

Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы

Н.М. ЧИХЛАДЗЕ¹, О.О. ФАВОРОВА^{1,2}, И.Е. ЧАЗОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Семейный гиперальдостеронизм I типа (гиперальдостеронизм, скорректированный глюкокортикоидами) – редкая форма симптоматической артериальной гипертензии (АГ), часто приводящая к развитию цереброваскулярных осложнений. Заболевание обусловлено образованием химерного гена *CYP11B2/CYP11B1*. Экспрессия химерного гена регулируется аденокортикотропным гормоном, и терапия глюкокортикоидами приводит к уменьшению секреции альдостерона и нормализации артериального давления. В статье представлен впервые диагностированный нами в России клинический случай данного моногенного заболевания. В динамике в течение 40 лет наблюдения прослежены особенности клинического течения и лечения пациента. Обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению этой редкой семейной формы АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, семейный гиперальдостеронизм I типа, химерный ген, терапия глюкокортикоидами.

Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature

N.M. CHIKLADZE¹, O.O. FAVOROVA^{1,2}, I.E. CHAZOVA¹

¹National Medical Cardiology Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Family hyperaldosteronism type I (glucocorticoids-remediable hyperaldosteronism) is a rare form of symptomatic arterial hypertension (AH), which often leads to the development of cerebrovascular complications. The disease is caused by the formation of the chimeric gene *CYP11B2/CYP11B1*. Expression of the chimeric gene is regulated by adrenocorticotropic hormone, and glucocorticoid therapy leads to a decrease in aldosterone secretion and normalization of blood pressure. The article presents the first clinical case of this monogenic disease diagnosed by us in Russia. The features of clinical course and treatment of the patient have been traced in the dynamics for 40 years of observation. Modern approaches to the diagnosis and treatment of this rare family form of hypertension are discussed.

Keywords: arterial hypertension, family hyperaldosteronism type I, chimeric gene, glucocorticoid therapy.

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – аденокортикотропный гормон

АРП – активность ренина в плазме крови

ГПА – гиперальдостеронизм

КАП – концентрация альдостерона в плазме крови

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование АД

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

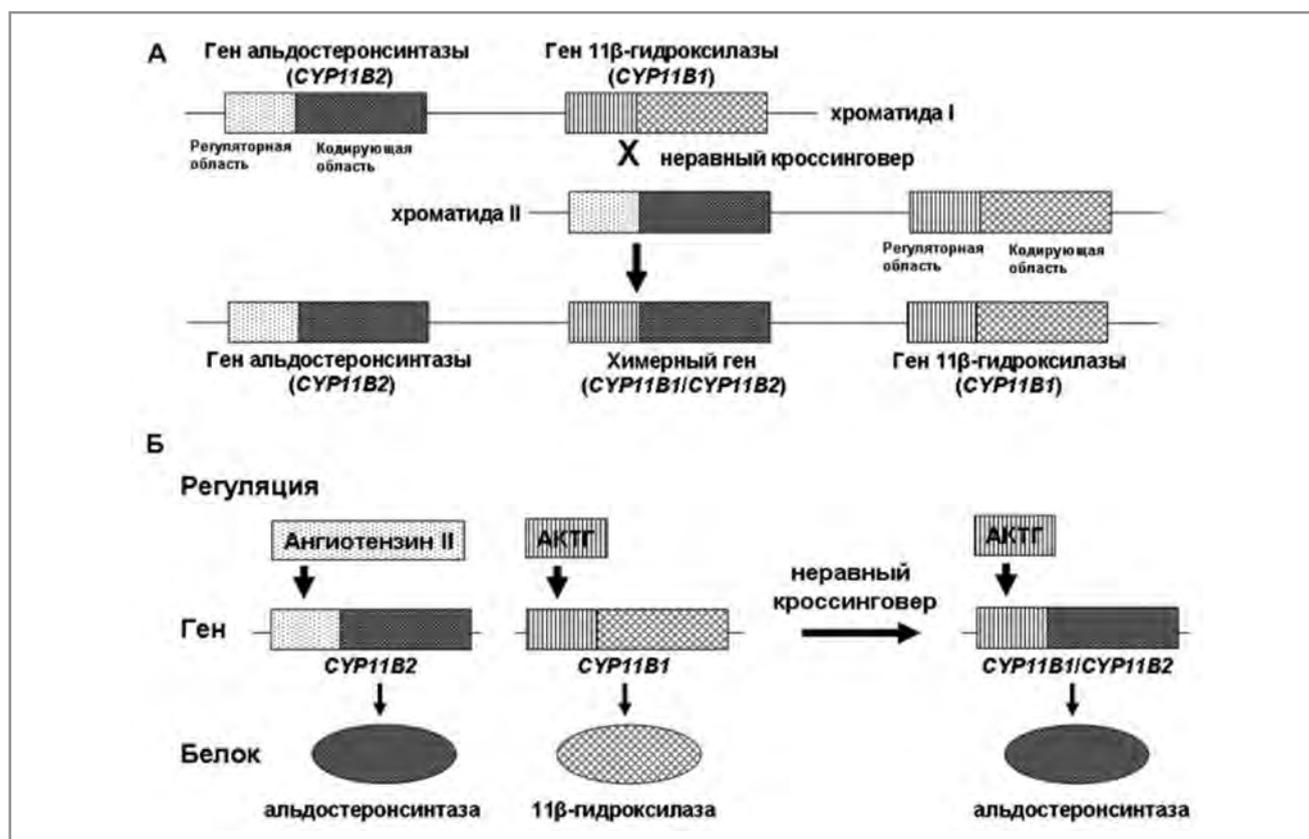
ЭЛТ – электронно-лучевая томография

ЭхоКГ – эхокардиография

Среди симптоматических (вторичных) форм артериальной гипертензии (АГ) особое внимание привлекают заболевания, при которых установленная этиология и патогенетически обусловленная тактика лечения позволяют нормализовать уровень артериального давления (АД) и избежать серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В последние десятилетия разработаны новые подходы к диагностике этиологии АГ. Особую важность приобретают симптоматические АГ, этиологически связанные с гиперсекрецией альдостерона при развитии в коре надпочечников опухолевых (альдостерома, синдром Конна) и неопухолевых (идиопатический гиперальдостеронизм) изменений. Отмечается более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ при низкорениновых формах гиперальдостеронизма (ГПА) по сравнению с эссенциальной АГ, что свидетельствует о важной роли альдостерона в развитии этих осложнений и обосновывает необходимость их точной и своевременной диагностики. Целенаправлен-

ная диагностика этих форм АГ позволяет определить адекватные подходы к их лечению – хирургическому или медикаментозному. Ведутся исследования, позволяющие идентифицировать новые наследственные формы АГ с синдромом ГПА. Разработаны методы генетического тестирования, позволившие диагностировать генетически обусловленные семейные формы ГПА, которые подразделяются на I–IV типы [1]. Среди них особый интерес представляет семейная форма ГПА I типа – моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, при котором гиперсекреция альдостерона регулируется аденокортикотропным гормоном (АКТГ), и патогенетическая терапия глюкокортикоидами, чаще дексаметазоном, способствует нормализации АД и гиперальдостеронемии. В связи с этой особенностью заболевание стало известно под названием ГПА, корригируемый глюкокортикоидами, или ГПА, подавляемый дексаметазоном [2, 3]. Заболевание, как и другие формы низкоренинового ГПА, в большинстве случаев



Механизм и последствия образования химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*.

А – строение химерного гена, состоящего из регуляторной (промоторной) области гена 11 β -гидроксилазы (*CYP11B1*) и кодирующей области гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Б – образовавшийся в результате неравного кроссинговера химерный ген *CYP11B1/CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, но его экспрессия регулируется не ангиотензином II, а АКТГ. Модифицировано из P.C. White и соавт. [8] и P. Ferrari и соавт. [9].

характеризуется АГ, низкой активностью ренина в плазме крови (АРП) и гиперальдостеронемией.

Впервые описание семейного случая АГ (у отца и сына) с низкорениновым ГПА и нормализацией клинических проявлений на фоне приема дексаметазона опубликовано в 1966 г. [4]. В дальнейшем также приводились единичные аналогичные наблюдения, в которых описанный синдром наблюдался у членов одной семьи. Клиническая диагностика основывалась на тесте супрессии альдостерона дексаметазоном [5, 6]. Только через 26 лет после первого описания ГПА, корригированного глюкокортикоидами, в 1992 г. установлено, что семейный ГПА I типа – моногенное заболевание, обусловленное присутствием химерного гена *CYP11B1/CYP11B2* [7].

Высокогомологичные гены семейства цитохрома P450 *CYP11B1* (кодирует 11 β -гидроксилазу) и *CYP11B2* (кодирует альдостеронсинтазу) находятся на 8-й хромосоме. Из-за неточного спаривания гомологичных хромосом в результате неравного кроссинговера между этими генами образу-

ется химерный ген *CYP11B1/CYP11B2* (см. рисунок). Положение точки обмена частями генов варьирует в разных семьях. Экспрессия гена *CYP11B2*, кодирующего альдостеронсинтазу, регулируется ангиотензином II. В норме альдостеронсинтаза обеспечивает синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Ген *CYP11B1*, кодирующий 11 β -гидроксилазу, регулируется АКТГ. В норме 11 β -гидроксилаза участвует в образовании глюкокортикоидных гормонов в пучковой зоне коры надпочечников. Образовавшийся в результате неравного кроссинговера химерный ген *CYP11B1/CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, но его экспрессия регулируется не ангиотензином II, а АКТГ. В результате альдостерон начинает аномально синтезироваться в пучковой, а не в клубочковой зоне коры надпочечников, причем его синтез регулируется АКТГ [8, 9], чем и обоснована возможность супрессии продукции альдостерона при терапии глюкокортикоидами больных семейной формой ГПА I типа.

Семейная форма ГПА I типа – редкая вторичная форма АГ – относится к группе орфанных наследственных заболеваний (в базе данных OMIM № 103900) [1]. Немногочисленные семейные случаи этого заболевания описаны в США, Австралии, Японии, Италии, Китае, Германии,

Сведения об авторах:

Фаворова Ольга Олеговна – д.м.н., проф., г.н.с. НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, зав. каф. молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; orcid.org/0000-0002-5271-6698

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., д.м.н., акад. РАН, директор НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертонии

Контактная информация:

Чихладзе Новелла Михайловна – д.м.н., проф., в.н.с. отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; orcid.org/0000-0002-8826-9690; тел.: 8(495)414-65-04; e-mail: novella.cardio@mail.ru

Корея [10–16]. Среди низкорениновых форм ГПА частота его выявления составляет 0,36–0,66%. Распространенность ГПА I типа в детской популяции выше, и по данным исследования, проведенного в Чили, достигает 3,08% [17]. Заболевание может проявляться в раннем детском возрасте, генетически подтвержденные случаи описаны в возрасте от 1 мес до 18 лет, чаще – в 4–15 лет, в среднем в 13 лет [16–18]. В большинстве случаев наблюдается высокая АГ, рефрактерная к антигипертензивной терапии, с сопутствующими цереброваскулярными осложнениями [11, 16, 19]. Вместе с тем в некоторых случаях наблюдается менее тяжелое течение заболевания, АД может не достигать высокого уровня, и даже регистрируется нормотония [11, 16–18, 22].

В России первый и единственный случай семейной формы ГПА I типа диагностирован и описан нами в 1998 г. [20]. В данном сообщении приведены результаты длительного 40-летнего наблюдения за особенностями течения заболевания этой редкой формой АГ у описанного ранее пациента.

Больной О., 1959 г.р., наблюдается в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с 18 лет (с 1978 г.).

В детстве у него отмечались частые носовые кровотечения, АД не измеряли, а в 14 лет впервые во время амбулаторного обследования при поступлении в техникум выявлены стабильно высокие показатели АД – 170/250/130–150 мм рт. ст. При первом поступлении в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 1978 г. пациента беспокоила частая головная боль. По данным анамнеза, установлено, что с 14 лет отмечал мышечную слабость, никтурию, парестезии и периодически судороги в икроножных мышцах. Наследственный анамнез отягощен: АГ выявлена у матери с 22 лет (умерла в возрасте 59 лет) и у родного брата с 16 лет.

Гипотензивную терапию больной не получал, при измерении АД 180/130 мм рт. ст. – симметричное на обеих руках, аускультация области сердца, брюшного отдела аорты – без патологии, периферических отеков нет. За время пребывания в стационаре в вечернее время наблюдались гипертонические кризы с повышением АД до 240/160 мм рт. ст., сопровождавшиеся тахикардией, тоническими судорогами в мышцах лица, живота, кистей рук и икроножных мышцах, полиурией. В анализах крови – гипокалиемия 2,0–2,8 ммоль/л. Электрокардиографические (ЭКГ) признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии левого желудочка с наложением метаболических сдвигов. Мочевой синдром отсутствовал. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по пробе Реберга – 83 мл/мин, в пределах нормальных значений. По данным экскреторной урографии – строение чашечно-лоханочной системы в пределах вариантов нормы. Проведена брюшная аортография: брюшная аорта и почечные артерии не изменены. Катехоламины в суточной моче – в пределах нормы.

Учитывая клинические проявления, характерные для гиперсекреции альдостерона, и наличие гипокалиемии, проведено обследование для исключения патологии надпочечников, обусловленной ГПА. Исследованы показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фоне теста 4-часовой ходьбы. По результатам данного теста выявлены повышенные показатели концентрации альдостерона в плазме крови (КАП) в покое в ранние утренние часы – 564 пг/мл, и снижение КАП после 4-часовой ходьбы до 423 пг/мл, нулевая АРП в покое не стимулировалась после ходьбы – 0,4 нг/мл/ч. Полученные результаты свидетельствовали в пользу зависимости секреции альдостерона

от АКТГ, характерной для альдостеромы. С целью визуализации надпочечников проведена скintiграфия надпочечников с ^{131}I -19-йодхолестерином: визуализировался увеличенный правый надпочечник, левый надпочечник не визуализировался. Проведена терапия верошпироном (300 мг/сут – 1 нед, 250 мг/сут – 2 нед): АД существенно не снизилось (190/115 мм рт. ст. исходно, 170/100 мм рт. ст. – на фоне терапии). Сохранились гипокалиемия (3,3 ммоль/л), гиперальдостеронемия (460 пг/мл), супрессия АРП (0,05 нг/мл/ч). Присоединение к терапии клонидина не привело к дополнительному снижению АД. Учитывая неконтролируемое течение АГ и клинико-биохимические проявления низкоренинового ГПА, реакцию КАП на 4-часовую ходьбу, а также одностороннюю визуализацию надпочечника по результатам изотопной скintiграфии, не исключалось опухолевое поражение правого надпочечника. Произведена диагностическая операция – правосторонняя адреналэктомия. Выявлена диффузно-узелковая гиперплазия (микроузловые образования) коры надпочечника за счет элементов сетчатой и клубочковой зон. Проведена также интраоперационная биопсия почки: диагностирован гипертонический нефроангиосклероз.

В послеоперационном периоде гипотензивный эффект был непродолжительным – снижение АД на 10–20 мм рт. ст. на протяжении 1–2 сут, после чего АД вновь достигло исходного уровня, по-прежнему беспокоили головные боли, тахикардия, периодически возникающие судороги мышц верхних конечностей и лица, парестезии в области рук. На фоне терапии верошпироном, обзиданом, коринфаром сохранялись клинические проявления ГПА.

Через 1 мес после операции при обследовании сохранялась АГ (170–190/130 мм рт. ст.), гипокалиемия (3,1–3,4 ммоль/л), гиперальдостеронемия (КАП в покое 470 пг/мл без адекватной реакции на тест 4-часовой ходьбы), супрессия АРП.

На протяжении последующих 20 лет больной принимал гипотензивные препараты (обзидан, коринфар) нерегулярно, спиронолактон не принимал, АД составляло 180–200/130–140 мм рт. ст. Эпизодически АД повышалось до 250/160 мм рт. ст., что сопровождалось проявлениями левожелудочковой недостаточности. При ухудшении состояния госпитализировали в стационары по месту жительства, назначалась гипотензивная терапия, которую в дальнейшем регулярно не принимал. Постоянно отмечал головную боль, мышечную слабость, периодически – судороги мышц верхних и нижних конечностей. Неоднократно поводом для госпитализации был отек легких на фоне высокого АД.

Трижды на протяжении этого времени (через 6, 13 и 15 лет после хирургического лечения) госпитализирован в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

По данным обследования в 1993 г. – через 15 лет после хирургического лечения, регистрировалось АД 200/140–150 мм рт. ст., определялись гипокалиемия 3,3–3,4 ммоль/л, гиперальдостеронемия без адекватной реакции на тест 4-часовой ходьбы, гипоренинемия. По состоянию глазного дна – гипертоническая ангиопатия сетчатки II–III степени. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная, зоны гипокинеза не выявлены. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологии почек не выявлено, в оставшемся левом надпочечнике признаков дополнительной образования не выявлено. Назначалась терапия клофелином, коринфаром, обзиданом, празозином, верошпироном. Достигалось снижение АД до 170/130 мм рт. ст., однако после выписки из стационара в амбулаторных

условиях регулярно эти препараты больной не принимал, нормальным для себя считал уровень АД 200/100–120 мм рт. ст. В 1998 г. перенес транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Очередная госпитализация в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 1998 г. в возрасте 39 лет. К этому времени наш пациент уже имел двух дочерей. У одной из них в возрасте 14 лет выявлена умеренная АГ. По данным обследования, у больного сохранялась стабильно высокая АГ, АД на уровне 180–200/140–150 мм рт. ст. (принимал атенолол, энап). По данным суточного мониторирования АД (СМАД), среднесуточное АД составляло 164/121 мм рт. ст., ночное снижение АД отсутствовало. Как и ранее, наблюдались гипокалиемия (3,4 ммоль/л), гиперальдостеронемия без адекватной реакции на тест 4-часовой ходьбы (КАП в покое – 1030 пг/мл, снижение после ходьбы – 575 пг/мл), супрессия АРП. Для визуализации оставшегося левого надпочечника проведена электронно-лучевая томография (ЭЛТ) брюшной полости с контрастированием: правый надпочечник не визуализировался, левый размером 3,3×1,5 см равномерно утолщен. В биохимическом анализе крови – дислипидемия, общий холестерин – 6,56 ммоль/л. Исследовано состояние органов-мишеней АГ. Результаты ЭхоКГ: гипертрофия миокарда левого желудочка (утолщение задней стенки левого желудочка – 1,3 см, межжелудочковой перегородки – 1,3 см), нарушение общей сократительной функции миокарда [фракция выброса (ФВ) 50%]. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: плоские гетерогенные атеросклеротические бляшки в бифуркациях обеих общих сонных артерий. Дуплексное сканирование почечных артерий: признаки гемодинамически значимого стенозирования не выявлены. Общий анализ мочи – без патологических изменений. Расчетная СКФ – 85 мл/мин/1,73 м². ЭЛТ головного мозга: органической патологии гипоталамуса, головного мозга не выявлено.

Учитывая клиническую картину заболевания – отягощенный семейный анамнез по АГ, осложненное течение АГ, клинико-биохимические проявления ГПА, проведено генетическое тестирование.

В лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ экспериментальной кардиологии нашего центра проведено исследование ДНК больного О. методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) длинных фрагментов [21]. В качестве положительного контроля использованы образцы ДНК от пациентов с семейной формой ГПА I типа, любезно предоставленные М. Stowasser (Австралия). Выявлено наличие у больного химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*, что позволило диагностировать семейную форму ГПА I типа. Назначена терапия дексаметазоном в суточной дозе 3 г в день с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы – 0,75 мг в день. Кроме того, продолжена терапия энапом и атенололом. Через 2 мес терапии по данным ручного измерения наблюдалась положительная динамика: регистрировалось АД 160–165/110–115 мм рт. ст., КАП в покое – 93 пг/мл, после 4-часовой ходьбы – 209 пг/мл. Сохранялась супрессия АРП.

На протяжении последующих 2 лет продолжался нерегулярный прием дексаметазона, на фоне чего АД имело тенденцию к снижению до 150/100 мм рт. ст. В этот период (2000 г.) больной госпитализирован для наблюдения в динамике. При обследовании АД 180/130 мм рт. ст. По данным СМАД среднесуточное АД – 169/108 мм рт. ст., максимальное значение – 210/141 мм рт. ст. Калий плазмы крови – 4,0 ммоль/л, холестерин – 6,0 ммоль/л, триглицериды – 1,77 ммоль/л. По данным ЭхоКГ, а также дуплексного

сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – без существенной динамики по сравнению с результатами исследования в 1998 г. АРП – 0,57–0,94 пг/мл/ч, КАП в покое – в пределах нормальных величин: 128 пг/мл, однако адекватная реакция на 4-часовую ходьбу не выражена: 76 пг/мл. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) надпочечников: левый надпочечник гомогенной структуры, дополнительных образований в его проекции не определялось; дополнительных образований в проекции ложа правого (удаленного) надпочечника также не выявлено. В анализах мочи – без патологических изменений, креатинин – 109 мкмоль/л, СКФ – 83 мл/мин/1,73 м². Визуализация почек и почечных артерий [ультразвуковое исследование (УЗИ), МСКТ]: размеры почек не изменены, ворота левой почки умеренно расширены, единичные мелкие (0,2–0,3 см) конкременты в левой почке, в нижних отделах ее паренхимы – три кисты размером 0,3–1 см. Стенозов почечных артерий не обнаружено.

Рекомендовано возобновить прием дексаметазона в дозе 0,75 мг/сут, моксонидина – 0,4 мг/сут. Однако в дальнейшем пациент вновь самостоятельно отменил прием дексаметазона (стал отмечать увеличение массы тела, что связывал с приемом дексаметазона). Принимал эстулик. АД держалось на уровне 170–190/110–120 мм рт. ст.

В 2004 г. проведена МСКТ брюшной полости: правый надпочечник не визуализировался, левый – с четкими, несколько неровными контурами, размером 3,3×1,5 см, однородной структуры – равномерное утолщение, вероятнее всего, викарного генеза без динамики относительно данных 1998 г.

Течение АГ в эти годы осложнилось: в 2003 г. перенес ТИА, а в 2006 г. – инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий. Лечился в стационарах по месту жительства. В анализах крови определялась дислипидемия: общий холестерин – 6,94 ммоль/л, триглицериды – 4,25 ммоль/л. Уровень калия в плазме крови – 3,8 ммоль/л. С 2013 г. (в возрасте 54 лет) стали возникать приступы стенокардии. В этом же году перенес инфаркт миокарда. Проведена коронароангиография, ангиопластика со стентированием левой коронарной артерии.

В дальнейшем приступы стенокардии не беспокоили. Рекомендована терапия периндоприлом, амлодипином, алдактоном. Уровень АД составлял 170–180/120 мм рт. ст. При повышенном АД более 180/120 мм рт. ст. больной отмечал эпизоды левожелудочковой недостаточности, которые самостоятельно купировал приемом лазикса. На протяжении этого времени функциональное состояние почек существенно не изменялось, расчетная СКФ составляла 84–74 мл/мин/1,73 м².

В 2016 г. (в возрасте 57 лет) вновь обследован в отделе гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. При поступлении АД 180/120 мм рт. ст. на фоне приема периндоприла, амлодипина, аторвастатина. По данным СМАД – картина систолодиастолической АГ, среднесуточное АД – 155/106 мм рт. ст., в дневные часы – 166/113 мм рт. ст., в ночные – 126/88 мм рт. ст., максимальные значения АД в дневные часы: систолического – 191 мм рт. ст., диастолического – 134 мм рт. ст., повышена ночная вариабельность для систолического АД – 15 мм рт. ст., нарушен суточный ритм по типу повышенной степени ночного снижения систолического (24%) и диастолического АД (22%). В биохимическом анализе крови уровень калия плазмы 3,4 ммоль/л, спектр липидов – в пределах нормальных значений. Исследование параметров РААС в плазме крови на фоне 4-часовой ходьбы (после перевода больного на терапию верапамилом): повышенный уровень КАП –

324 пг/мл, адекватная реакция на нагрузку отсутствует – 330 пг/мл, супрессия АРП – 0,8 нг/мл/ч. МСКТ надпочечников с контрастированием: правый надпочечник не визуализируется, дополнительных образований в его проекции не определяется. Левый надпочечник деформирован, увеличен в размерах (неравномерно утолщен) за счет овальной формы мягкотканого образования с наличием неравномерного жирового компонента (от –43 НУ до –16 НУ), размерами до 2,8×1,7 см. По заключению выявленное образование следует дифференцировать между аденомой и миелилипомой. ЭхоКГ: аорта уплотнена, несколько расширена (восходящий отдел 3,9 см). Расширение левых отделов сердца (левое предсердие – 4,7 см). Гипокинез практически на всем протяжении нижней стенки левого желудочка, также зоны гипокинезии базального, среднего сегмента боковой стенки с переходом на средний сегмент задней стенки. Сократимость миокарда левого желудочка умеренно снижена (ФВ 46%). Нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка по I типу. Признаков легочной гипертензии нет.

Холтеровское мониторирование ЭКГ – средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 62 в 1 мин, единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Эпизодов депрессии и/или элевации сегмента ST не обнаружено. Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: многочисленные стенозы (25–30%) за счет гетерогенных атеросклеротических бляшек. УЗИ почек, МСКТ почек с контрастированием: микролит (до 3 мм), кисты (до 1,2 см) левой почки. Расчетная СКФ (СКД-ЕРП) – 63 мл/мин/1,73 м² – хроническая болезнь почек (ХБП), стадия II.

В отделении проведена коррекция терапии. Учитывая выявленную гипокалиемию, к терапии присоединен верошпирон в дозе 50 мг/сут, продолжен прием амлодипина, периндоприла, аторвастатина. Возобновлена патогенетическая терапия дексаметазоном в дозе 0,75 мг/сут.

После выписки в амбулаторных условиях отмечалась тенденция к стабилизации АД на уровне 150/115 мм рт. ст., однако после 6 мес приема дексаметазона пациент вновь в очередной раз самостоятельно его отменил, спиронолактон и статины также не принимал. Уровень АД 160–170/120 мм рт. ст. субъективно не ощущал как повышенный, продолжал прием амлодипина, периндоприла, бисопролола, индапамида.

В октябре 2017 г. вновь обследован. В анализах крови: гипокалиемия – 3,4 ммоль/л, дислипидемия (холестерин – 6,5 ммоль/л, триглицериды – 3,4 ммоль/л). МРТ брюшной полости: объемное образование левого надпочечника прежних размеров с мягкотканым и жировым компонентом. Кисты обеих почек. Показатели ЭхоКГ и дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – без отрицательной динамики по сравнению с данными 2016 г. МРТ головного мозга и интракраниальных артерий: кисты после перенесенных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу в обеих островковых долях. Очаги в белом веществе головного мозга сосудистого генеза. Данных за наличие окклюзий и аневризм интракраниальных артерий не получено.

В связи с рефрактерным течением АГ и настоятельной рекомендацией приема дексаметазона вновь стал его принимать в дозе 0,5 мг утром и 0,25 мг вечером. Через 1,5 мес регулярного приема всех рекомендованных препаратов улучшились показатели АД по данным СМАД, в дневные часы сохранялась систолическая АГ, однако показатели АД снизились: среднесуточное АД – 131/91 мм рт. ст., в дневные часы среднее АД – 146/103 мм рт. ст., в ноч-

ные часы – 109/73 мм рт. ст., повышенная степень ночного снижения АД. Нормализовался уровень КАП – 85,9 пг/мл (в положении сидя); АРП – 0,46 нг/мм/ч, повысился уровень калия в сыворотке крови – 3,7 ммоль/л. Доза дексаметазона уменьшена: утром до 0,25 мг, вечером в прежней дозе – 0,25 мг. Через 5 мес продолжающегося приема дексаметазона в сочетании с принимаемыми ранее антигипертензивными препаратами (в уменьшенной дозе) уровень АД в пределах 125–136/85–90 мм рт. ст.

Обсуждение

Семейные ГПА I типа – редкая форма заболевания, наследуемого по аутосомно-доминантному типу. Как и при других клинко-морфологических вариантах низкоренинового ГПА, наблюдается АГ различной степени тяжести, диагностируется гиперпродукция альдостерона, супрессия АРП. Гипокалиемия, по данным некоторых авторов, может выявляться не во всех случаях и поэтому не рассматривается как критерий скрининга для этой категории больных [17, 22].

В представленном в данной статье наблюдении начало заболевания прослеживается с детских лет: частые носовые кровотечения, клинические проявления гипокалиемии. О манифестации заболевания в детском возрасте свидетельствуют и другие наблюдения [17, 18]. Вместе с тем в нашем исследовании только в возрасте 14 лет впервые было измерено АД и зафиксирована высокая АГ. Обращает на себя внимание, что в приводимых наблюдениях также в детском возрасте АД не измерялось до периода формирования высокой АГ [15, 16].

При первой госпитализации в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в возрасте 18 лет (1978 г.) проведено обследование для уточнения генеза АГ. Данных за патологию почек и почечных артерий не получено. Такие клинические проявления, как мышечная слабость, парестезии, судороги, а также выраженная гипокалиемия, обосновывали необходимость диагностического поиска для уточнения возможной связи с минералокортикоидным генезом АГ. Выявленная гиперсекреция альдостерона, супрессия АРП свидетельствовали в пользу низкоренинового ГПА, и требовалось дифференцировать отдельные формы заболевания.

С этой целью проведена диагностическая проба – тест 4-часовой ходьбы, позволивший выявить зависимость секреции альдостерона от АКТГ: снижение КАП по сравнению с базальным уровнем с учетом суточного ритма секреции кортизола. Этот тест разработан в 1970-е годы и применяется до настоящего времени в клинической практике с целью дифференциальной диагностики низкорениновых форм ГПА: в большинстве случаев у больных с альдостеромой (за исключением случаев с ангиотензинзависимыми альдостеромами) уровень КАП не зависит от стимулирующего влияния ренин-ангиотензиновой системы и не возрастает после данного теста, в отличие от гиперпластических форм ГПА [23, 24]. Вместе с тем как показано в дальнейших исследованиях, аналогичная, как и при альдостероме, автономная от ангиотензина II реакция секреции альдостерона на нагрузку отмечена у большинства больных с семейной формой ГПА I типа, что подтверждает ведущую роль АКТГ как регулятора секреции альдостерона при данной патологии [15, 25].

С диагностической целью в период с 1966 по 1992 г. до установления этиологической связи данного заболевания с формированием химерного гена, некоторыми авторами предлагалось исследование суточной экскреции с мочой

гибридных стероидов – 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола, а также проведение теста с супрессией секреции альдостерона дексаметазоном [2, 4, 10]. Однако в дальнейшем показано, что эти тесты диагностически не являются достаточно точными и имеют ограниченное применение [1]. Повышенные показатели гибридных стероидов определялись не только при семейной форме ГПА I типа, но и у больных с альдостеромой [26]. Продемонстрировано также, что только в 20% случаев у лиц с супрессией альдостерона на фоне дексаметазоновой пробы выявлен химерный ген и подтвержден диагноз семейного ГПА I типа [27]. Наши данные также свидетельствуют о недостаточной точности и специфичности пробы с дексаметазоном у больных АГ с ГПА: проведение пробы с дексаметазоном (по 2 мг в сутки в течение 3 дней) у больных с низкорениновыми формами АГ приводило к супрессии концентраций альдостерона и кортизола в плазме на 30–50%, причем не только у больных с альдостеромой или гиперплазией коры надпочечников, но и с низкорениновой формой эссенциальной АГ, а также с вторичным ГПА, обусловленным гипертонической болезнью [24].

Наиболее точный способ диагностики семейной формы ГПА I типа – генетическое тестирование с целью выявления химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*, используя метод Southern blot [28] или метод ПЦР [21]. Эти методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, и проведение их рекомендовано для диагностики семейной формы ГПА I типа [1, 29].

В последние годы определены категории больных АГ, которым показано проведение генетического тестирования – диагностического поиска с целью выявления семейного ГПА I типа. Проведение скрининга рекомендовано в следующих случаях: при подтвержденном диагнозе низкорениновых форм ГПА в возрасте до 20 лет, а также у пациентов с низкорениновым ГПА и семейным анамнезом этих же форм ГПА или перенесенным инсультом в возрасте до 40 лет [1, 29]. Некоторые авторы предлагают распространить проведение скрининга на все случаи низкоренинового ГПА [30]. Рекомендовано также обследовать родственников пациентов с подтвержденным диагнозом семейного ГПА I типа, так как сердечно-сосудистые осложнения, связанные с гиперальдостеронизмом, могут предшествовать развитию АГ [1].

В нашем исследовании генетическое подтверждение семейной формы ГПА I типа удалось осуществить только в 1998 г. К этому времени уже опубликованы первые исследования, в которых установлены генетические основы заболевания – наличие химерного гена [21, 28]. Нами впервые в России использован в клинической практике метод ПЦР длинных фрагментов, позволивший определить наличие химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*. Основанием для проведения генетического тестирования послужили особенности анамнеза и клинического течения заболевания у больного О.: раннее развитие АГ, судя по клиническим проявлениям – с детских лет, диагностированный в возрасте 18 лет низкорениновый ГПА, прогрессирующее течение АГ с эпизодами левожелудочковой недостаточности, тогда как связь АГ с патологией почек и почечных артерий отсутствовала, а также отягощенный анамнез по АГ у ближайших родственников. Генетическое тестирование, проведенное у членов семьи нашего пациента, позволило также диагностировать семейную форму ГПА I типа у одной из его дочерей, у его брата и двоих его детей. Помимо описываемой семьи, генетический анализ проведен еще для 95 пациентов с АГ, обследованных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с установленным диагно-

зом низкорениновых форм ГПА. Химерный ген не обнаружен ни у одного из этих пациентов.

Ко времени генетического тестирования в 1998 г. и установления диагноза семейной формы ГПА наш пациент уже более 20 лет наблюдался в нашем институте. После клиничко-лабораторного обследования и хирургической верификации в 1978 г. выявлена гиперпластическая форма низкоренинового ГПА. По данным литературы, в представленных наблюдениях характер структурных изменений в надпочечниках при семейной форме ГПА I типа обычно оценивался по результатам компьютерной томографии: чаще в коре надпочечников структурные изменения отсутствовали, реже выявлялась диффузная или узелковая гиперплазия, в некоторых случаях – аденома [14, 15]. В нашем случае выявлена диффузно-узелковая гиперплазия коры надпочечников, односторонняя адреналэктомия не способствовала снижению АД. Проводимая антигипертензивная терапия с использованием доступных в тот период времени лекарственных препаратов, включая спиролактон, не обеспечивала необходимый гипотензивный эффект. Кроме того, нашего пациента на протяжении всего периода наблюдения характеризует низкая приверженность к лечению: неоднократно он самостоятельно отменял рекомендованную медикаментозную терапию. Наблюдалось прогрессирующее течение АГ с развитием цереброваскулярных осложнений: ТИА, инсульта.

В большинстве случаев семейных форм ГПА I типа, по данным литературы, наблюдается тяжелое, осложненное течение АГ. В 48% случаев нередко в молодом возрасте регистрируется геморрагический инсульт, выявляются внутричерепные аневризмы, частота смертельных исходов может достигать 61% [19]. У нашего пациента с неконтролируемым течением АГ по данным МРТ головного мозга и интракраниальных артерий выявлены кисты после перенесенных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, очаги в белом веществе головного мозга сосудистого генеза. Данных за наличие окклюзий или аневризм не получено.

С 39-летнего возраста у нашего пациента наблюдалась дислипидемия, регулярно гиполипидемическую терапию он не принимал. Прогрессирующее развитие атеросклероза привело к поражению брахиоцефальных и коронарных артерий, перенес инфаркт миокарда в возрасте 54 лет. Данные литературы также свидетельствуют о случаях перенесенного инфаркта миокарда и летальных исходов в возрасте до 50 лет у этой категории больных АГ [22]. Вместе с тем следует отметить, что по анализу опубликованных наблюдений течение АГ при семейной форме ГПА I типа чаще осложняется не коронарными, а цереброваскулярными событиями.

Единственный способ, позволяющий адекватно контролировать АГ при семейной форме ГПА I типа – назначение глюкокортикоидов с целью частичной супрессии секреции АКТГ гипофизом [1, 29, 31]. В последние годы рекомендован прием глюкокортикоидов в малых дозах: дексаметазон в дозе 0,125–0,25 мг/день или преднизолон – 2,5–5 мг/день, предпочтительнее в вечерние часы с целью супрессии высокого уровня АКТГ в ранние утренние часы. Контроль концентрации альдостерона и активности ренина в динамике на фоне лечения позволяет выбрать адекватную дозу препарата, оценить эффективность терапии и избежать развития ятрогенного синдрома Кушинга. Обычно подбирают путем титрования минимальную эффективную дозу, способствующую нормализации АД и уровня калиемии [31].

Как правило АД нормализуется через 1–2 мес терапии дексаметазоном [15, 16]. Показано, что нормализация АД

может быть достигнута даже в случаях частичной супрессии секреции АКТГ глюкокортикоидами, когда сохранялась гиперальдостеронемия и низкая АРП [31]. Об эффективности терапии и восстановлении доминирующего влияния ангиотензина II на секрецию альдостерона свидетельствует стимуляция КАП на фоне 4-часовой ходьбы с параллельным повышением АРП. В некоторых случаях достигалась стабильная нормализация АД на фоне монотерапии глюкокортикоидами на протяжении длительного времени – до 4,5 лет [31].

При тяжелом течении АГ монотерапия глюкокортикоидом может не приводить к адекватному снижению АД, требуется присоединение антагонистов минералокортикоидных рецепторов и других антигипертензивных препаратов, чаще – блокаторов кальциевых каналов [15–17].

В представленном случае у нашего пациента прием комбинированной антигипертензивной терапии, включая спиронолактон, не привел к существенному снижению АД. Присоединение к терапии дексаметазона обеспечивало дополнительное снижение АД, однако в связи с низкой приверженностью пациента к приему данного препарата, который он неоднократно самостоятельно отменял, показатели АД возвращались к прежнему высокому уровню. В настоящее время на фоне возобновления приема дексаметазона достигнута нормализация показателей концентрации альдостерона и калия в сыворотке крови, значительно снизился уровень АД, улучшились показатели суточного профиля АД. Как свидетельствует наше наблюдение, даже при длительном анамнезе АГ (в нашем случае – более 45 лет) и при наличии гипертонического нефроангиосклероза (по данным интраоперационной биопсии почки) патогенетическая терапия дексаметазоном способна эффективно контролировать АД. В аналогичных наблюдениях длительность анамнеза АГ до назначения терапии глюкокортикоидами достигала 0,13–47 лет, при этом уже через 2 мес терапии глюкокортикоидами достигалась нормализация АД [31]. Полученные результаты подтверждают ведущую патогенетическую роль глюкокортикоидов в обеспечении гипотензивного эффекта у больных семейной формой ГПА I типа.

По результатам динамического наблюдения за структурным состоянием оставшегося левого надпочечника, через 38 лет после удаления правого надпочечника с явлениями диффузно-узловой гиперплазии в левом надпочечнике, по данным МСКТ визуализируется узловое образование, предположительно миелолипома без динамики

увеличения размера данного образования на протяжении года наблюдения.

В научной литературе отсутствуют описания развития узловых изменений в надпочечниках с течением времени у данной категории больных АГ. Длительность наблюдения за больными с семейной формой ГПА I типа в описываемых случаях ограничивается несколькими годами, оценка состояния надпочечников в динамике не представлена. Возможно, в нашем случае имеет место гормонально неактивное образование – миелолипома. Судить о том, влияют ли дополнительно выявленные морфологические изменения на течение заболевания в нашем случае, сложно, требуется дальнейшее наблюдение.

Заключение

Нами впервые в России представлен случай редкой моногенной формы низкоренинового ГПА, впервые на протяжении 40 лет проанализированы в динамике особенности течения заболевания. На примере представленного наблюдения продемонстрировано по сути естественное течение симптоматической АГ на фоне редкой моногенной формы низкоренинового ГПА – семейной формы I типа. В нашем наблюдении АГ с детства приобрела тяжелое прогрессирующее течение. Гиперсекреция альдостерона способствовала стабилизации АД на высоком уровне. АД адекватно не контролировалось и, поскольку пациент неоднократно самостоятельно отменял рекомендованную антигипертензивную терапию, течение заболевания осложнилось развитием цереброваскулярных и коронарных событий. Особенностью данного наблюдения является прослеживаемая положительная динамика АД на фоне терапии дексаметазоном, что при условии соблюдения рекомендованного длительного непрерывного приема этого препарата позволило бы адекватно контролировать АД и предупредить развитие осложнений.

Крайне важный аспект проблемы – раннее выявление низкорениновых форм ГПА и целенаправленное генетическое тестирование в группах высокого риска развития семейной формы ГПА I типа. Патогенетическая терапия дексаметазоном в виде монотерапии или в сочетании с современными антигипертензивными препаратами позволяет эффективно контролировать АД, даже в случаях длительного анамнеза и тяжелого течения АГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):214-9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.02.00>
- Salti IS, Stiefel M, Ruse JL, Laidlaw JC. Non-tumorous "primary" aldosteronism. I. Type relieved by glucocorticoid (glucocorticoid-remediable aldosteronism). *Can Med Assoc J*. 1969;12;101(1):1-10. PMID: 5793351
- Fallo F, Sonino N, Armanini D, Luzzi T, Pedini F, Pasini C, Mantero F. A new family with dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism: aldosterone unresponsiveness to angiotensin II. *Clinical Endocrinol*. 1985;22(6):777-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb00168.x>
- Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J*. 1966;95(22):1109-19. PMID:4288576
- Miura K, Yoshinaga K, Goto K, Katsushima I, Maebashi M, Demura H, Iino M, Demura R, Torikai T. A case of glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28:1807-15. <https://doi.org/10.1210/jcem-28-12-1807>
- Litchfield WR, New MI, Coolidge C, Lifton RP, Dluhy RG. Evaluation of the dexamethasone suppression test for the diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3570-3. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4381>
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*. 1992;355:262-5. <https://doi.org/10.1038/355262a0>
- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev*. 1994;15(4):421-38. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-4-421>
- Ferrari P, Bianchetti M, Frey FJ. Juvenile hypertension, the role of genetically altered steroid metabolism. *Horm Res*. 2001;55(5):213-23. <https://doi.org/10.1159/000049999>
- Rich GM, Ulick S, Cook S, Wang JZ, Lifton RP, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med*. 1992;116:813-20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-10-813>

11. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. 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. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6651>
12. Yokota K, Ogura T, Kishida M, Suzuki J, Otsuka F, Mimura Y, Oishi T, Hirata M, Tobe K, Makino H. Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism diagnosed by long-polymerase chain reaction. *Hypertens Res.* 2001;24:589-94. <https://doi.org/10.1291/hypres.24.589>
13. Mulatero P, di Cella SM, Williams TA, Milan A, Mengozzi G, Chian-ducci L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F. Glucocorticoid remediable aldosteronism: low morbidity and mortality in a four-generation Italian pedigree. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3187-91. doi: 10.1210/jcem.87.7.8647
14. Ding W, Liu L, Hu R, Xu M, Chen J. Clinical and gene mutation studies on a Chinese pedigree with glucocorticoidremediable aldosteronism. *Chin Med J (Engl).* 2002;115(7):979-82. PMID: 12150724
15. Vonend O, Altenhenne C, Büchner NJ, Dekomien G, Maser-Gluth C, Weiner SM, Sellin L, Hofebauer S, Eppelen JT, Rump LC. A German family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1123-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl706>
16. Lee IS, Kim SY, Jang HW, Kim MK, Lee JH, Lee YH, Jo YS. Genetic analyses of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in a Korean family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Korean Med Sci.* 2010;25(9):1379-83. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.9.1379>
17. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, García H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension.* 2011;57:1117-21. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168740>
18. Dluhy RG, Anderson B, Harlin B, Ingelfinger J, Lifton R. Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood. *J Pediatr.* 2001;138:715-20. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.112648>
19. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension.* 1998;31:445-50. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.1.445>
20. Чихладзе Н.М., Арабидзе Г.Г., Stowasser M., Gordon R.D., Алексеевков А.Д., Судомоина М.А., Фаворова О.О. Выявление химерного гена 11 β -гидроксилазы/альдостеронсинтазы у больных с глюкокортикоид-зависимой семейной формой гиперальдостеронизма I. *Артериальная гипертензия.* 1998;4:57-8 [Chikhladze NM, Arabidze GG, Stowasser M, Gordon RD, Alekseenkov AD, Sudomoina MA, Favorova OO. Vyyavlenie khimernogo gena 11 β -gidroksilazy/al'dosteronsintazy u bol'nykh s glyukokortikoid-zavisimoi semeinoi formoi giperal'dosteronizma I. *Arterial'naya gipertenziya.* 1998;4:57-8 (In Russ.)].
21. Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M, Gordon RD. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;207:565-71. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1225>
22. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, Bertello C, Monticone S, Mengozzi G, Schiavone D, Williams TA, Einaudi S, La Grotta A, Rabbia F, Veglio F. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORINO-GENetic forms). *Hypertension.* 2011;58(5):797-803. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083>
23. Ganguly A, Ganguly AJ, Dowdy JA, Luetscher GA, MELADA; Anomalous Postural Response of Plasma Aldosterone Concentration In Patients With Aldosterone-Producing Adrenal Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36(2):401-4. <https://doi.org/10.1210/jcem-36-2-401>
24. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1984; 136 с. [Shkhvatsabaya IK, Chikhladze NM. *Giperal'dosteronizm i arterial'naya gipertoniya.* М.: Meditsina, 1984; 136 p. (In Russ.)].
25. Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH. Anomalous postural aldosterone response in glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism. *N Engl J Med.* 1981;305:991-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM198110223051706>
26. Mulatero P, di Cella SM, Monticone S, Schiavone D, Manzo M, Mengozzi G, Rabbia F, Terzolo M, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Veglio F. 18-Hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:881-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2384>
27. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1863-7. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6596>
28. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355:262-5. <https://doi.org/10.1038/355262a0>
29. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
30. Mulatero P, Bertello C, Verhovez A, Rossato D, Giraudo G, Mengozzi G, Limerutti G, Avenatti E, Tizzani D, Veglio F. Differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(3):217-23. PMID: 19442332
31. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3313-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6834>

Поступила 23.04.2018