

Первичный альдостеронизм и резистентная артериальная гипертензия

Н.Э. Звартау, Л.С. Коростовцева, И.В. Емельянов, Ю.В. Свиряев
ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИО АГ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Коростовцева Л.С. — аспирант ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО АГ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Свиряев Ю.В. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИО АГ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702-68-10. Факс: 8 (812) 702-37-56. E-mail: nzvart@yahoo.com (Звартау Надежда Эдвиновна).

Резюме

В обзорной статье обсуждаются новые данные по первичному альдостеронизму, а также связь между повышением уровня альдостерона и резистентной артериальной гипертензией, в том числе и у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Рассматриваются основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе прогрессирования поражения органов-мишеней и формирования резистентности к антигипертензивной терапии при повышении уровня альдостерона.

Ключевые слова: первичный альдостеронизм, резистентная артериальная гипертензия, воспаление, эндотелиальная дисфункция, фиброз.

Primary aldosteronism and resistant arterial hypertension

N.E. Zvartau, L.S. Korostovtseva, I.V. Emelyanov, Yu.V. Sviryaev
Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702-68-10. Fax: 8 (812) 702-37-56. E-mail: nzvart@yahoo.com (Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher at the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The review discusses the new data about primary aldosteronism and the connection between increase of aldosterone level and resistance to antihypertensive treatment, including patients with obstructive sleep apnea. Also the main pathophysiological mechanisms underlying the progression of end organ damage and leading to resistance to antihypertensive treatment in patients with high aldosterone level are presented.

Key words: primary aldosteronism, resistant hypertension, inflammation, endothelial dysfunction, fibrosis.

Статья поступила в редакцию: 18.12.12. и принята к печати: 22.12.12.

Введение

В последнее время отмечается неуклонный рост интереса к роли альдостерона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из причин являются полученные за последние десять лет данные, которые заставили нас совершенно по-новому взглянуть на такое заболевание, как первичный альдостеронизм (ПА). С одной стороны,

наши представления о данной патологии не изменились: заболевание характеризуется автономной гиперпродукцией минералокортикоидного гормона альдостерона вследствие наличия аденомы или односторонней/двусторонней гиперплазии надпочечников, сопровождается повышением концентрации альдостерона в циркулирующей крови, что приводит к увеличению выведения калия, гиперна-

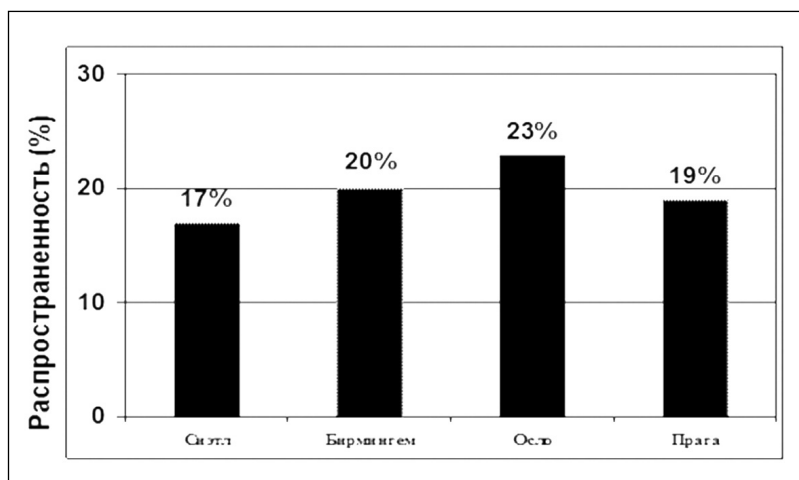
триемии, метаболическому алкалозу и артериальной гипертензии (АГ) [1]. С другой стороны, оказалось, что первоначальные предположения Джерома Кона были совершенно верными и распространенность ПА намного больше 1–2 %, как мы считали в последние несколько десятилетий. Проспективные исследования показали, что распространенность ПА в среднем составляет более 10 % среди пациентов с АГ [2–6], при этом чем выше уровень артериального давления (АД), тем больше вероятность ПА: при АГ 1-й степени доля больных с ПА составляет не более 2 %, а при 3-й степени — до 13 % [4]. Хотя в последние годы показано, что даже среди пациентов с предгипертензией частота ПА может достигать значимой доли случаев при легком течении [7]. Более того, ряд авторов предполагает, что в XXI веке мы столкнемся с настоящей эпидемией ПА и доля пациентов с ПА среди больных АГ будет только возрастать [8].

Важнейшим аспектом в современном понимании проблемы ПА является то, что собственно альдостерон-продуцирующая аденома надпочечника, или синдром Кона, является его причиной менее чем в половине случаев (30–35 %). Более часто (65–70 % случаев) встречается доброкачественная двусторонняя гиперплазия надпочечников [9]. Если в первом случае лечение больного может быть направлено на хирургическое удаление опухоли, то во втором случае его основу составляет применение специфических антагонистов альдостерона. Другим важным моментом является то, что клинические и лабораторные симптомы альдостеронизма, в частности снижение уровня калия, встречаются еще реже, чем предполагалось ранее. По результатам последних исследований было показано, что гипокалиемия выявляется лишь у небольшого количества больных

ПА (9–37 %) [6]. Уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л выявляется у половины больных с аденомой надпочечника и у 17 % пациентов с идиопатической гиперплазией надпочечников [10]. Таким образом, в отношении диагностики ПА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, и многие специалисты полагают, что определение концентрации альдостерона и активности ренина плазмы показано всем без исключения больным АГ [6, 9, 10].

Еще одной причиной высокого интереса к альдостерону и первичному альдостеронизму, в частности, является другая широко обсуждаемая проблема — резистентная артериальная гипертензия (РАГ), под которой подразумевается недостижение целевых значений уровня АД, несмотря на коррекцию образа жизни и одновременный прием трех и более антигипертензивных препаратов, включающих диуретик, в оптимальных дозах. Существует общепризнанное мнение о том, что среди больных РАГ встречаемость ПА выше, чем в общей популяции пациентов с АГ. В одном из крупных исследований распространенность ПА изучалась ретроспективно среди 1616 больных РАГ. В этом исследовании у больных с повышением соотношения альдостерон/ренин в плазме в дальнейшем проводили супрессивный солевой тест или тест с флюдрокортизоном. Первичный скрининг выявил 20,9 % больных с подозрением на ПА, хотя уточняющие тесты подтвердили лишь 11,3 % случаев [11]. В небольших исследованиях в различных клиниках мира частота ПА при РАГ составляла от 17 до 23 % (рис. 1). Более того, для больных РАГ характерно повышение уровня альдостерона даже в отсутствие ПА, что расценивается как важное звено патогенеза развития резистентности к антигипер-

Рисунок 1. Частота выявления первичного гиперальдостеронизма у больных резистентной артериальной гипертензией в различных клиниках мира (адаптировано из Calhoun D., Gallay B., Eide I. et al. Aldosterone and hypertension // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 1. — P. 1039–1045)



тензивной терапии и подтверждается, в частности, существенным снижением уровня АД при добавлении к терапии антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона [12]. Интересно, что данный эффект спиронолактона наблюдается даже у больных РАГ в отсутствие повышения уровня альдостерона по современным лабораторным стандартам, что говорит о наличии у таких больных относительного избытка альдостерона, который способствует повышению уровня АД.

Влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и прогноз

Как РАГ, так и ПА ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском, что указывает на необходимость своевременного выявления данных патологий.

Избыточная продукция альдостерона ассоциирована с развитием и прогрессированием АГ, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, с риском инсультов. В исследовании Framingham Offspring Study более высокий уровень альдостерона ассоциировался с увеличением уровня АД или риска развития АГ через четыре года наблюдения за 1688 пациентами с исходно нормальным уровнем АД (средний возраст — 55 лет, 58 % женщины) [13]. Помимо влияния на уровень АД, у больных ПА отмечалось значительно более выраженное по сравнению с больными эссенциальной АГ увеличение толщины комплекса интимы-медиа, скорости распространения пульсовой волны (то есть жесткости сосудистой стенки), частоты эндотелиальной дисфункции [14, 15], гипертрофии левого желудочка, в том числе с диастолической дисфункцией [16], и микроальбуминурии [17]. Несомненно, более выраженные органические поражения приводят к большему риску сердечно-сосудистых

событий по сравнению с сопоставимыми по возрасту, полу и уровню АД больными эссенциальной АГ [18, 19]. Было показано, что наличие ПА повышает риск сердечно-сосудистых осложнений в 4,2 раза, инфаркта миокарда в 6,5 раза и фибрилляции предсердий в 12,1 раза вне зависимости от уровня АД или от подтипа ПА (аденома или гиперплазия надпочечников) [18] (табл.).

В то же время больные РАГ характеризуются более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без резистентности к антигипертензивной терапии. Для больных РАГ характерна большая частота сахарного диабета, поражения почек [20, 21], гипертрофии левого желудочка, ретинопатии [22, 23], что транслируется в увеличение количества случаев инсульта, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [24, 25]. С учетом высокой распространенности ПА у больных РАГ непонятно, какой вклад вносит избыточная продукция альдостерона в данные результаты; так, лишь в некоторых исследованиях проводилось исключение наличия ПА как причины резистентности к антигипертензивной терапии, в соответствии с современными стандартами.

В последнее время появились данные об еще одном связующем звене между ПА и РАГ. Речь идет о синдроме обструктивного апноэ во время сна (СОАС). С одной стороны, СОАС очень часто присутствует у больных РАГ. При проспективном наблюдении 41 больного РАГ в 83 % случаев по данным полисомнографии был диагностирован СОАС [16]. В другом исследовании нарушения дыхания во время сна наблюдались у 85 % пациентов с РАГ [26]. При этом было показано, что тяжесть апноэ ассоциируется с развитием РАГ [27], а CPAP-терапия (от англ. continuous positive airway pressure — лечение путем создания положительного

Таблица

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(адаптировано из Milliez P., Girerd X., Pierre-Francois P. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1243–1248)

	ПА (n = 124)	АГ (n = 465)	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	Значение p
Инсульт, %	12,9	3,4	4,2 (2,0–8,6)	< 0,001
Инфаркт миокарда, %	4,0	0,6	6,5 (1,5–27,4)	< 0,005
Фибрилляция предсердий, %	7,3	0,6	12,1 (3,2–45,2)	< 0,0001
Гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии), %	34	24	1,6 (1,1–2,5)	< 0,01
Гипертрофия левого желудочка (по данным электрокардиографии), %	32	14	2,9 (1,8–4,6)	< 0,001

давления в верхних дыхательных путях) помогает преодолеть резистентность к антигипертензивной терапии и добиться уменьшения доз и/или количества препаратов в 71 % случаев [28, 29]. С другой стороны, было показано, что у больных ПА также часто выявляется СОАС [26]. В одном из исследований 325 пациентам с впервые выявленной АГ проводилась полисомнография, и 53 больным был поставлен диагноз СОАС. Из них в ходе дальнейшего обследования у 18 был выявлен ПА по результатам теста с солевой нагрузкой [30]. Интересно, что при этом уровень альдостерона коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ, показателем тяжести СОАС [26]. В одном из исследований больные РАГ с СОАС (диагностированным по результатам Берлинского опросника) характеризовались значительно большими показателями 24-часовой экскреции альдостерона с мочой, и у них была в два раза выше вероятность выявления ПА по сравнению с больными РАГ без признаков синдрома апноэ. Данные результаты говорят о том, что у больных РАГ наличие ПА может способствовать появлению или увеличению тяжести СОАС, что не исключает и предположения о влиянии СОАС на стимуляцию продукции альдостерона, что сейчас изучается в рамках проспективного исследования [31]. Одним из очень популярных в настоящее время объяснений большей частоты или тяжести СОАС при ПА является то, что у больных СОАС с повышенным уровнем альдостерона может наблюдаться задержка

жидкости, которая способствует отеку парафарингеальных тканей, тем самым увеличивая количество эпизодов апноэ/гипопноэ. Одним из подтверждений данной теории являются результаты исследования, в котором после 3 месяцев терапии спиронолактоном наблюдалось уменьшение тяжести СОАС на 50 % [32]. Так как СОАС, РАГ и ПА ассоциируются с более высоким сердечно-сосудистым риском, необходимо проводить полисомнографическое исследование у всех больных РАГ, ПА, а всем пациентам с нарушениями дыхания во время сна проводить скрининг на ПА.

Патофизиологические механизмы неблагоприятного влияния альдостерона на сердечно-сосудистую систему

Данные последних десятилетий позволили по-новому взглянуть на механизмы, лежащие в основе прогрессирования поражения органов-мишеней с последующим развитием резистентности к антигипертензивной терапии и сердечно-сосудистых заболеваний при повышении уровня альдостерона как у больных ПА, так и у больных РАГ. Как оказалось, помимо классического, геномного пути, опосредованного взаимодействием альдостерона с минералокортикоидными рецепторами (МКР), существует еще и быстрый, негеномный путь проведения клеточного сигнала, при помощи которого альдостерон способен изменить активность Na^+ , K^+ -АТФазы в течение нескольких секунд или минут

Рисунок 2. Неблагоприятные эффекты альдостерона
(адаптировано из Cohn J.N., Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 22, № 97. — P. 4F–12F)



[33, 34]. В экспериментальных исследованиях на гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиальных клетках было показано, что альдостерон связывается с мембранным рецептором, стимулирует активность фосфолипазы С, гидролиз мембранных фосфоинозитидов с образованием двух вторичных посредников: инозитолтрифосфата, который вызывает повышение внутриклеточного кальция, и диацилглицерола. Они активируют Ca^{2+} -зависимую протеинкиназу С и включают каскад фосфорилирования молекул насоса [35–37]. Насколько данные негеномные эффекты альдостерона независимы от МКР, до конца не ясно. В большинстве исследований антагонист МКР спиронолактон не блокировал негеномные эффекты альдостерона, однако в других исследованиях применение водорастворимого метаболита спиронолактона эплеренона предотвращало некоторые из них [19]. Также пока непонятно, какие клинические эффекты опосредованы негеномным путем, хотя показано, что они отвечают за повышение сосудистого сопротивления и АД при снижении сердечного выброса, противодействуют повышению в гладких мышцах сосудов уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), увеличивают чувствительность к прессорным эффектам катехоламинов и ангиотензина II, а также способствуют фиброзным процессам в неэпителиальных тканях.

В настоящее время в экспериментальных и клинических исследованиях выявлены разнообразные неблагоприятные эффекты альдостерона (рис. 2). Наиболее обсуждаемым является влияние альдостерона на воспаление, оксидативный стресс, фиброз и эндотелиальную функцию.

Альдостерон способствует оксидативному стрессу, воспалению и фиброзу

В экспериментальных условиях введение альдостерона крысам, получавшим высокосолевою диету, приводило к воспалительной инфильтрации моноцитами и макрофагами миокарда и коронарных артерий. Также наблюдалась повышенная экспрессия маркеров оксидативного стресса и воспаления, таких как циклооксигеназа-2, остеопонтин, белок хемотаксиса моноцитов-1, внутриклеточная молекула адгезии-1 [39, 40], что в дальнейшем приводило к развитию фиброза миокарда [41]. При этом антагонисты МКР блокировали как воспалительные, так и фиброзные изменения [41, 42], а у спонтанно-гипертензивных крыс [43] и на моделях сахарного диабета [44] уменьшали поражение клубочков независимо от уровня АД. Хотя роль оксидативного стресса и воспаления в развитии альдостерон-опосредованного поражения органов-мишеней изучалась в достаточно большом количестве исследований, до конца не ясны меха-

низмы и сигнальные пути, задействованные в прогрессировании от воспаления до ремоделирования и фиброза. Альдостерон повышает экспрессию нескольких стимулирующих фиброз молекул, которые могут способствовать ремоделированию сердца и сосудов. Например, в культуре кардиомиоцитов альдостерон способствовал повышению активности трансформирующего фактора бета-1 [45], что также было продемонстрировано и в других исследованиях, включая данные об уменьшении экспрессии трансформирующего фактора бета-1 в миокарде при применении антагонистов альдостерона [40, 46], хотя другие авторы эти данные не подтверждают [47]. Трансформирующий фактор бета-1 способствует фиброзу и ремоделированию за счет стимуляции клеточной трансформации в фибробласты [48], повышения синтеза матричных протеинов и интегринов и уменьшения продукции матричных металлопротеиназ [49]. Еще одним фактором, способствующим развитию гипертрофии и фиброза, является то, что альдостерон повышает экспрессию эндотелина-1 в сердце, сосудах и почках [50, 51]. Эндотелин стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов и повышает синтез коллагена фибробластами [52, 53], а применение антагонистов рецепторов эндотелина типа А у крыс предотвращало ремоделирование мелких артерий в ответ на введение альдостерона и фиброз сердца и сосудов при применении альдостерона совместно с высокосолевой диетой [50, 54].

Альдостерон, дисфункция эндотелия и другие эффекты

В большом количестве исследований было продемонстрировано, что введение альдостерона приводит к дисфункции эндотелия. Увеличение концентрации альдостерона ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией у больных АГ [55, 56]. Введение альдостерона здоровым добровольцам сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [57, 58], а применение антагонистов к альдостерону приводит к ее улучшению [59]. Это связано с тем, что альдостерон стимулирует образование реактивных форм кислорода, которые способствуют деградации оксида азота [60–62]. Помимо этого, альдостерон способствует развитию протромбогенного состояния, так как приводит к увеличению экспрессии и концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), который является ингибитором фибринолиза [63, 64]. В экспериментальных условиях введение альдостерона приводило к увеличению экспрессии PAI-1 в сердце, что полностью купировалось антагонистами МКР [40, 65]. Еще одним очень важным механизмом неблагоприятно-

го влияния альдостерона на сердечно-сосудистую систему является уменьшение барорефлекторной чувствительности. Альдостерон взаимодействует с рецепторами эпителия барорефлекторных зон, и в экспериментальных условиях было показано, что введение альдостерона уменьшает их чувствительность и снижает барорефлекторный контроль АД [66]. За счет данного эффекта альдостерон способен изменять локальную симпатическую активность сердца, и, возможно, это является еще одним механизмом развития гипертрофии левого желудочка.

Заключение

Таким образом, РАГ и ПА ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Одним из связующих звеньев между данными заболеваниями является избыток альдостерона, что проявляется как большей распространенностью ПА среди больных РАГ, так и более высоким уровнем альдостерона по сравнению с пациентами без резистентности к антигипертензивной терапии. Еще одним подтверждением важной роли альдостерона в развитии РАГ является значимое снижение уровня АД при добавлении к лечению антагонистов МКР, которые также могут влиять на другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, например, СОАС. Неблагоприятное влияние избытка альдостерона на разнообразные ткани и органы, включая миокард, сосуды, почки и головной мозг, опосредовано, в частности, дисфункцией эндотелия, воспалением, оксидативным стрессом и фиброзом. Данные эффекты альдостерона способствуют быстрому прогрессированию поражения органов-мишеней, повышению уровня АД с развитием резистентности к антигипертензивной терапии и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 9. — P. 3266–3281.
2. Lim P., Dow E., Brennan G., Jung R.T., MacDonald T.M. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14, № 5. — P. 311–315.
3. Loh K., Koay E., Khaw M., Emmanuel S.C., Young W.F. Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 8. — P. 2854–2859.
4. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 2. — P. 161–165.
5. Rossi G., Bernini G., Caliumi C. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 11. — P. 2293–2300.
6. Schwartz G., Turner S. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, № 2. — P. 386–394.
7. Ito Y., Takeda R., Karashima S. et al. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects // *Hypertens. Res.* — 2011. — Vol. 34, № 1. — P. 98–102.
8. Calhoun D.A. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Pro) // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50, № 3. — P. 447–453.
9. Sukor N., Kogovsek C., Gordon R., Robson D., Stowasser M. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 3. — P. 1360–1364.
10. Rossi G., Seccia T., Pessina A. et al. Primary aldosteronism — part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling // *J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 21, № 4. — P. 447–454.
11. Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371, № 9628. — P. 1921–1926.
12. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, № 11. — P. 925–930.
13. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 1. — P. 33–41.
14. Bernini G., Galetta F., Franzoni F. et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 12. — P. 2399–2405.
15. Tsuchiya K., Yoshimoto T., Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure // *Endocrine J.* — 2009. — Vol. 56, № 4. — P. 553–559.
16. Tsioufis C., Tsiachris D., Dimitriadis K. et al. Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism // *Clin. Cardiol.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 431–436.
17. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, № 2. — P. 232–238.
18. Milliez P., Girerd X., Plouin P. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1243–1248.
19. Stowasser M., Sharman J., Leano R. et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 9. — P. 5070–5076.
20. McAdam-Marx C., Ye X., Sung J.C., Brixner D.I. et al. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31, № 5. — P. 1116–1123.
21. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 12. — P. 2271–2277.
22. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L. et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 11. — P. 2063–2070.

23. Muxfeldt E.S., Bloch K.V., Nogueira A.R. et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension // *Blood Pres. Monitor.* — 2003. — Vol. 8, № 5. — P. 181–185.
24. Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18, № 11. — P. 1422–1428.
25. Isaksson H., Ostergren J. Prognosis in therapy-resistant hypertension // *J. Int. Med.* — 1994. — Vol. 236, № 6. — P. 643–649.
26. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension // *Chest.* — 2007. — Vol. 131, № 2. — P. 453–459.
27. Lavie P., Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension // *Sleep.* — 2001. — Vol. 24, № 6. — P. 721–725.
28. Dernaika T.A., Kinasewitz G.T., Tawk M.M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea // *J. Clin. Sleep Med.* — 2009. — Vol. 5, № 2 — P. 103–107.
29. Lozano L., Tovar J. L., Sampol G. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 10. — P. 2161–2168.
30. Di Murro A., Petramala L., Cotesta D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2010. — Vol. 11, № 3. — P. 165–172.
31. Acelajado M.C., Calhoun D.A. Aldosteronism and resistant hypertension // *Int. J. Hypertens.* — 2011. — Article ID 837817. doi: 10.4061/2011/837817.
32. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report // *J. Hum. Hypertens.* — 2010. — Vol. 24, № 8. — P. 532–537.
33. Funder J.W. Mineralocorticoid receptors: distribution and activation // *Heart Failure Rev.* — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 15–22.
34. Boldyreff B., Wehling M. Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action // *News Physiol. Sci.* — 2004. — Vol. 19. — P. 97–100.
35. Liu S.L., Schmuck S., Choraczewski J.Z., Gros R., Feldman R.D. Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 19. — P. 2400–2406.
36. Uhrenholt T.R., Schjerning J., Hansen P.B. et al. Rapid inhibition of vasoconstriction in renal afferent arterioles by aldosterone // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 93, № 12. — P. 1258–1266.
37. Arima S., Kohagura K., Xu H.L. et al. Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 352–357.
38. Michea L., Delpiano A.M., Hirschfeld C., Lobos L., Lavandero S., Marusic E.T. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺-exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146, № 3. — P. 973–980.
39. Rocha R., Stier C.T.J., Kifor I. et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141, № 10. — P. 3871–3878.
40. Sun Y., Zhang J., Lu L., Bedigian M.P., Robinson A.D., Weber K.T. Tissue angiotensin II in the regulation of inflammatory and fibrogenic components of repair in the rat heart // *J. Lab. Clin. Med.* — 2004. — Vol. 143, № 1. — P. 41–51.
41. Brilla C.G., Weber K.T. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis // *J. Lab. Clin. Med.* — 1992. — Vol. 120, № 6. — P. 893–901.
42. Rocha R., Martin-Berger C.L., Yang P. et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143, № 12. — P. 4828–4836.
43. Rocha R., Chander P.N., Khanna K., Zuckerman A., Stier C.T. Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31, № 1, Pt. 2. — P. 451–458.
44. Han S.Y., Kim C.H., Kim H.S. et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17, № 5. — P. 1362–1372.
45. Chun T.Y., Bloem L.J., Pratt J.H. Aldosterone inhibits inducible nitric oxide synthase in neonatal rat cardiomyocytes // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144, № 5. — P. 1712–1717.
46. Wahed M.I., Watanabe K., Ma M. et al. Effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in rats with dilated cardiomyopathy // *Pharmacology.* — 2005. — Vol. 73, № 2. — P. 81–88.
47. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 283, № 5. — H1802–H1810.
48. Okada H., Danoff T.M., Kalluri R., Neilson E.G. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, № 4, Pt. 2. — P. F563–F574.
49. Ma L.J., Yang H., Gaspert A. et al. Transforming growth factor- β -dependent and -independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in $\beta 6^{-/-}$ mice // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 163, № 4. — P. 1261–1273.
50. Park J.B., Schiffrin E.L. Cardiac and vascular fibrosis and hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1 // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15, № 2, Pt. 1. — P. 164–169.
51. Wong S., Brennan F.E., Young M.J. et al. A direct effect of aldosterone on endothelin-1 gene expression in vivo // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148, № 4. — P. 1511–1517.
52. Guarda E., Katwa L.C., Myers P.R., Tyagi S.C., Weber K.T. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 27, № 12. — P. 2130–2134.
53. Tostes R.C., Touyz R.M., He G., Ammarguella F., Schiffrin E.L. Endothelin A receptor blockade decreases expression of growth factors and collagen and improves matrix metalloproteinase-2 activity in kidneys from stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 39, № 6. — P. 892–900.
54. Pu Q., Neves M.F., Viridis A. et al. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 1. — P. 49–55.
55. Taddei S., Viridis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension // *Hypertension.* — 1993. — Vol. 21, № 6, Pt. 2. — P. 929–933.
56. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Green S.A., Renfro K.Y., Calhoun D.A. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 23. — P. 2857–2861.

57. Farquharson C.A., Struthers A.D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2002. — Vol. 103, № 4. — P. 425–431.
58. Romagnì P., Rossi F., Guerrini L., Quirini C., Santemma V. Aldosterone induces contraction of the resistance arteries in man // *Atherosclerosis*. — 2003. — Vol. 166, № 2. — P. 345–349.
59. Farquharson C.A., Struthers A.D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure // *Circulation*. — 2002. — Vol. 101, № 6. — P. 594–597.
60. Iglarz M., Touyz R.M., Viel E.C., Amiri F., Schiffrin E.L. Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotensin system // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 7. — P. 597–603.
61. Blanco-Rivero J., Cachofeiro V., Lahera V. et al. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 107–112.
62. Calo L. A., Zaghetto F., Pagnin E. et al. Effect of aldosterone and glycyrrhetic acid on the protein expression of PAI-1 and p22phox in human mononuclear leukocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 1973–1976.
63. Chun T.Y., Pratt J.H. Aldosterone increases plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in rat cardiomyocytes // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 239, № 1–2. — P. 55–61.
64. Fejes-Tóth G., Náráy-Fejes-Tóth A. Early aldosterone-regulated genes in cardiomyocytes: clues to cardiac remodeling? // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148, № 4. — P. 1502–1510.
65. Oestreicher E.M., Martinez-Vasquez D., Stone J.R. et al. Aldosterone and not plasminogen activator inhibitor-1 is a critical mediator of early angiotensin II/NG-nitro-l-arginine methyl ester-induced myocardial injury // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 20. — P. 2517–2523.
66. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 24, № 5. — P. 571–575.