лінії в гені *KCNJ5*, що кодує GIRK4 – калієвий канал каналу 4, активований внутрішнім випрямленням G-білка, що пов'язаний із розладом як у батька, так і у дочок [24]. Мутований канал K^+ GIRK4 (p.Thr158Ala) виявив втрату селективності для K^+ та збільшення реабсорбції Na^+ , що деполяризує клітинну мембрану. В клітинах клубочкової зони деполяризація мембран зумовлює відкриття напруженозалежних Ca^{2+} -каналів і притоку Ca^{2+} , що активізує сигнальні шляхи Ca^{2+} і приводить до збільшення виробництва альдостерону [25]. З моменту оприлюднення цього оригінального клінічного випадку інші сім'ї із сімейним гіперальдостеронізмом III типу та пацієнтів з мутаціями *KCNJ5* із зародковою лінією описали з клінічним фенотипом легкого та тяжкого клінічних перебігів.

Сімейний гіперальдостеронізм IV типу. Нещодавно було описано нову сімейну форму раннього гіперальдостеронізму (IV типу), яку спричинила мутація зародкової

лінії в гені *CACNA1H*, який кодує канал Ca^{2+} Ca, що активує низький рівень напруги 3.2 (Cav 3.2 p.Met1549Val). Scholl et al. (2015) повідомили про 5 незалежних осіб із раннім початком первинного гіперальдостеронізму з однаковими мутаціями Met1549Val. [26]. Мутації, що посилюють функції в *CACNA1H*, клінічно були пов'язані з епілепсією, судомними нападами та аутизмом [27]. Результати генетичних аналізів пацієнтів показали, що 1 мутація виникла "de novo", а 4 – у зародковій лінії. У деяких родинах варіант Cav 3.2 p.Met1549Val проявлявся тяжкою гіпертензією із самого початку захворювання. Інші фенотипи IV типу проявляються клінічною картиною від безсимптомного перебігу в дорослості до клінічно вираженого фенотипу уже з дитячого віку [28].

Як правило, клітини надниркових залоз клубочкової зони підтримують гіперполяризований потенціал мембран спокою, який значною мірою регулює рівень калію. Деполяризація клітини (ангіотензином II, або гіперкаліємією, зокрема опосередкованим інгібуванням вмісту калію) призводить до відкриття потенціалчутливих кальцієвих каналів із напругою, вищою від внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації і стимуляції альдостеронсинтази.

Мутація посилення функції у *GIRK4* призводить до надходження натрію, деполяризації клітин та збільшення синтезу альдостерону. Таким чином, мутації у каналах, які регулюють потенціал спокою клітин клубочкової зони, визнані однією з причин розвитку гіперальдостеронізму. Як ці мутації можуть спричинити розвиток і прогресування аденоми, недостатньо зрозуміло. Окрім цього в патогенезі первинного альдостеронізму виявлено ще соматичні мутації натрій-калій-АТФази, кальцій-АТФази і каналів кальцієвого типу.

Anand Vaidya and Robert Dluhy (2016) вважають, що з продовженням генетичних досліджень кількість мутуваних генів, що регулюють потенціал спокою клітин клубочкової зони і синтез альдостерону, буде збільшуватись. Залишається невідомим, чи буде ідентифікація цих мутацій впливати на вибір методу лікування [29].

ВИСНОВКИ Підсумовуючи розгляд причини вторинної гіпертензії при первинному гіперальдостеронізмі необхідно відмітити, що це захворювання є поширеною причиною ендокринної гіпертензії. У даний час визнано 4 форми сімейного гіперальдостеронізму і в останні роки з'ясовано їх генетичну основу. В пацієнтів із сімейним гіперальдостеронізмом I типу надлишок альдостерону продукується злитим геном *CYP11B1/CYP11B2* і його пригнічують за допомогою лікування глюкокортикоїдами. II тип зумовлений мутаціями у внутрішньовипрямляючому хлоридному каналі *CLCN2*, III тип – мутаціями в *KCNJ5*, геном, що кодує внутрішній випрямляч. K^+ -канал і мутації в субодиниці кальцієвого каналу T-типу *CACNA1H* викликають IV тип.

Перспективи подальших досліджень Виходячи з сучасних даних про роль мутацій генів при виникненні первинного гіперальдостеронізму, в літературі запропоновано термін "сімейний гіперальдостеронізм" і застосовувати його лише для позначення тільки успадкованих форм первинного гіперальдостеронізму з відомою генетичною основою [30].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baudrand R. The Low-renin hypertension phenotype: Genetics and the role of the mineralocorticoid receptor / R. Baudrand, A. Vaidya // *Review Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 546. doi:10.3390/ijms19020546
2. New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy / A. Pinggera, L. Mackenroth, A. Rump [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2017. – Vol. 26. – P. 2923–2932. doi: 10.1093/hmg/ddx175.
3. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: An international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort / T. A. Williams, J. W. M. Lenders, P. Mulatero [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5. – P. 689–699.
4. Mortality in cushing's syndrome: Systematic analysis of a large series with prolonged follow-up / G. Ntali, A. Asimakopoulou, T. Siamatras [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 715–723.
5. Treatment of cushing's syndrome : An endocrine society clinical practice guideline / L. K. Nieman, B. M. Biller, J. W. Findling [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 2807–2831.
6. "Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: A cohort study / D. Lopez, M. A. Luque-Fernandez, A. Steele [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 165. – P. 533–542.
7. The hypertension of cushing's syndrome: Controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications / A. M. Isidori, C. Graziadio, R. M. Paragliola [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 44–60.
8. Baudrand R. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders / R. Baudrand, A. Vaidya // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2015. – Vol. 22. – P. 143–149.
9. Albani A. Genetics of cushing's disease / A. Albani, M. Theodoropoulou, M. Reincke // *Clin. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 88. – P. 3–12.
10. Funder J. W. Apparent mineralocorticoid excess / J. W. Funder // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 165. – P. 151–153.
11. Mete O. The many faces of primary aldosteronism and cushing syndrome: A reflection of adrenocortical tumor heterogeneity review article / O. Mete, K. Duan // *Front. Med.* – 2018. URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00054/full>
12. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORinoGENetic forms) / P. Mulatero, D. Tizzani, A. Viola [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 797–803. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083.
13. Old and new concepts in the molecular pathogenesis of primary aldosteronism / E. T. A. Prada, J. Burrello, M. Reincke, T. A. Williams // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 70, No. 5. – P. 875–881.
14. Sutherland D. J. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone / D. J. Sutherland, J. L. Ruse, J. C. Laidlaw // *Can. Med. Assoc. J.* – 1966. – Vol. 95. – P. 1109–1119.
15. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension / R. P. Lifton, R. G. Dluhy, M. Powers // *Nature.* – 1992. – Vol. 355. – P. 262–265,
16. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree / L. Pascoe, X. Jeunemaitre, M. C. Lebrethon // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 2236–2246.
17. Rich G. M. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype / G. M. Rich, S. Ulick, S. Cook // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 116. – P. 813–820.
18. Stowasser M. A PCR-based method of screening individuals of all ages, from neonates to the elderly, for familial hyperaldosteronism type I / M. Stowasser, M. G. Gartside, R. D. Gordon // *Aust. N. Z. J. Med.* – 1997. – Vol. 27. – P. 685–690.
19. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension / M. Stowasser, A. W. Bachmann, P. R. Huggard // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3313–3318.
20. The prevalence of familial hyperaldosteronism in apparently sporadic primary aldosteronism in Germany: a single center experience / A. Pallauf, C. Schirpenbach, O. Zwermann [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – Vol. 44 (3). – P. 215–220.
21. Stowasser M. Primary aldosteronism: from genesis to genetics / M. Stowasser, R. D. Gordon // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 14. – P. 310–317.
22. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5 / U. I. Scholl, C. Nelson-Williams, P. Yue [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2012. – Vol. 109 (7). – P. 2533–2538.
23. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism / D. S. Geller, J. Zhang, M. V. Wisgerhof [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3117–3123. doi: 10.1210/jc.2008-0594.
24. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension / M. Choi, U. I. Scholl, P. Yue [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 331. – P. 768–772. doi: 10.1126/science.1198785.
25. Potassium channel mutant KCNJ5 T158A expression in HAC-15 cells increases aldosterone synthesis / K. Oki, M. W. Plonczynski, M. Luis Lam [et al.] // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153. – P. 1774–1782. doi: 10.1210/en.2011-1733.
26. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism / U. I. Scholl, G. Stölting, C. Nelson-Williams [et al.] // *Elife.* – 2015. – Vol. 4. – P. e06315. doi: 10.7554/eLife.06315.
27. Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility / V. S. Eckle, A. Shcheglovitov, I. Vitko // *J. Physiol.* – 2014. – Vol. 592. – P. 795–809. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264176.
28. Korah H. E. An update on familial hyperaldosteronism / H. E. Korah, U. I. Scholl // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47. – P. 941–946. doi: 10.1055/s-0035-1564166.
29. Vaidya A. Hyperaldosteronism [Electronic source] / A. Vaidya, R. Dluhy. – Date of the application; 19.10.2016. URL : www.endotext.org.
30. Perez-Rivas L. G. Inherited forms of primary hyperaldosteronism: New genes, new phenotypes and proposition of a new classification / L. G. Perez-Rivas, T. A. Williams, M. Reincke // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2018. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30199917>. doi: 10.1055/a-0713-0629.

Отримано 02.08.19

©V. O. Shidlovskiy¹, O. V. Shidlovskiy¹, V. V. Kravtsiv²

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University¹,

Commercial Unprofitable Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center"²

PRIMARY HYPERALDOSTERONISM – FACTORS OF EMERGENCE OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. Primary hyperaldosteronism is now recognized as the most common factor of secondary hypertension. This disease is characterized by inadequately high and independent of the regulatory effects renin-angiotensin-aldosterone system by secretion of aldosterone. Among the causes of secondary arterial hypertension, primary hyperaldosteronism is from 4.6 to 13.0 %, and among patients with refractory to the medical treatment hypertension – about 20 %. It is believed that the main causes of such arterial hypertension are aldosterone-producing adenoma and bilateral hyperplasia of the adrenal glands, whose frequency is 35 and 60 % respectively. In recent years, there have been reports of genetically-identified family types of primary hyperaldosteronism, but they are not well-known to the broad public of doctors.

The aim of the study – to learn the current state of the problem about the causes of secondary hypertension with primary hyperaldosteronism.

Materials and Methods. The literature data for the last 5–10 years on the problem of primary hyperaldosteronism has been the material for this work to find out the current trends and views on the causative factors of the development of secondary arterial hypertension.

Results and Discussion. The analysis of literature data has made it possible to determine the level of knowledge about the causes of secondary hypertension on the basis of hyperaldosteronism. It has been established that, thanks to advances in genetic research, new types of family hyperaldosteronism and aldosterone clusters of producing cells that over-produce aldosterone has been discovered, even in the absence of structural alterations in the adrenal glands. However, the problem of the influence of the results of genetic research on the choice of treatment method and treatment of patients with primary hyperaldosteronism remain questions of discourse and unexplored problems.

Conclusions. Over the last 5–10 years, knowledge about the causes of excessive secretion of aldosterone has significantly increased. This has been facilitated by the progress in the development of genetic research and the significant medical and social significance of hyperaldosteronism.

Key words: primary hyperaldosteronism; secondary arterial hypertension.

©В. А. Шидловский¹, А. В. Шидловский¹, В. В. Кравцов²

ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"¹

Коммерционное неприбыльное предприятие Львовского областного совета "Львовский областной клинический лечебно-диагностический кардиологический центр"²

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ – ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме. Первичный гиперальдостеронизм сегодня признан самым распространенным фактором вторичной артериальной гипертензии. Это заболевание характеризуется секрецией альдостерона, неадекватно высокой и независимой от регулирующих воздействий ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Среди причин вторичной артериальной гипертензии первичный гиперальдостеронизм составляет от 4,6 до 13,0 %, а среди пациентов с гипертензией, рефрактерной к медикаментозному лечению, – около 20 %. Считается, что основными причинами такой артериальной гипертензии является альдостеронпродуцирующая аденома и двусторонняя гиперплазия надпочечников, частота которых соответственно составляет 35 и 60 %. За последние годы появились сообщения о генетически идентифицированных семейных типах первичного гиперальдостеронизма, однако для широкой общественности врачей они малоизвестны.

Цель исследования – изучить современное состояние проблемы о причинах вторичной гипертензии при первичном гиперальдостеронизме.

Материалы и методы. Материалом для работы были данные литературы за последние 5–10 лет по проблеме первичного гиперальдостеронизма для изучения современных тенденций и взглядов на причинные факторы развития вторичной артериальной гипертензии.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты анализа данных литературы позволили установить уровень знаний о причинах развития вторичной артериальной гипертензии на почве гиперальдостеронизма. Установлено, что благодаря достижениям в области генетических исследований выявлены новые типы семейного гиперальдостеронизма и кластеры альдостеронпродуцирующих клеток, которые чрезмерно производят альдостерон, даже в случаях отсутствия структурных изменений в надпочечниках. Однако дискуссионными и неизученными остаются вопросы влияния результатов генетических исследований на выбор метода лечения и лечение пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

Выводы. За последние 5–10 лет существенно расширились знания о причинах избыточной секреции альдостерона. Этому способствовал прогресс в развитии генетических исследований и весомое медицинское и социальное значение гиперальдостеронизма.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм; вторичная артериальная гипертензия.

Адреса для листування: В. О. Шидловський, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського", майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: Sofija.viktorolex@gmail.com