

Шідловський В.О.¹ , Шідловський О.В.¹ , Кравців В.В.² ¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна² Комерційне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», м. Львів, Україна

Первинний гіперальдостеронізм. Механізми і наслідки патологічного впливу на організм (огляд літератури)

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):351-357. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174824

Резюме. Робота побудована на аналізі даних світової літератури, присвяченій первинному гіперальдостеронізму. Наведені дані про механізми патологічного впливу на системи організму надлишкової автономної секреції альдостерону. Розкриті шляхи впливу надлишку альдостерону на серцево-судинну та нервову системи, нирки, якість і тривалість життя. Показано, що альдостерон активує специфічні внутрішньоклітинні геномні та негеномні шляхи впливу на серцево-судинну систему й індукує розвиток кардіофіброзу, фібриляції передсердь і серцевої недостатності. Звернута увага на те, що гіперальдостеронізм є причиною розвитку метаболічного синдрому, погіршення якості та зменшення тривалості життя.

Ключові слова: первинний гіперальдостеронізм; патологічні наслідки для організму; механізми розвитку; огляд

Вивчення основних питань патологічного впливу надлишкової автономної секреції альдостерону на організм базується на розумінні його фізіологічних функцій і ролі в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі. Фізіологічну роль альдостерону достатньо глибоко вивчено, і відзначено, що крім фізіологічних він має негативні системні та серцеві ефекти, зокрема сприяє запаленню, фіброзу, гіпертрофії та загибелі клітин [1–3].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє суттєву роль у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [4]. За фізіологічних умов система регулює внутрішньосудинний об'єм та відновлення тканин шляхом активації запальних і проліферативних механізмів. Спочатку знижена перфузія ниркових юкстагломерулярних клітин призводить до секреції реніну. Ренін розщеплює ангіотензиноген до ангі-

отензину I, який далі розщеплюється до активного ангіотензину II за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту. У заключній частині цього шляху активний ангіотензин II регулює синтез та виділення альдостерону з кори надниркових залоз, а також сприяє ремоделюванню шлуночків, гіпертрофії міокарда, системній вазоконстрикції і росту гладких м'язів судин через дію на активний ангіотензин II рецептора типу 1 [4–10].

Класична дія альдостерону — стимуляція затримки натрію, особливо в дистальному нефроні, а також у дистальному відділі товстої кишки та потових залозах. Затримка натрію пов'язана з підвищеною секрецією іонів калію та водню [11]. Отже, основними функціями альдостерону є регуляція позаклітинного об'єму, артеріального тиску та контроль гомеостазу калію.

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шідловський Віктор Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 370 80 02
For correspondence: Viktor A. Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery 1 with urology, minimally invasive surgery and neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact tel.: +38 (067) 370 80 02

Full list of author information is available at the end of the article.

Ці класичні ефекти альдостерону опосередковані мінералокортикоїдними рецепторами (МР), що розташовані в цитозолі епітеліальних клітин, відповідальних за реабсорбцію натрію та секрецію калію, і їх називають геномними, оскільки вони включають ефекти лігандного рецептора, пов'язаного з транскрипцією гена всередині цих клітин [12]. У дистальному нефроні апікальні мембрани цих клітин містять амilorидчутливі канали натрію, що опосередковують реабсорбцію натрію через апікальну мембрану із сечі на цитозоль [13]. Альдостерон призводить до посилення експресії зовнішнього ниркового калієвого каналу на апікальній поверхні дистальних звивистих та збірних проточних клітин, тим самим підвищуючи трубну здатність виділяти калій [14, 15].

Окрім епітеліальних клітин, МР ідентифікували ще й в ендотеліальних клітинах, гладких м'язах, судинах, макрофагах, адипоцитах, кардіоміоцитах та гіпокампі головного мозку [16, 17]. Результати

експериментальних досліджень показали, що активація МР у тканинах серця, нирок, судинах сприяє підвищенню артеріального тиску. Надлишок альдостерону призводить до серцево-судинного ушкодження (запалення, фіброзу та ремоделювання серця, судин і нирок) за допомогою прямих механізмів, що не залежать від його впливу на артеріальний тиск (рис. 1) [17].

При первинному гіперальдостеронізмі (ПГА) активація альдостероном МР у межах серцевих ендотеліальних клітин і макрофагів спричиняє запалення та ушкодження серцевого м'яза [18, 19]. Виявлено також негеномні ефекти альдостерону в тканинах судин і нирок, що опосередковані взаємодією з МР або іншими рецепторами (включаючи G-білки рецептора естрогену 1) [20].

Надмірна секреція альдостерону викликає реабсорбцію натрію в ниркових каналцях та збільшення об'єму судинного русла, що в кінцевому підсумку призводить до АГ. Довготривала затримка натрію в

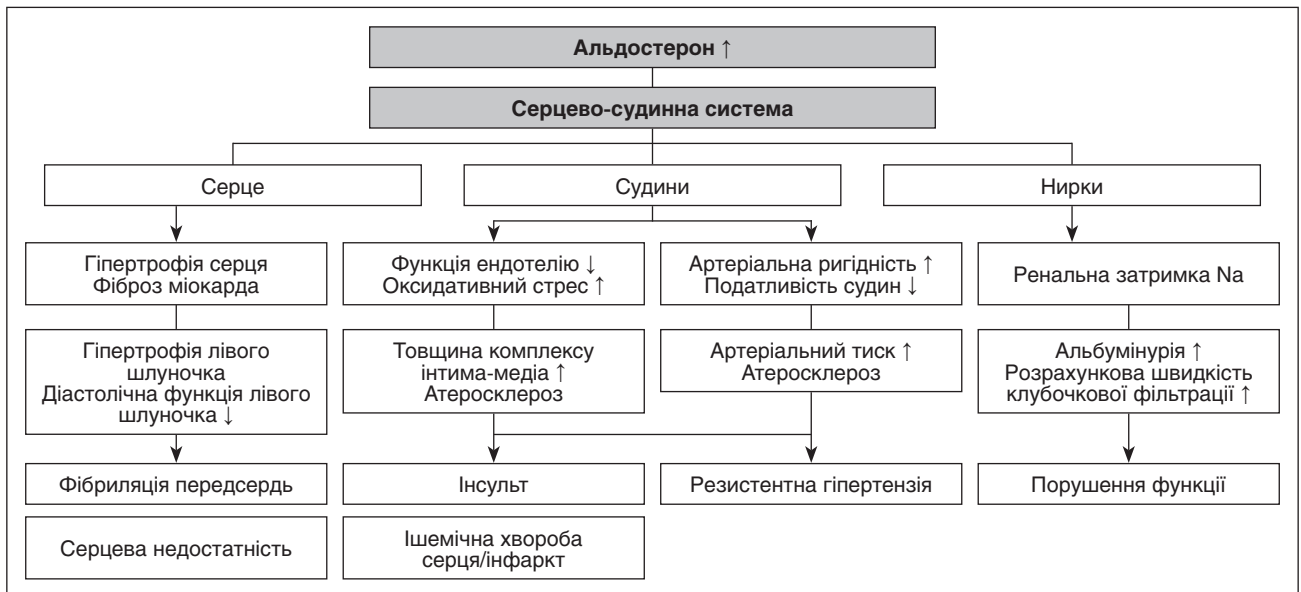


Рисунок 1. Механізми серцево-судинних і ниркових впливів надлишку альдостерону

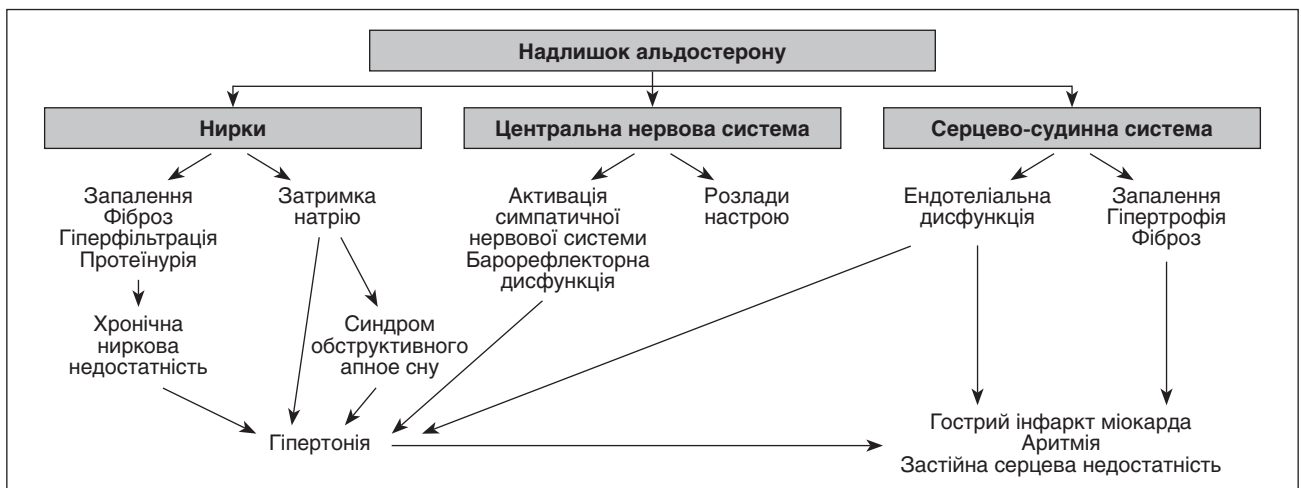


Рисунок 2. Наслідки первинного гіперальдостеронізму, зумовлені активацією мінералокортикоїдних рецепторів у тканинах

дистальних каналцях пов'язана з втратою калію із сечею та може зумовити гіпокаліємію [14, 15]. На цьому фоні може розвиватись метаболічний алкалоз, що є результатом збільшення екскреції водневих іонів із сечею. Крім ефектів, що виникають через надмірну затримку натрію в дистальних каналцях та втрату калію, останнім часом було з'ясовано, що надлишок альдостерону має несприятливі наслідки, пов'язані з надмірною активацією МР в інших тканинах (рис. 2) [20].

На рис. 2 наведено відомі на сьогодні ефекти надлишку альдостерону: наслідки впливу на нирки, центральну нервову та серцево-судинну системи.

Під час експериментальних досліджень і клінічних досліджень на людях встановлено, що альдостерон після взаємодії з МР здатний активувати специфічні внутрішньоклітинні геномні та негеномні шляхи, регулюючи таким чином гомеостаз серцево-судинної системи. Важливо, що за допомогою цього механізму фізіологічної дії альдостерон стає визначальним регулятором функцій і росту різних типів клітин, у тому числі фіброblastів, кардіоміоцитів та клітин судин. У разі високих рівнів альдостерону у крові він глибоко змінює фізіологію цих клітин і тому стає основою багатьох серцево-судинних розладів. Доведено, що надлишок альдостерону може індукувати ендотеліальну дисфункцію та ремоделювання судин, посилювати симпатичний тонус і викликати спазм судин, знижувати чутливість барорецепторів (рис. 3) [21].

Альдостерон впливає на всі типи клітин, що є первинними компонентами серцевої тканини (кардіоміоцити, фіброblastи, ендотеліальні клітини), а

також активує макрофаги. Надлишок альдостерону індукує збільшення кількості кардіоміоцитів і ремоделювання серцевого м'яза, що призводить до гіпертрофії лівого шлуночка та до діастолічної дисфункції. Він також активує перехід фіброblastів у міофіброblastи, що продукують колаген та інші білки позаклітинного матриксу, спричиняючи фіброз. Фіброзна тканина викликає електричну неоднорідність міокарда, тим самим зумовлюючи розвиток миготливої аритмії. Ендотеліальні клітини під впливом надлишку альдостерону переходять у міофіброblastи, що сприяють розвитку фіброзу. Активація МР на моноцитах/макрофагах спричиняє запалення, некроз і репаративний фіброз, а згодом і розвиток фібриляції передсердь. Надлишок альдостерону викликає гіпокаліємію, наслідками якої є пролонгування інтервалу PQ, аномальне наповнення лівого шлуночка та серцева недостатність.

Одним із серйозних ускладнень ПГА є кардіальний фіброз. Розвиток фіброзу серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою опосередковується міофіброblastами, що реагують на альдостерон шляхом підвищення синтезу та секреції фібрилярних попередників колагену [22, 23] (рис. 4). Двома більш поширеними попередниками колагену в серці є проколаген типу I і проколаген типу III, яким передують триспіральні проколагенні попередники, що потребують розщеплення кінцевих пропептидів до інтеграції в молекулу колагену. Карбоксикінцевий пропептид проколагену I типу можна кількісно визначити та використати для оцінки кількості колагену і, таким чином, тяжкості фіброзу міокарда [11, 24].

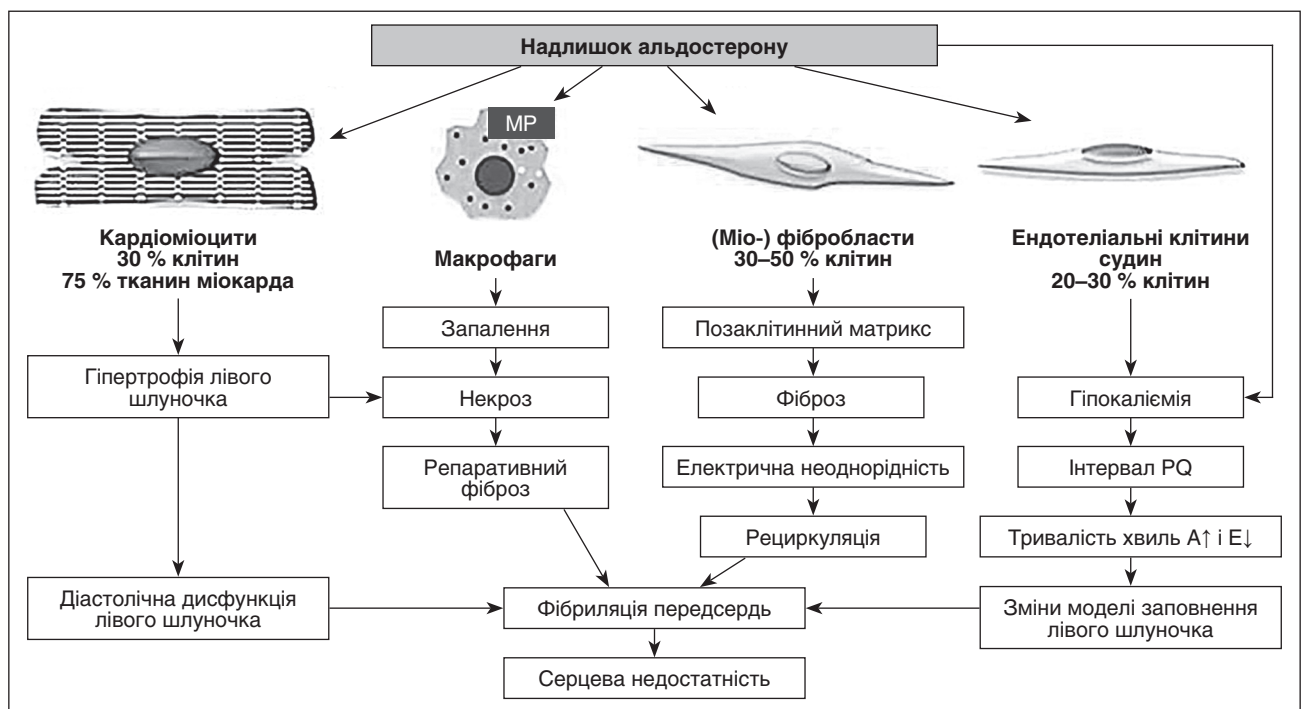


Рисунок 3. Механізми, за допомогою яких надлишок альдостерону спричиняє розвиток фібриляції передсердь і серцевої недостатності

Крім надмірної АГ, надлишок альдостерону індукує запалення, реконструкцію та фіброз у тканинах судин і серця, що в кінцевому результаті спричиняє прогресування АГ, серцевої недостатності та викликає електричне ремоделювання серця, фібриляції передсердь, атеросклероз і фіброз. Порівняно з хворими на есенціальну гіпертензію, які мають однакові показники артеріального тиску, в пацієнтів з ПГА виявляють збільшені розмір лівого шлуночка, товщину інтими сонної артерії та швидкість поширення пульсової хвилі по стегновій артерії, і, що важливо, в них зростає частота серцево-судинних ускладнень, включаючи аритмії, інфаркти міокарда, інсульту, та смертність від них [25–28].

Існування різновидів родинного гіперальдостеронізму з відомими генетичними мутаціями дало унікальну можливість вивчити незалежно від артеріального тиску ефекти надлишку альдостерону. Дослідження членів цих родин дозволило виявити осіб з підтвердженням біохімічним способом ПГА до початку АГ, а отже, й оцінити ефекти надлишку альдостерону незалежно від рівня артеріального тиску [29, 30].

Ехокардіографічні дослідження, проведені в таких нормотензивних індивідів з I фенотипом родинного гіперальдостеронізму, показали збільшення товщини лівого шлуночка та зниження діастолічної функції порівняно з пацієнтами з есенціальною гіпертонічною хворобою, ідентичними за віком і статтю, які мали аналогічні показники цілодобово-

го контролю рівня артеріального тиску [31]. В цих осіб зростає рівень прозапального інтерлейкіну-6 в сироватці крові, що підтверджує уявлення про запалення як ключовий компонент серцево-судинних ушкоджень, які виникають при надлишку альдостерону. В літературі описано генетично залежні випадки ПГА на основі односторонньої аденоми надниркової залози одночасно з високою секрецією альдостерону та кортизолу. У цих хворих порівняно частіше виникали серцево-судинні ускладнення, розвивалися фіброз міокарда та судин, цукровий діабет і остеопороз, інфаркт міокарда й інсульту. Крім того, встановлено, що судинні події можуть бути наслідком не лише серцево-судинних ушкоджень, а й посиленого проникнення Ca^{2+} в тромбоцити з їх подальшими дегрануляцією, агрегацією й адгезією. У кінцевому результаті таке поєднання патологічних змін спричиняє розвиток гострих тромботичних оклюзій після розриву атеросклеротичних бляшок та ішемічних серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда й ішемічний інсульт [31, 32].

Експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що наслідком надлишку альдостерону є також ушкодження нирок через механізми, які не залежать від рівня АГ. Пацієнти з ПГА мають підвищений рівень екскреції альбуміну із сечею порівняно з хворими на есенціальну гіпертензію [33]. Це вказує на те, що альбумінурія відображає стан гломерулярної гіперфільтрації, порушеної внаслідок патологічної дії альдостерону, викликаного затримкою

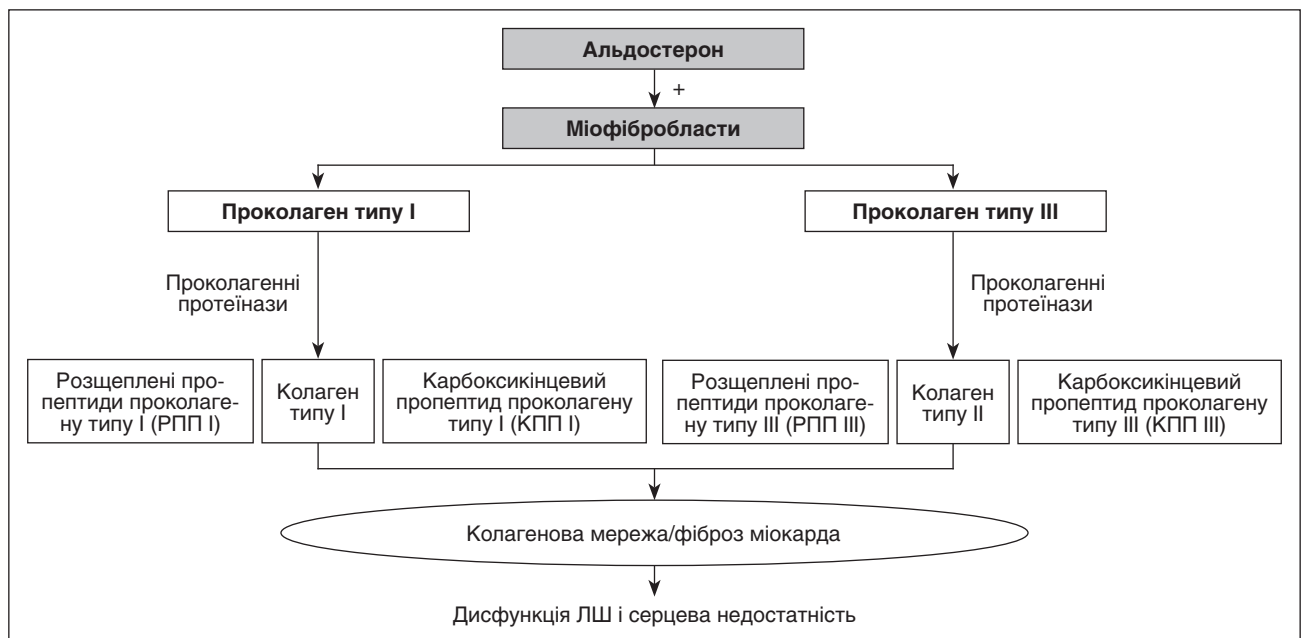


Рисунок 4. Патологічні механізми розвитку фіброзу міокарда на основі первинного гіперальдостеронізму
Примітка: альдостерон, як і інші цитокіни, фактори росту та гормони, стимулює міофібробласти синтезувати та виділяти два головних попередники колагену в серці — проколаген типу I і проколаген типу III. Проколагенні протеїнази є ферментами, що перетворюють проколаген у молекули колагену, розщеплюючи кінцеві пропептиди. Розщеплені пропептиди проколагену I типу і проколагену III типу циркулюють у крові та можуть бути кількісно визначені як непрямий показник синтезу колагену. Зрілі молекули колагену в процесі ферментації утворюють колагенову мережу, відповідальну за фіброз міокарда, що призводить до патологічного ремоделювання, дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності.

натрію та збільшенням циркулюючого об'єму крові (рис. 1, 2). Встановлено, що після односторонньої адреналектомії або лікування із застосуванням спіронолактону суттєво покращилася фільтраційна функція нирок [34, 35].

Клінічні спостереження та спеціальні дослідження дають підстави вважати, що у хворих на ПГА є клінічні ознаки метаболічного синдрому. Аналіз літератури свідчить про активний інтерес до вивчення питання про зв'язок між ПГА та різними компонентами метаболічного синдрому [36]. Встановлено позитивні кореляції між рівнем альдостерону та індексом маси тіла. За даними F. Fallo та співавторів (2006), метаболічний синдром і особливо гіперглікемія були більш поширеними серед пацієнтів з ПГА, ніж у хворих на есенціальну гіпертензію [37]. Виявлено також підвищення інсулінорезистентності та зниження рівня адипонектину у хворих на ПГА порівняно з аналогічною кількістю підібраних пацієнтів з есенціальною гіпертензією [38–41]. Прояви метаболічного синдрому в пацієнтів з альдостерон-продукуючою аденомою після адреналектомії зникають [42].

Наслідки надмірно неадекватної активності альдостерону асоціюються з порушенням якості життя. ПГА створює несприятливі психоемоційні умови для життя, що значно знижують його якість. На його фоні розвиваються депресія, тривога, напади необгрунтованої люті, прояви яких зменшуються або ж зникають після лікування [43]. Можуть бути й інші прояви ПГА, зокрема такі, як розлади загального стану та психіки: сонливість, втомлюваність, знижена здатність зосереджуватись, ніктурія, м'язова слабкість, обструктивне апное уві сні, та відомі ускладнення лікування спіронолактоном (стаєва слабкість, гінекомастія, розлади менструального циклу). Інтенсивність проявів цих симптомів швидко знижується після адреналектомії з приводу альдостерон-продукуючої аденоми і повільніше та менш повно — при лікуванні блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів.

У патогенетичному обгрунтуванні лікування хворих на ПГА важливим вважають питання про те, який напрямок у лікуванні повинен бути пріоритетним: специфічне (хірургічне або медикаментозне) лікування, спрямоване на зниження рівня альдостерону (зменшення його продукування), або лікування антигіпертензивними препаратами, спрямоване на зниження артеріального тиску до норми. Накопичені на сьогодні наукові дані свідчать про те, що хірургічне або специфічне медикаментозне лікування, з огляду на клінічні безпосередні та віддалені результати, істотно перевершує за ефективністю неспецифічне антигіпертензивне лікування. При цьому встановлено, що хірургічне лікування є ефективнішим порівняно з медикаментозною блокадою мінералокортикоїдних рецепторів. Важливо відзначити, що при порівнянні частоти серцево-судинних ускладнень, про які згадувалось вище, вона виявилась суттєво нижчою в разі хірургічного або

специфічного медикаментозного лікування [41]. У дослідженні, представленою M. Briet та співавт. (2013), доведено, що при ПГА одностороння адреналектомія або лікування блокаторами МР сприяє покращенню ендотеліальної функції, зменшенню жорсткості артеріальних судин, маси лівого шлуночка порівняно з хворими, яких лікували неспецифічними антигіпертензивними препаратами, при однакових параметрах артеріального тиску [42]. На підставі цих клінічних даних розроблено й обгрунтовано концепцію раннього виявлення та специфічного хірургічного або медикаментозного лікування осіб з ПГА, що забезпечує кращу якість і більшу тривалість життя пацієнтів [43, 44].

Висновки

Наведені дані літератури вказують на те, що первинний гіперальдостеронізм має багатосистемний патологічний вплив на організм. Його наслідками є розвиток артеріальної гіпертензії, серцевої та ниркової недостатності, збільшення частоти інфарктів, інсультів і смертності від них, погіршення якості та скорочення тривалості життя.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Pishak VP, Krivchanska MI. Renin-angiotensin-aldosterone system: molecular mechanism of regulation and polymorphism of genes in pathology. *Biological systems*. 2013;5(3):305-310. (In Ukrainian).
2. Korolyuk OYa, Radchenko OM. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of blood pressure: a review of literature. *Medical Newspaper Health of Ukraine 21st Century*. 2018;20(441):12-13. (in Ukrainian).
3. Mondaca-Ruff D, Riquelme JA, Quiroga C, et al. Angiotensin II-Regulated Autophagy Is Required for Vascular Smooth Muscle Cell Hypertrophy. *Front Pharmacol*. 2019 Feb 5;9:1553. doi: 10.3389/fphar.2018.01553.
4. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1677-87. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007.
5. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2018;114(4):529-539. doi: 10.1093/cvr/cvy023.
6. Antoniak S, Cardenas JC, Buczek LJ, Church FC, Mackman N, Pawlinski R. Protease-Activated Receptor 1 Contributes to Angiotensin II-Induced Cardiovascular Remodeling and Inflammation. *Cardiology*. 2017;136(4):258-268. doi: 10.1159/000452269.
7. Dell'Italia LJ. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. *Circ Res*. 2015 Jan 2;116(1):206-13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302706.
8. Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1017-55. doi: 10.1002/cphy.c130037.
9. Baker ME, Katsu Y. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Evolution of the mineralocorticoid receptor: Sequence, structure and function *J Endocrinol*. 2017 Jul;234(1):T1-T16. doi: 10.1530/JOE-16-0661.
10. Wynne BM, Chiao CW, Webb RC. Vascular Smooth Muscle Cell

- Signaling Mechanisms for Contraction to Angiotensin II and Endothelin-1. *J Am Soc Hypertens.* 2009 Mar-Apr;3(2):84-95. doi: 10.1016/j.jash.2008.09.002.
11. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* 2015 Mar;169(3):323-33. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.
12. Grossmann C, Gekle M. Non-classical actions of the mineralocorticoid receptor: misuse of EGF receptors? *Mol Cell Endocrinol.* 2007 Oct 15;277(1-2):6-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.07.001.
13. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol.* 2005 Jul;186(1):1-20. doi: 10.1677/joe.1.06017.
14. Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol.* 2013 May;33(3):215-28. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.04.002.
15. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int.* 2018 Jan;93(1):41-53. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.018.
16. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1327-84. doi: 10.1152/physrev.00026.2015.
17. Davel AP, Jaffe IZ, Tostes RC, Jaisser F, Belin de Chantemèle EJ. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Oct 1;315(4):H989-H999. doi: 10.1152/ajpheart.00073.2018.
18. Sahay M, Sahay RK. Low renin hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Sep;16(5):728-39. doi: 10.4103/2230-8210.100665.
19. Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 11;19(2). pii: E546. doi: 10.3390/ijms19020546.
20. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1327-84. doi: 10.1152/physrev.00026.2015.
21. López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jun 9;65(22):2449-56. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.
22. Ho JE, Shi L, Day SM, Colan SD, Russell MW, Towbin JA, Sherid MV. Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart.* 2017 Nov 1;4(2):e000615. doi: 10.1136/openhrt-2017-000615.
23. Lim JS, Park S, Park SI, et al. Cardiac Dysfunction in Association with Increased Inflammatory Markers in Primary Aldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Dec;31(4):567-576. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.567.
24. Cannavo A, Bencivenga L, Liccardo D. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Sep 19;2018:1204598. doi: 10.1155/2018/1204598.
25. Chen ZW, Hung CS, Wu VC, Lin YH. Primary Aldosteronism and Cerebrovascular Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Dec;33(4):429-434. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.429.
26. Young WF. Pathophysiology and clinical features of primary aldosteronism. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-clinical-features-of-primary-aldosteronism>.
27. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Incidence of Atrial Fibrillation and Mineralocorticoid Receptor Activity in Patients With Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *JAMA Cardiol.* 2018 Aug 1;3(8):768-774. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2003.
28. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5070-5076. doi: 10.1210/jc.2005-0681.
29. Stein DL, Yee J. Dr. Conn Lives on: Insights Into Screening and Genetics of Primary Aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Mar;26(2):81-84. doi: 10.1053/j.ackd.2019.03.018.
30. Borst O, Schmidt EM, Munzer P, et al. The serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) influences platelet calcium signaling and function by regulation of Orai1 expression in megakaryocytes. *Blood.* 2012 Jan 5;119(1):251-61. doi: 10.1182/blood-2011-06-359976.
31. Tang L, Li X, Wang B, et al. Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Coproducing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism. *Int J Endocrinol.* 2018 Mar 25;2018:4920841. doi: 10.1155/2018/4920841.
32. Nykonenko AO, Zubryk IV, Podluzhnyi OO, Yakymenko VV. Analysis of the renal hemodynamics state in patients, suffering primary hyperaldosteronism in accordance to data of ultrasonographic Doppler scanning. *Klinicheskaia Khirurgiia.* 2019;86(1):35-39. doi: 10.26779/2522-1396.2019.01.35.
33. Kramers BJ, Kramers C, Lenders JW, Deinum J. Effects of Treating Primary Aldosteronism on Renal Function. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Mar;19(3):290-295. doi: 10.1111/jch.12914.
34. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2015 Nov;173(5):665-75. doi: 10.1530/EJE-15-0450.
35. Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):454-9. doi: 10.1210/jc.2005-1733.
36. Fallo F, Della Mea P, Sonino N, et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* 2007 Aug;20(8):855-61. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.03.012.
37. Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, et al. Adipokines and Cardiometabolic Profile in Primary Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2391-8. doi: 10.1210/jc.2009-2204.
38. Iacobellis G, Petramala L, Cotesta D, et al. Adipokines and Cardiometabolic Profile in Primary Hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2391-8. doi: 10.1210/jc.2009-2204.
39. Monticone S, Burrello J, Tizzan D, Bertello C, Viola A, Buffolo F. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 11;69(14):1811-1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052.
40. Apostolopoulou K, Kunzel HE, Gerum S, et al. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: across-sectional study. *World J Biol Psychiatry.* 2014 Jan;15(1):26-35. doi: 10.3109/15622975.2012.665480.
41. Indra T, Holaj R, Štrauch B, et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015 Dec;16(4):1109-17. doi: 10.1177/1470320314549220.
42. Briet M, Schiffrin EL. Vascular Actions of Aldosterone. *J Vasc Res.* 2013;50(2):89-99. doi: 10.1159/000345243.
43. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):80-5. doi: 10.1001/archinternmed.2007.33.
44. Tuka V, Matoulek M, Rosa J, et al. The Effect of Adrenalectomy on Exercise Response of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Exercise Tolerance in Primary Aldosteronism. *Physiol Res.* 2018 May 4;67(2):233-238. doi: 10.33549/physiolres.933651.

Отримано 20.05.2019 ■

Information about authors

Viktor A. Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery 1 with urology, minimally invasive surgery and neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact tel.: +38 (067) 370 80 02; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8869-5780>

Olexandr V. Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery 1 with urology, minimally invasive surgery and neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: sofija.viktorolex@gmail.com; contact tel.: +38 (067) 370 80 02; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5049-7404>

Victor V. Kravtsiv, MD, PhD, cardiologist, Commercial Unprofitable Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center", Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9883-8669>

Шидловский В.А.¹, Шидловский А.В.¹, Кравцив В.В.²

¹ Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина

² Коммерческое неприбыльное предприятие Львовского областного совета «Львовский областной клинический лечебно-диагностический кардиологический центр», г. Львов, Украина

**Первичный гиперальдостеронизм.
Механизмы и последствия патологического воздействия на организм
(обзор литературы)**

Резюме. Работа построена на анализе данных мировой литературы, посвященной первичному гиперальдостеронизму. Приведены данные о механизмах патологического воздействия на системы организма избыточной автономной секреции альдостерона. Раскрыты пути влияния избытка альдостерона на сердечно-сосудистую и нервную системы, почки, качество и продолжительность жизни. Показано, что альдостерон активирует специфические внутриклеточные геномные и негеномные пути влияния

на сердечно-сосудистую систему и индуцирует развитие кардиофиброза, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Обращено внимание на то, что гиперальдостеронизм является причиной развития метаболического синдрома, ухудшения качества и продолжительности жизни.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм; патологические последствия для организма; механизмы развития; обзор

V.A. Shidlovsky¹, A.V. Shidlovsky¹, V.V. Kravtsiv²

¹ State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine

² Commercial Nonprofit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center", Lviv, Ukraine

**Primary hyperaldosteronism.
Mechanisms and consequences of pathological influence on an organism
(review of literature)**

Abstract. The work is based on the analysis of world literature data on primary hyperaldosteronism. The data on mechanisms of pathological influences of excessive autonomous aldosterone secretion on the body systems are given. The ways of excessive aldosterone influence on the cardiovascular and nervous system, kidneys, quality and life expectancy are revealed. It is shown that aldosterone activates specific intracellular genomic and non-

genomic pathways of influence on the cardiovascular system and induces the development of cardiofibrosis, atrial fibrillation and heart failure. Attention is drawn to the fact that hyperaldosteronism is a cause of the development of metabolic syndrome, deterioration in quality of life and reduction of life expectancy.

Keywords: primary hyperaldosteronism; pathological consequences for an organism; mechanisms of development; review