

Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии

А.А. Маркель

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Обзор посвящен рассмотрению вопросов генетической детерминации и патофизиологии одной из форм гипертонической болезни – низкорениновой артериальной гипертензии. На первый взгляд, развитие низкорениновой гипертензии представляется «протоестественным», так как ренин как ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы, играющей важную роль в процессе формирования гипертонической болезни, при низкорениновой гипертензии подавлен. В то же время самые популярные лекарства, используемые при лечении гипертонической болезни, относятся к классу блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Разрешить противоречия позволили исследования генетики и патофизиологии некоторых групп больных с характерными, объединяющими этих больных симптомами. Генетические исследования последних десятилетий с использованием как семейного анализа, так и современных молекулярно-генетических технологий позволили выявить основные механизмы развития низкорениновой гипертензии, которые можно классифицировать в качестве определенных синдромов с вполне изученной патофизиологией их развития. К этим синдромам относятся случаи спорадически возникающих соматических мутаций в клетках коры надпочечников, которые начинают продуцировать повышенное количество альдостерона. Выявлено несколько наследственных олигогенных форм низкорениновых гипертензий, часть из которых также связана с гиперпродукцией альдостерона, другая же часть обуславливает развитие низкорениновой гипертензии за счет нарушений регуляции функции ионных каналов почки. Открытие форм артериальной гипертензии с известными механизмами имеет первостепенное значение для медицины, так как позволяет проводить целевую эффективную терапию и в ряде случаев достигать полного излечения. Тем не менее основной контингент больных с низкорениновой гипертензией принадлежит к группе больных с невыясненной до конца этиологией, так как их развитие связано с полигенными системами и со значительным влиянием средовых факторов. Исследование генетико-физиологических механизмов низкорениновых форм артериальной гипертензии дает показательный пример того, как проникновение в интимные механизмы регуляции артериального давления в каждом конкретном случае позволяет идентифицировать отдельные специфические синдромы и устанавливать исходные причины заболевания. Очевидно, на этом пути обеспечен прогресс в раскрытии причин и механизмов эссенциальной гипертонической болезни человека.

Ключевые слова: артериальное давление; регуляция; гипертоническая болезнь; низкорениновая гипертензия; генетическая детерминация; патофизиология; альдостерон; ренин; ионные каналы почки.

Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension

A.L. Markel

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The review is devoted to the consideration of genetic determination and pathophysiology of one of the forms of hypertensive disease known as low-renin hypertension. At first glance, the development of low-renin hypertension is “unnatural”, as renin, as a key enzyme of the renin-angiotensin system, which plays an important role in the development of hypertensive disease, is suppressed in low-renin hypertension. At the same time, the most important drugs actual in the treatment of hypertensive disease belong to the renin-angiotensin system blockers. This contradiction was resolved by a study of genetic and pathophysiological mechanisms of hypertension in some groups of patients with characteristic symptoms bringing these people together. Genetic studies of some recent decades using both family analysis and modern molecular genetic technologies have revealed the main mechanisms underlying low-renin hypertension, which can be classified as certain syndromes with well-defined genetic and clinical features. These syndromes include cases of sporadically occurring somatic mutations in the cells of the adrenal cortex, which begin to produce aldosterone in increased amounts. Also, several oligogenic forms of low-renin hypertension were studied, some of which are associated with the hyperproduction of aldosterone, but in the others the development of low-renin hypertension was associated with mutations of genes involved in regulation of the functioning of the kidney ion channels. The discovery of some types of arterial hypertension with known mechanisms of their development is of paramount importance for medicine, as it allows for targeted effective therapy and in some cases for achieving a complete cure. However, the main contingent of patients with low-renin hypertension belongs to cases with unexplained etiology, as their development is associated with polygenic systems and with a significant influence of numerous environmental factors. The study of genetic and physiological mechanisms of various forms of low-renin arterial hypertension provides a good example of how penetration into the intimate mechanisms of the blood pressure regulation in each personal case makes it possible to identify some specific syndromes and establish its final causes. It seems

that progress in understanding the causes and mechanisms of essential hypertension lies along this way.

Key words: arterial blood pressure; regulation; hypertensive disease; low-renin hypertension; genetic determination; pathophysiology; aldosterone; renin; kidney ion channels.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Маркель А.Л. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(8):1000-1008. DOI 10.18699/VJ18.443

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Markel A.L. Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(8):1000-1008. DOI 10.18699/VJ18.443 (in Russian)

В большинстве обзорных публикаций, посвященных гипертонической болезни, можно встретить сформулированное с разной степенью категоричности, но неизменное по своей сути утверждение о том, что этиология гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии) до сих пор остается нераскрытой. В лучшем случае приводятся сведения о многофакторном происхождении заболевания с последующим более или менее полным перечислением этих факторов. Например, в книге «Гипертензия» (Hypertension. Eds. E.L. Schiffrin, R.M. Touyz. London: Future Medicine Ltd, 2013) перечисляются следующие факторы: генетическая предрасположенность (семейная история), образование, социоэкономический статус, избыточный вес и ожирение, обструктивное апноэ во сне, малоактивный образ жизни, курение, психоэмоциональный стресс, диабет, болезни почек, диета, богатая жирами и солью, и с низким содержанием калия, алкоголь. Вероятно, список можно продолжить, но это не проясняет вопроса об этиологии гипертонической болезни, в связи с чем далее авторы пишут, что очень трудно оценить причинную роль каждого из этих факторов в происхождении болезни у конкретного пациента: «The etiology of long-standing hypertension is generally multifactorial and very poorly appreciated in the individual patient» (p. 209). Таким образом, исходная причина гипертонической болезни остается неопределенной.

Между тем вторичные гипертензивные состояния, в отличие от первичной эссенциальной гипертензии, характеризуются тем, что для каждого больного с диагнозом «вторичная артериальная гипертензия» можно установить конкретную причину болезни, что в ряде случаев делает возможным проведение целевой и радикальной терапии. Например, ликвидация стеноза почечной артерии может привести к полному излечению от гипертензии. Число случаев вторичной артериальной гипертензии оценивается разными авторами неодинаково. Если еще не так давно частота вторичных форм гипертензии приводилась в пределах 1–5 % от общего числа больных гипертонической болезнью (Freel, Connell, 2004), то в последнее время эта оценка приблизилась к 10 %, причем у молодых пациентов в возрасте от 18 до 40 лет процент выявляемых вторичных гипертензий повышается до 30 (Jacovic et al., 2016; Charles et al., 2017). Это увеличение связано, скорее всего, с тем, что раннее развитие артериальной гипертензии зачастую обусловлено наличием генов с сильным влиянием, которые при современном развитии техники секвенирования и анализа генома можно установить с высокой достоверностью и, таким образом, перевести болезнь из разряда

эссенциальной гипертензии с неизвестной этиологией в группу заболеваний с четко установленной причиной, т. е. в разряд вторичных гипертензий. Увеличение же процента вторичных гипертензий с 1–5 до 10 % в общей популяции больных гипертонической болезнью обусловлено более изощренной диагностикой с привлечением современных методов молекулярной биологии и генетики. Интересно, что значительная часть вновь выявляемых случаев вторичных гипертензий происходит из пула так называемой низкорениновой гипертензии, которая считается разновидностью эссенциальной гипертензии. Описанию этих случаев и природы самой низкорениновой гипертензии посвящен этот обзор.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и артериальная гипертензия

Рениновая система. Ренин – это фермент, поступающий в системную циркуляцию из почек. Он синтезируется клетками юкстагломерулярного (около клубочкового) аппарата почки в ответ на снижение перфузионного давления в приносящих артериолах почечных клубочков и/или в ответ на усиление симпатической стимуляции, а также при уменьшении концентраций Na^+ и Cl^- в районе клеток «плотного пятна» (macula densa), входящего в состав юкстагломерулярного аппарата. Субстратом ренина является белок ангиотензиноген, синтезируемый в печени, от которого отрезается декапептид – ангиотензин-I, который, в свою очередь, выступает в качестве предшественника октапептида – ангиотензина-II, образующегося при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) благодаря отщеплению двух C-концевых аминокислот. Ангиотензин-II обладает широким спектром физиологических эффектов, в том числе является мощным вазоконстриктором и стимулятором секреции альдостерона корой надпочечника, обеспечивая задержку натрия и воды и выведение калия почкой. Таким образом, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – один из основных механизмов регуляции водно-солевого баланса и артериального давления, причем наряду с внешними регуляторными влияниями (симпатическая нервная система) РААС имеет автономную регуляцию: ренин стимулирует секрецию альдостерона, а альдостерон благодаря задержке натрия и воды угнетает секрецию ренина (отрицательная обратная связь).

Низкорениновая артериальная гипертензия

Повышение секреции ренина естественным образом ассоциируется с увеличением продукции альдостерона и

повышением артериального давления (АД). Тем не менее уже давно было замечено присутствие среди больных гипертонической болезнью пациентов с высоким АД и пониженным уровнем ренина, т. е. с так называемой низкорениновой гипертонией (Channick et al., 1969; Jose et al., 1970), частота которой среди больных гипертонической болезнью в разных популяциях колеблется от 25 до 30 % (Sagnella, 2001; Mulatero et al., 2007). Естественно было бы считать, что повышение АД в случаях низкорениновой гипертонии связано с усилением секреции альдостерона, который по механизму отрицательной обратной связи угнетает биосинтез ренина. Это предположение в свое время нашло подтверждение в работах эндокринолога из Мичиганского университета (г. Анн-Арбор) Дж. Кона (Conn, 1960), который описал гипертензивное состояние, сочетающееся с повышением концентрации альдостерона и понижением уровня ренина в плазме крови, получившее название синдром первичного гиперальдостеронизма, или синдром Кона. В случае, описанном Дж. Коном, повышение секреции альдостерона было обусловлено наличием секретирующей альдостерон аденомы коры надпочечника, при этом альдостерон-секретирующая система перестает подчиняться регуляторным влияниям и продолжает усиленно функционировать, несмотря на подавление секреции основного ее стимулятора – ренина. Таким образом, впервые из разряда эссенциальной гипертонии больной был переведен в статус вторичной гипертонии с известной причиной заболевания, которую с помощью односторонней адреналэктомии удалось устранить и полностью вылечить больного.

Первичный альдостеронизм и соотношение альдостерон/ренин

Исторически первичный альдостеронизм рассматривался в качестве редко встречающейся причины артериальной гипертонии (Kaplan, 1967; Calhoun, 2006). Однако исследования последних лет показали, что определенные биохимические критерии наличия первичного альдостеронизма обнаруживаются у 10–15 % больных гипертонической болезнью. У пациентов с резистентной формой гипертонической болезни первичный альдостеронизм регистрируется еще чаще – около 20 % случаев. Наличие первичного альдостеронизма при резистентной форме гипертонической болезни подтверждается эффективностью антиальдостероновой терапии, которая оправдывает себя даже при отсутствии явного увеличения концентраций альдостерона в плазме или моче. В связи с этим для выявления первичного альдостеронизма помимо измерения концентраций альдостерона в плазме крови стали использоваться некоторые динамические тесты, призванные доказать наличие и автономность гиперсекреции альдостерона. Оказалось, что выраженность отклонений в концентрациях ренина и альдостерона необходимо оценивать не только по абсолютному их количеству, но и по соотношению альдостерон/ренин (Funder et al., 2016; Monticone et al., 2018b). Величина этого коэффициента, на основании которого можно с определенной уверенностью говорить о возможном наличии у пациента альдостеронизма, к сожалению, четко не определена, тем не менее считается, что она должна превышать 30, если уровень

ренина оценивается по его способности синтезировать ангиотензин-I (ng/ml/h), и этот коэффициент должен быть выше 3.7, если измеряется не активность, а концентрация ренина в плазме (mU/L). Уровень альдостерона, как обычно, измеряется по его концентрации в плазме (ng/dL). К сожалению, этот простой тест не является строго специфичным, и наличие альдостеронизма должно подтверждаться путем проведения дополнительных исследований на возможность подавления уровня альдостерона с помощью таких процедур, как введение обладающего высокой минералокортикоидной активностью флудрокортизона, а также путем солевой нагрузки или блокады ангиотензин-конвертирующего фермента каптоприлом (Mulatero et al., 2006; Vilela, Almeida, 2017; Song et al., 2018). В норме эти воздействия должны подавлять секрецию альдостерона. В случае отсутствия реакции альдостерона на регулирующие и подавляющие его секрецию стимулы окончательная верификация диагноза и установление типа первичного альдостеронизма производятся на основании данных компьютерной томографии и при необходимости с использованием двухсторонней катетеризации надпочечниковых вен для получения образцов оттекающей от надпочечников крови с определением в ней концентраций секретируемых гормонов (Monticone et al., 2015b; Williams et al., 2017). При выявлении односторонней альдостерон-продуцирующей аденомы возможно применение хирургического лечения, если же имеется двухсторонняя гипертрофия надпочечников, используют лекарственную терапию.

Итак, первичный альдостеронизм характеризуется автономной гиперпродукцией альдостерона одним или обоими надпочечниками. Биохимическими признаками, как уже говорилось, являются подавление секреции ренина, повышенный или нормальный уровень альдостерона (но с повышением коэффициента альдостерон/ренин) и гипокалиемия, которая отмечается у 9–37 % больных с первичным альдостеронизмом (Funder et al., 2016; Monticone et al., 2017a). В настоящее время с применением современных методов диагностики установлено, что первичный альдостеронизм в той или иной форме присутствует у 6 % больных гипертонической болезнью (Monticone et al., 2017a), что в разы превышает частоту этого заболевания, по оценкам, даваемым два-три десятилетия назад. Надо иметь в виду, что больные-гипертоники с первичным альдостеронизмом, по сравнению с больными эссенциальной гипертонией, характеризуются значительным повышением риска таких осложнений, как цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, метаболический синдром и сахарный диабет (Mulatero et al., 2013; Monticone et al., 2018a). Вот почему ранняя диагностика этого состояния очень важна, тем более что известны методы специфической эффективной терапии, например блокады альдостероновых рецепторов или хирургического удаления аденомы коры надпочечника.

Спорадический первичный гиперальдостеронизм

Первичный альдостеронизм бывает наследственным и приобретенным (спорадический). Хотя спорадический альдостеронизм относится к ненаследственным заболева-

ниям, развитие современных технологий секвенирования ДНК позволило установить связь появления альдостерон-секретирующей аденомы с возникновением соматических мутаций определенных генов. Речь идет о четырех генах: *KCNJ5* – ген потенциал-зависимого калиевого канала подсемейства J5; *ATP1A1* – ген транспортной субъединицы альфа-1 Na^+/K^+ -АТФазы; *ATP2B3* – ген кальций-транспортующей АТФазы-3 и *CACNA1D* – ген альфа-1D субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала. Соматические мутации этих генов встречаются примерно в 60 % случаев спорадически возникающего первичного альдостеронизма (Choi et al., 2011; Azizan et al., 2013; Scholl et al., 2013; Fernandes-Rosa et al., 2014). Общий важный молекулярный эффект этих мутаций – активация внутриклеточных кальций-зависимых сигнальных путей (Monticone et al., 2015a), что стимулирует продукцию альдостерона клетками коры надпочечника. Наличие мутации гена *KCNJ5* в репродуктивных клетках приводит к развитию наследственной формы первичного альдостеронизма. Таким образом, мутация гена *KCNJ* может быть причиной как наследственной, так и вновь возникшей (приобретенной) формы первичного альдостеронизма, при которой имеет место пролиферация клеток клубочковой зоны надпочечников. В результате повышенная секреция альдостерона становится конститутивной (Gianmichele et al., 2014). Имеется описание двух пациентов с соматической мутацией гена *KCNJ*, у которых отмечено отсутствие явных признаков гиперальдостеронизма, но была повышена реакция альдостерона на адренокортикотропный гормон (АКТГ) (Markou et al., 2015). Еще у 3 % больных со спорадическим первичным альдостеронизмом найдена соматическая мутация гена *CTNNB1*, кодирующего бета-катенин (Wang et al., 2017). Эта мутация также отвечает за возникновение альдостерон-продуцирующей опухоли коры надпочечника (Scholl et al., 2015a; Åkerström et al., 2016).

Наследственный (семейный) гиперальдостеронизм

Все наследственные формы первичного альдостеронизма составляют, по разным сведениям, от 1 до 6 % от всех случаев данной патологии. Ясно, что это довольно редкие синдромы, но их выявление имеет принципиальное значение для здоровья больных-гипертоников, так как дает хороший шанс для проведения эффективной целевой терапии.

Всего обнаружено пять наследственных форм первичного альдостеронизма. Наиболее часто встречающийся синдром имеет замысловатое название: альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами (glucocorticoid-remediable aldosteronism). Он был описан в 1960-е годы (Sutherland et al., 1966; Salti et al., 1969) и в настоящее время фигурирует под аббревиатурой FH-1 (Familial Hypertension I). Генетическая причина заболевания была раскрыта в 1992 г. и связана с образованием химерного гена, состоящего из промоторной части гена *CYP11B1*, гена фермента биосинтеза глюкокортикоида кортизола и кодирующего района гена *CYP11B2* – альдостеронсинтазы. В результате синтез альдостерона может стимулироваться АКТГ, который в норме должен индуцировать синтез глюкокор-

тикоида кортизола. Так как кортизол в силу отрицательной обратной связи способен подавлять секрецию АКТГ, введение экзогенных глюкокортикоидов (обычно используют синтетический гормон дексаметазон) подавляет секрецию АКТГ и прекращает стимуляцию синтеза альдостерона, т. е. эта форма наследственного альдостеронизма излечивается путем назначения таблеток дексаметазона. Возможность образования химерного гена связана с тем, что гены *CYP11B1* и *CYP11B2* характеризуются большой степенью гомологии и расположены тандемно (8q24). Точная диагностика синдрома с помощью полимеразной цепной реакции и возможность полного излечения от такого рода гипертензии дают нам блестящий пример эффективной и прецизионной диагностики и терапии гипертензивного состояния, входящего в пул низкорениновых гипертензий (MacConnachie et al., 1998). Правда, надо учитывать, что частота этого синдрома не превышает 1 % от общего числа больных первичным альдостеронизмом.

Генетическая база второй формы наследственного гиперальдостеронизма (FH-II) исследована недавно (Scholl et al., 2018). Этот синдром не чувствителен к введению глюкокортикоидов и клинически трудно отличим от спорадической формы. Его связывают с мутацией гена *CLCN2* (Chr. 3Q27.1 Arg172Gln), кодирующего хлоридный канал CIC-2, который экспрессируется наряду с другими тканями в клубочковой зоне коры надпочечника (Fernandes-Rosa et al., 2018; Scholl et al., 2018). Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Наличие этой мутации приводит к деполяризации мембраны клеток клубочковой зоны коры надпочечника и индукции экспрессии гена альдостеронсинтазы – *CYP11B2*. Для лечения используются блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

Третья форма наследственного альдостеронизма (FH-III) обусловлена мутацией уже упомянутого выше гена *KCNJ5* (Chr. 11q24.3), кодирующего структуру калиевого канала GIRK4 (G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления) (Geller et al., 2008; Choi et al., 2011). Обнаружены как минимум две мутации этого гена. Если соматические мутации гена *KCNJ5* в клетках коры надпочечника приводят к развитию аденомы, то при наследственной форме, когда эта мутация имеется в генеративных клетках, происходит массивная гипертрофия обоих надпочечников, развивается наследственная форма первичного альдостеронизма. Нарушение функции канала GIRK4 приводит к избыточному поступлению Na^+ и Ca^{++} в клетку и деполяризации мембраны, что служит сигналом для синтеза альдостерона и пролиферации. К настоящему времени удалось выявить 12 семей с мутациями гена *KCNJ5*. У носителей этой мутации зачастую развивается весьма тяжелая и ранняя форма артериальной гипертензии. Так, в одной семье была зафиксирована выраженная гипертензия с альдостеронизмом у девочек четырех и семи лет. Это требует в случае недостаточного эффекта от лечения антагонистами минералокортикоидных рецепторов проведения двусторонней адреналэктомии (Monticone et al., 2017b) с последующей пожизненной гормональной заместительной терапией. По рекомендации Международной ассоциации эндокринологов, необходимо проведение таргетного секвенирования гена *KCNJ5* у всех пациентов

молодого возраста с выраженной гипертензией, что поможет вовремя назначить адекватную причине терапию и избежать серьезных осложнений (Funder et al., 2016).

Четвертая форма наследственного альдостеронизма (FH-IV) связана с мутациями гена *CACNA1H* (Chr. 16p13.3), кодирующего кальциевый канал T-типа Cav3.2. Обнаружены две мутации этого гена, которые характеризуются аутосомным доминантным наследованием с неполной пенетрантностью (Scholl et al., 2015b). Больные отличаются развитием гипертензии в раннем возрасте, но симптомы очень вариабельны. Успешно лечится антагонистами альдостероновых рецепторов.

Пятый синдром наследственного альдостеронизма наряду с повышением артериального давления и альдостерона характеризуется рядом неврологических симптомов (Azizan et al., 2013; Scholl et al., 2013). Он проявляется уже в раннем детстве и наряду со значительным повышением АД и гипокальемией могут наблюдаться судороги и параличи. Идентифицированы две мутации (I770M и G403D) гена *CACNA1D* (3p14.3), кодирующего альфа-субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа. Мутации обуславливают усиление поступления ионов кальция в клетку и стимуляцию секреции альдостерона. В настоящее время ведется наблюдение за двумя детьми, имеющими статус наследственного альдостеронизма, обусловленного мутациями гена *CACNA1D*. У девочки, которой исполнилось три года, артериальное давление удалось снизить с помощью амлодипина (блокатор кальциевых каналов), однако у нее отмечаются прогрессирование неврологических симптомов и задержка развития. У второй девочки (к моменту обследования ей исполнилось девять лет) развитие идет сравнительно благополучно (Scholl et al., 2013). Как видно на этих примерах, такая форма наследственного первичного альдостеронизма протекает более тяжело и плохо поддается коррекции.

Наследственная низкорениновая гипертензия без увеличения секреции альдостерона, но с усилением функции его эффекторных звеньев

Синдром Лиддла. Один из вариантов моногенной низкорениновой гипертензии – синдром Лиддла (Liddle et al., 1963), который наследуется по аутосомно-доминантному типу (Mulatero et al., 2007). Он получил характерное название – псевдоальдостеронизм, так как симптомы истинного альдостеронизма, в частности раннее развитие гипертензии, сниженные концентрации ренина и калия в плазме присутствуют, а повышения альдостерона нет. Причина синдрома Лиддла – мутации генов *SCNN1A*, *SCNN1B* и *SCNN1G*, кодирующих альфа-, бета- и гамма-субъединицы эпителиального натриевого канала ENaC. Этот канал экспрессируется в клетках дистального нефрона почек и в эпителии некоторых других органов, и его функцией является реабсорбция ионов натрия, за которым следует и вода. Таким образом, ENaC участвует в регуляции водно-солевого баланса и артериального давления. Экспрессия ENaC индуцируется альдостероном и антидиуретическим гормоном (Hanukoglu I., Hanukoglu A., 2016). В настоящее время идентифицировано три десятка мутаций генов ENaC, часть из которых ответственны

за развитие синдрома Лиддла, так как они усиливают процесс реабсорбции натрия почкой, в результате чего увеличивается объем циркулирующей крови и повышается АД, что по механизму отрицательной обратной связи угнетает секрецию ренина и альдостерона. Следовательно, такое конститутивное усиление функции ENaC позволяет осуществляться альдостероновому эффекту, несмотря на снижение секреции самого альдостерона. Частота этого синдрома и его выраженность варьируют в разных популяционных выборках. Так, в двух исследованных популяциях больных гипертонической болезнью частоты синдрома Лиддла составили 1.52 и 0.91 % (Wang et al., 2015; Liu et al., 2018). Успешная терапия больных достигается назначением блокаторов каналов ENaC с помощью амлорида или триамтерена и низкосолевого питания (Tetti et al., 2018).

Синдром недостаточности фермента 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназы второго типа. Следующий вариант моногенной формы низкорениновой гипертензии, которая также «маскируется» под гиперальдостеронизм, хотя никакого увеличения секреции альдостерона не наблюдается, связан с мутацией гена *HSD11B2*, кодирующего соответствующий фермент, 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназу второго типа – HSD11B2. Этот фермент выполняет очень важную функцию. Он защищает минералокортикоидные рецепторы от избыточной стимуляции глюкокортикоидом кортизолом, переводя его в неактивную форму – кортизон (New et al., 2005). Дело в том, что альдостерона в крови на два-три порядка меньше, чем кортизола, а сродство к минералокортикоидным рецепторам у кортизола и альдостерона практически одинаково. Поэтому для осуществления специфической альдостероновой регуляции в органах-мишенях кортизол должен быть инактивирован ферментом HSD11B2. Если же какая-либо мутация нарушает функцию этого фермента, организм находится в состоянии перманентной активации минералокортикоидных рецепторов без участия в этом процессе альдостерона. В связи с этим данный синдром получил наименование «кажущийся избыток минералокортикоидов» (apparent mineralocorticoid excess, AME). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание обычно протекает в форме тяжелой низкорениновой гипертензии и при отсутствии адекватного лечения приводит к фатальному исходу, хотя в некоторых случаях болезнь протекает в более мягкой форме. К настоящему времени обнаружено около 40 мутаций гена *HSD11B2*, которые могут приводить к формированию заболевания (Yau et al., 2017). Пациенты с выраженной симптоматикой имеют малый вес при рождении, артериальную гипертензию, полиурию и полидипсию, низкий уровень как ренина, так и альдостерона. Однако в более легком варианте симптоматика сглажена, и болезнь практически неотличима от обычной эссенциальной гипертензии (Wilson et al., 1998). В качестве хорошего диагностического критерия рекомендуется оценивать величину соотношения кортизол/кортизон (Cagvajal et al., 2018). У детей это соотношение должно колебаться в пределах 2.21–3.69, а у взрослых – 3.70–4.90. У двух пациентов с AME этот коэффициент составлял в одном случае 28.8, в другом – 175. В первом случае имелась мутация D223N гена *HSD11B2*, которая

присутствовала в гетерозиготном состоянии у матери и сестры больного с коэффициентами кортизол/кортизон 13.2 и 6.0 соответственно. У второго пациента мутация гена *HSD11B2* (R213C) в гетерозиготном состоянии была обнаружена у его родителей. Фенотип родителей был нормальным, хотя коэффициент кортизол/кортизон у них был повышен. Лечение синдрома может быть успешным при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) и дексаметазона, который снижает секрецию АКТГ и, следовательно, кортизола (Mulatero et al., 2007). В то же время дексаметазон не имеет средств к минералокортикоидным рецепторам.

Синдром Гордона (псевдогипоальдостеронизм второго типа). Синдром описан врачом из Австралии Р. Гордоном (Gordon, 1986). Хотя при этом заболевании развивается низкорениновая гипертензия, по своим механизмам и симптоматике синдром выбивается из ряда патологий, описанных выше. Прежде всего, это нормальный или сниженный уровень альдостерона в комплексе с гиперкалиемией, которая не характерна для низкорениновых гипертензий, для них свойственна гипокалиемия (Mulatero et al., 2007). Псевдогипоальдостеронизм второго типа (РНА2) связан с нарушением натриевого и калиевого баланса. Наряду с этим имеются гиперкалиемия, гиперхлоремия, ацидоз, сниженный уровень ренина и гипертензия. Возраст начала заболевания варьирует: иногда это детский и юношеский возраст, но в ряде случаев болезнь развивается у взрослых людей. Частота заболевания – примерно 1:100000. Синдром может быть обусловлен мутациями четырех генов: *WNK1* (Chr. 12p12.3), *WNK4* (Chr. 17q21.2), *CUL3* (Chr. 2q36.2) и *KLHL3* (Chr. 5q31.2) (Wilson et al., 2001; Boyden et al., 2012; Louis-Dit-Picard et al., 2012). Фермент WNK (With No Lysine Kinase) кодируется генами *WNK1* и *WNK4* и участвует в контроле натрия и калия, регулируя функцию Na^+/Cl^- котранспортера (NCC) в дистальном нефроне. В результате усиливается функция канала NCC и уменьшается экспрессия калиевого канала – ROMK (renal outer medullary K^+ channel). Это приводит к повышению содержания натрия и калия в организме и развитию гипертензии. Белки, кодируемые генами *CUL3* (Cullin-3) и *KLHL3* (Kelch-3), в свою очередь, контролируют работу генов *WNK1* и *WNK4*. Эти два вспомогательных белка образуют комплекс, E3-убиквитин лигазу, которая обеспечивает деградацию «лишних» WNK-киназ. Для терапии этого синдрома используются тиазидные диуретики, которые специфически ингибируют NCC котранспортер.

Мутация минералокортикоидного рецептора (MR), активирующая его функцию. Это чрезвычайно редкое заболевание с аутомно-доминантным наследованием (Geller et al., 2000). Мутация гена минералокортикоидного рецептора *NR3C2* (Ser810Leu) приводит к тому, что его агонистами становятся такие стероиды, как прогестерон, кортизон и дегидрокортикостерон. Участие прогестерона в стимуляции MR служит причиной того, что беременность может выступать в качестве провокатора артериальной гипертензии, а кортизон и дегидрокортизон обуславливают также формирование гипертензии как у мужчин, так и у небеременных женщин (Rafestin-Oblin et al., 2003). Развивается низкорениновая форма артериальной гипертензии

с выраженной гипокалиемией, но с пониженным уровнем секреции альдостерона, так как повышенная реабсорбция натрия почкой подавляет секрецию как ренина, так и альдостерона. Мутация рецептора также является причиной того, что фармакологический антагонист минералокортикоидного рецептора – спиронолактон (альдактон) – становится агонистом (!) и поэтому использование его для терапии данной патологии противопоказано. Лечение рекомендуется проводить с помощью блокатора эпителиальных натриевых каналов – амилорида.

Низкорениновая гипертензия неизвестной этиологии (эссенциальная низкорениновая гипертензия)

Конечно, все вышеперечисленные наследственные олигогенные синдромы низкорениновой артериальной гипертензии встречаются редко. В противоположность им, самую большую часть составляют случаи низкорениновой гипертензии неустановленной этиологии. Это так называемая эссенциальная низкорениновая гипертензия, которая составляет примерно 80 % от общего пула низкорениновых гипертензий. Причинами эссенциальной низкорениновой гипертензии могут быть такие факторы, как повышенное содержание соли в диете, прием некоторых фармацевтических препаратов, например таких, как блокаторы адренорецепторов, нестероидные противовоспалительные лекарства, ингибиторы циклооксигеназы-2, а также некоторые препараты центрального действия – клонидин, альфа-метилдофа, которые могут угнетать синтез ренина почкой (Mulatero et al., 2002, 2007). Однако все эти факторы не действуют в качестве абсолютных причин, для того чтобы сформировалась низкорениновая артериальная гипертензия, внешние воздействия должны попасть на подготовленную почву, – должна быть соответствующая генетическая предрасположенность. Типичным примером можно назвать соль-чувствительную артериальную гипертензию. В этих случаях мы сталкиваемся с неопределенностью в большей степени, чем при моно- или олигогенных патологиях, так как наряду с генетическими факторами в меньшей степени играют роль факторы среды, такие как (в нашем примере) повышенное потребление соли. Имеет значение этническая принадлежность (у афроамериканцев чувствительность к соли выше), возраст, уровень АД, наличие коморбидных патологий – болезней почек, сахарного диабета, метаболического синдрома (Weinberger, 1996; Elijovich et al., 2016). Что касается генетической базы повышенной солевой чувствительности, то, согласно многочисленным исследованиям, имеет место типичная полигенная система. Наличие полигенной детерминации повышенной чувствительности к соли подтверждается как экспериментальными данными, полученными на линиях крыс с соль-чувствительной артериальной гипертензией (Dahl et al., 1962; Rapp, Dene, 1985; Yagil et al., 1996), так и результатами обширных клинических наблюдений (Mishra et al., 2018). Следовательно, в детерминации такого сложного признака делают вклад не только взаимодействия генотипа со средой, но и межгенные взаимодействия, которые далеко не всегда характеризуются аддитивностью. В этом заключается основное препятствие для установления ко-

нечных причин такой полигенной патологии, как гипертоническая болезнь. Один из возможных выходов видится в выделении из общего пула больных с артериальной гипертензией групп пациентов со сходной картиной протекания как самого заболевания, так и биохимических и молекулярно-генетических признаков и маркеров, что может привести к обособлению некоего самостоятельного синдрома с артериальной гипертензией и единой генетико-физиологической причиной его формирования. Если же говорить конкретно об эссенциальной форме низкорениновой гипертонии, то одним из кандидатов на получение статуса самостоятельного синдрома может быть повышенная реакция альдостерона и артериального давления на стрессовую стимуляцию и АКТГ. Так, в работе (Markou et al., 2015) было отмечено, что у 30 из 113 больных без диагноза «первичный альдостеронизм» отмечено значительное усиление секреции альдостерона в ответ на введение АКТГ с увеличением коэффициента альдостерон/ренин. Как правило, повышалась суточная экскреция калия и отмечался положительный эффект от лечения блокаторами минералокортикоидных рецепторов. К этому можно присовокупить наши собственные наблюдения, полученные при исследовании крыс линии НИСАГ (ISIAH) со стресс-чувствительной артериальной гипертензией (Antonov et al., 2016). У этих крыс наряду с низкорениновым статусом отмечено значительное усиление реакции альдостерона на стресс и введение АКТГ. Причины отмеченной гиперреакции альдостерона пока не выяснены. Однако наличие экспериментальной модели, каковой является инбредная линия крыс НИСАГ, дает надежду на идентификацию соответствующей генетической системы и выделение отдельного гипотетического синдрома, который условно можно назвать «стресс-чувствительная низкорениновая гипертония» и, возможно, удастся экстраполировать на некоторые группы больных гипертонической болезнью.

Заключение

Хотелось бы отметить, что на протяжении многих лет исследователи гипертонической болезни предпринимают попытки выделить из общего пула чрезвычайно гетерогенных по своим проявлениям гипертензивных состояний, собранных под единым наименованием – гипертоническая болезнь, или эссенциальная гипертония, некоторые категории больных, объединенных по своей генетике и патофизиологии (как выразился Е. Баратынский, «с лица необщим выраженьем»). Такая структуризация гипертонической болезни дает возможность в выделенных группах больных выявить конечные причины разных форм ее проявления. Характерной обособленной группой, рассмотрению которой посвящен настоящий обзор, являются больные с низкорениновой формой артериальной гипертонии. Далее можно видеть, что в попытке понять существо этой формы было обращено внимание на альдостерон как один из наиболее эффективных факторов подавления ренина, с одной стороны, и формирования гипертензивного статуса – с другой (Griffing et al., 1990). По мере углубления в механизмы участия альдостерона в патогенезе низкорениновой гипертонии были установлены основные генетико-физиологические звенья раз-

вития разных форм или синдромов низкорениновой артериальной гипертонии. Альдостерон в этом процессе выступает в качестве основного связующего звена или промежуточного фенотипа (intermediate phenotype) между гипертензией и различными приводящими к ее развитию генетико-физиологическими структурами (Freeel, Connell, 2004). Анализ форм и проявлений низкорениновой артериальной гипертонии дает нам блестящий пример, каким образом можно расширить пул гипертензивных состояний с известной этиологией и постепенно двигаться по пути раскрытия множественных и разнообразных, но пока во многом непонятных причин, лежащих в основе эссенциальной гипертонической болезни.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-00763 и бюджетного проекта № 0324-2018-0016.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

- Åkerström T., Maharjan R., Willenberg H.S., Cupisti K., Ip J., Moser A., Ståhlberg P., Robinson B., Iwen K.A., Dralle H., Walz M.K., Lehnert H., Sidhu S., Gomez-Sanchez C., Hellman P., Björklund P. Activating mutations in *CTNNB1* in aldosterone producing adenomas. *Sci. Rep.* 2016;6:19546. DOI 10.1161/01.HYP.8.2.93.
- Antonov Y.V., Alexandrovich Y.V., Redina O.E., Gilinsky M.A., Markel A.L. Stress and hypertensive disease: adrenals as a link. Experimental study on hypertensive ISIAH rat strain. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016;38(5):415-423. DOI 10.3109/10641963.2015.1116546.
- Azizan E.A.B., Poulsen H., Tuluc P., Zhou J., Clausen M.V., Lieb A., Maniero C., Garg S., Bochukova E.G., Zhao W., Shaikh L.H., Brighton C.A., Teo A.E.D., Davenport A.P., Dekkers T., Tops B., Küsters B., Ceral J., Yeo G.S.H., Neogi S.G., McFarlane I., Rosenfeld N., Marass F., Hadfield J., Margas W., Chaggar K., Solar M., Deinum J., Dolphin A.C., Farooqi I.S., Striessnig J., Nissen P., Brown M.J. Somatic mutations in *ATP1A1* and *CACNA1D* underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat. Genet.* 2013;45:1055-1060. DOI 10.1038/ng.2716.
- Boyden L.M., Choi M., Choate K.A., Nelson-Williams C.J., Farhi A., Toka H.R., Tikhonova I.R., Bjornson R., Mane S.M., Colussi G., Lebel M., Gordon R.D., Semmekrot B.A., Poujol A., Välimäki M.J., De Ferrari M.E., Sanjad S.A., Gutkin M., Karet F.E., Tucci J.R., Stockigt J.R., Keppler-Noreuil K.M., Porter C.C., Anand S.K., Whiteford M.L., Davis I.D., Dewar S.B., Bettinelli A., Fadowski J.J., Belsha C.W., Hunley T.E., Nelson R.D., Trachtman H., Cole T.R.P., Pinsk M., Bockenhauer D., Shenoy M., Vaidyanathan P., Foreman J.W., Rasoulpour M., Thameem F., Al-Shahrouri H.Z., Radhakrishnan J., Gharavi A.G., Goilav B., Lifton R.P. Mutations in *kelch-like 3* and *cullin 3* cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature.* 2012;482:98-102. DOI 10.1038/nature10814.
- Calhoun D.A. Aldosteronism and hypertension. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:1039-1045. DOI 10.2215/CJN.01060306.
- Carvajal C.A., Tapia-Castillo A., Valdivia C.P., Allende F., Solari S., Lagos C.F., Campino C., Martinez-Aguayo A., Vecchiola A., Pinochet C., Godoy C., Iturrieta V., Baudrand R., Fardella C.E. Serum cortisol and cortisone as potential biomarkers of partial 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Am. J. Hypertens.* 2018;31(8):910-918. Downloaded from <https://academic.oup.com/ajh/advance-article-abstract/DOI/10.1093/ajh/hpy051/4956699> by University of California, Santa Barbara user on 27 June 2018.
- Channick B.J., Adlin E.V., Marks A.D. Suppressed plasma renin activity in hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1969;123:131-140. DOI 10.1001/archinte.1969.00300120019003.

- Charles L., Triscott J., Dobbs B. Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *Am. Fam. Physician.* 2017;96(7):453-461.
- Choi M., Scholl U.I., Yue P., Björklund P., Zhao B., Nelson-Williams C., Ji W., Cho Y., Patel A., Men C.J., Lolis E., Wisgerhof M.V., Geller D.S., Mane S., Hellman P., Westin G., Åkerström G., Wang W., Carling T., Lifton R.P. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science.* 2011;331(6018):768-772. DOI 10.1126/science.1198785.
- Conn J.W. Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity. *J. Am. Med. Assoc.* 1960;172:1650-1653. DOI 10.1001/jama.1960.63020150008016.
- Dahl L.K., Heine M., Tassinari L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature.* 1962;194:480-482. DOI 10.1038/194480b0.
- Elijovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A.M., Appel L.J., Burszty M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L. On behalf of the American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Salt sensitivity of blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. [published online ahead of print July 21, 2016]. *Hypertension.* DOI 10.1161/HYP.0000000000000047.
- Fernandes-Rosa F.L., Daniil G., Orozco I.J., Göppner C., El Zein R., Jain V., Boukroun S., Jeunemaitre X., Amar L., Lefebvre H., Schwarzmayr T., Strom T.M., Jentsch T.J., Zennaro M.-C. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat. Genet.* 2018;50:355-361. DOI 10.1038/s41588-018-0053-8.
- Fernandes-Rosa F.L., Williams T.A., Riester A., Steichen O., Beuschlein F., Boukroun S., Strom T.M., Monticone S., Amar L., Meatchi T., Mantero F., Cicala M.-V., Quinkler M., Fallo F., Allolio B., Bernini G., Maccario M., Giacchetti G., Jeunemaitre X., Mulatero P., Reincke M., Zennaro M.-C. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2014;64:354-361. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03419.
- Freel E.M., Connell J.M.C. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15(8):1993-2001. DOI 10.1097/01.ASN.0000132473.50966.14.
- Funder J.W., Carey R.M., Mantero F., Murad M.H., Reincke M., Shibata H., Stowasser M., Young W.F. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:1889-1916. DOI 10.1210/jc.2015-4061.
- Geller D.S., Farhi A., Pinkerton N., Fradley M., Moritz M., Spitzer A., Meinke G., Tsai F.T., Sigler P.B., Lifton R.P. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. Science.* 2000;289:119-123. DOI 10.1126/science.289.5476.119.
- Geller D.S., Zhang J., Wisgerhof M.V., Shackleton C., Kashgarian M., Lifton R.P. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:3117-3123. DOI 10.1210/jc.2008-0594.
- Gianmichele G., O'Shaughnessy K., Murthy M. Role for germline mutations and a rare coding single nucleotide polymorphism within the KCNJ5 potassium channel in a large cohort of sporadic cases of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:783-789. DOI 10.1016/j.clinthera.2014.05.058.
- Gordon R.D. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension.* 1986;8(2):93-102. DOI 10.1161/01.HYP.8.2.93.
- Griffing G.T., Wilson T.E., Melby J.C. Alterations in aldosterone secretion and metabolism in low renin hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;71:1454-1460. DOI 10.1210/jcem-71-6-1454.
- Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene.* 2016;579:95-132. DOI 10.1016/j.gene.2015.12.061.
- Hypertension. Eds. E.L. Schiffrin, R.M. Touyz. London: Future Medicine, 2013.
- Jacovic S., Zivkovic-Radojevic M., Petrovic D. Secondary hypertension: differential diagnosis and basic principles of treatment. *Ser. J. Exp. Clin. Res.* 2016;17(4):349-356. DOI 10.1515/SJECR_2015_0056.
- Jose A., Crout J.R., Kaplan N.M. Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood pressure, and sympathetic nervous system. *Ann. Intern. Med.* 1970;72:9-16. DOI 10.7326/0003-4819-72-1-9.
- Kaplan N.M. Hypokalemia in the hypertensive patient: with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 1967;66:1079-1090. DOI 10.7326/0003-4819-66-6-1079.
- Liddle G.W., Bledsoe T., Coppage W.S.J. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1963;76:199-213. NII Article ID (NAID): 10018198924. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10018198924/>
- Liu K., Qin F., Sun X., Zhang Y., Wang J., Wu Y., Ma W., Wang W., Wu X., Qin Y., Zhang H., Zhou X., Wu H., Hui R., Zou Y., Jiang X., Song L. Analysis of the genes involved in Mendelian forms of low-renin hypertension in Chinese early-onset hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2018;36:502-509. DOI 10.1097/HJH.0000000000001556.
- Louis-Dit-Picard H., Barc J., Trujillano D., Miserey-Lenkei S., Bouattia-Naji N., Pylypenko O., Beaurain G., Bonnefond A., Sand O., Simian C., Vidal-Petiot E., Soukaseum C., Mandet C., Broux F., Chabre O., Delahousse M., Esnault V., Fiquet B., Houillier P., Bagnis C.L., Koenig J., Konrad M., Landais P., Mourani C., Niaudet P., Probst V., Thauvin C., Unwin R.J., Soroka S.D., Ehret G., Ossowski S., Caulfield M., International Consortium for Blood Pressure (ICBP), Bruneval P., Estivill X., Froguel P., Hadchouel J., Schott J.-J., Jeunemaitre X. KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat. Genet.* 2012;44:S1-S3. DOI 10.1038/ng.2218.
- MacConnachie A.A., Kelly K.F., McNamara A., Loughlin S., Gates L.J., Inglis G.C., Jamieson A., Connell J.M., Haites N.E. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:4328-4331. DOI 10.1210/jcem.83.12.5309.
- Markou A., Sertedaki A., Kaltsas G., Androulakis I.I., Marakaki C., Pappa T., Gouli A., Papanastasiou L., Fountoulakis S., Zacharoulis A., Karavidas A., Ragkou D., Charmandari E., Chrousos G.P., Piaditis G.P. Stress-induced aldosterone hypersecretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:2857-2864. DOI 10.1210/jc.2015-1268.
- Mishra S., Ingole S., Jain R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian Heart J.* 2018;70(4):556-564. DOI 10.1016/j.ihj.2017.10.006.
- Monticone S., Burrello J., Tizzani D., Bertello C., Viola A., Buffolo F., Gabetti L., Mengozzi G., Williams T.A., Rabbia F., Veglio F., Mulatero P. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017a;69(14):1812-1820. DOI 10.1016/j.jacc.2017.01.052.
- Monticone S., D'Ascenzo F., Moretti C., Williams T.A., Veglio F., Gaita F., Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018a;6:41-50. DOI 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- Monticone S., Else T., Mulatero P., Williams T.A., Rainey W.E. Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling. *Mol. Cell Endocrinol.* 2015a;399:311-320. DOI 10.1016/j.mce.2014.09.015.
- Monticone S., Losano I., Tetti M., Buffolo F., Veglio F., Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin. Endocrinol.* 2018b;1-12. DOI 10.1111/cen.13741.
- Monticone S., Tetti M., Burrello J., Buffolo F., De Giovanni R., Veglio F., Williams T.A., Mulatero P. Familial hyperaldosteronism type III. *J. Hum. Hypertens.* 2017b;31:776-781. DOI 10.1038/jhh.2017.34.
- Monticone S., Viola A., Rossato D., Veglio F., Reincke M., Gomez-Sanchez C., Mulatero P. Adrenal vein sampling in primary aldoste-

- ronism: towards a standardised protocol. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015b;3:296-303. DOI 10.1016/S2213-8587(14)70069-5.
- Mulatero P., Milan A., Fallo F., Regolisti G., Pizzolo F., Fardella C., Mosso L., Marafetti L., Veglio F., Maccario M. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:2618-2623. DOI 10.1210/jc.2006-0078.
- Mulatero P., Monticone S., Bertello C., Viola A., Tizzani D., Iannaccone A., Crudo V., Burrello J., Milan A., Rabbia F., Veglio F. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:4826-4833. DOI 10.1210/jc.2013-2805.
- Mulatero P., Rabbia F., Milan A., Paglieri C., Morello F., Chiandussi L., Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897-902. DOI 10.1016/S0895-7061(03)00766-0.
- Mulatero P., Verhovez A., Morello F., Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007;67:324-334. DOI 10.1111/j.1365-2265.2007.02898.x.
- New M.I., Geller D.S., Fallo F., Wilson R.C. Monogenic low renin hypertension. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;16:92-97. DOI 10.1016/j.tem.2005.02.011.
- Rafestin-Oblin M.E., Souque A., Bocchi B., Pinon G., Fagart J., Vandewalle A. The severe form of hypertension caused by the activating S810L mutation in the mineralocorticoid receptor is cortisone related. *Endocrinology.* 2003;144:528-533. DOI 10.1210/en.2002-220708.
- Rapp J.P., Dene H. Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension.* 1985;7(1):340-349.
- Sagnella G.A. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? *J. Hum. Hypertens.* 2001;15:17-25.
- Salti I.S., Stiefel M., Ruse J.L., Laidlaw J.C. Non-tumorous "primary" aldosteronism. I. Type relieved by glucocorticoid (glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Can. Med. Assoc. J.* 1969;101:1-10.
- Scholl U.I., Goh G., Störlting G., de Oliveira R.C., Choi M., Overton J.D., Fonseca A.L., Korah R., Starker L.F., Kunstman J.W., Prasad M.L., Hartung E.A., Mauras N., Benson M.R., Brady T., Shapiro J.R., Loring E., Nelson-Williams C., Libutti S.K., Mane S., Hellman P., Westin G., Åkerström G., Björklund P., Carling T., Fahlke C., Hidalgo P., Lifton R.P. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat. Genet.* 2013;45:1050-1054. DOI 10.1038/ng.2695.
- Scholl U.I., Healy J.M., Thiel A., Fonseca A.L., Brown T.C., Kunstman J.W., Horne M.J., Dietrich D., Riemer J., Kücüköylü S., Reimer E.N., Reis A.C., Goh G., Kristiansen G., Mahajan A., Korah R., Lifton R.P., Prasad M.L., Carling T. Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological and pathological phenotype. *Clin. Endocrinol.* 2015a;83:779-789. DOI 10.1111/cen.12873. Epub 2015 Sep 23.
- Scholl U.I., Störlting G., Nelson-Williams C., Vichot A.A., Choi M., Loring E., Prasad M.L., Goh G., Carling T., Juhlin C.C., Quack I., Rump L.C., Thiel A., Lande M., Frazier B.G., Rasoulpour M., Bowlin D.L., Sethna C.B., Trachtman H., Fahlke C., Lifton R.P. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife.* 2015b;4:e06315. DOI 10.7554/eLife.06315.
- Scholl U.I., Störlting G., Schewe J., Thiel A., Tan H., Nelson-Williams C., Vichot A.A., Jin S.C., Loring E., Untiet V., Yoo T., Choi J., Xu S., Wu A., Kirchner M., Mertins P., Rump L.C., Onder A.M., Gamble C., McKenney D., Lash R.W., Jones D.P., Chune G., Gagliardi P., Choi M., Gordon R., Stowasser M., Fahlke C., Lifton R.P. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat. Genet.* 2018;50(3):349-354. DOI 10.1038/s41588-018-0048-5.
- Song Y., Yang S., He W., Hu J., Cheng Q., Wang Y., Luo T., Ma L., Zhen Q., Zhang S., Mei M., Wang Z., Qing H., Bruemmer D., Peng B., Li Q. Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism: a prospective diagnostic accuracy study. *Hypertension.* 2018;71(1):118-124. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10197.
- Sutherland D.J., Ruse J.L., Laidlaw J.C. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can. Med. Assoc. J.* 1966;95:1109-1119.
- Tetti M., Monticone S., Burrello J., Matarazzo P., Veglio F., Pasini B., Jeunemaitre X., Mulatero P. Liddle syndrome: review of the literature and description of a new case. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3):E812. DOI 10.3390/ijms19030812.
- Vilela L.A.P., Almeida M.Q. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2017;61(3):305-312. DOI 10.1590/2359-3997000000274.
- Wang J.J., Peng K.Y., Wu V.C., Tseng F.Y., Wu K.D. *CTNNB1* mutation in aldosterone producing adenoma. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017;32:332-338. DOI 10.3803/EnM.2017.32.3.332.
- Wang L.P., Yang K.Q., Jiang X.J., Wu H.Y., Zhang H.M., Zou Y.B., Song L., Bian J., Hui R.T., Liu Y.X., Zhou X.L. Prevalence of Liddle syndrome among young hypertension patients of undetermined cause in a chinese population. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2015;17:902-907. DOI 10.1111/jch.12598.
- Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 1996;27:481-490.
- Williams T.A., Lenders J.W.M., Mulatero P., Burrello J., Rottenkolber M., Adorf C., Satoh F., Amar L., Quinkler M., Deinum J., Beuschlein F., Kitamoto K.K., Pham U., Morimoto R., Umakoshi H., Prejbisz A., Kocjan T., Naruse M., Stowasser M., Nishikawa T., Young W.F. Jr, Gomez-Sanchez C.E., Funder J.W., Reincke M.; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-699. DOI 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
- Wilson F.H., Disse-Nicodème S., Choate K., Ishikawa K., Nelson-Williams C., Desitter I., Gunel M., Milford D.V., Lipkin G.W., Achard J.M., Feely M.P., Dussol B., Berland Y., Unwin R.J., Mayan H., Simon D.B., Farfel Z., Jeunemaitre X., Lifton R.P. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science.* 2001;293(5532):1107-1112. DOI 10.1126/science.1062844.
- Wilson R.C., Dave-Sharma S., Wei J.Q., Obeyesekere V.R., Li K., Ferrari P., Krozowski Z.S., Shackleton C.H.L., Bradlow L., Wiens T., New M.I. A genetic defect resulting in mild low-renin hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:10200-10205.
- Yagil C., Katni G., Rubattu S., Stolpe C., Kreutz R., Lindpaintner K., Ganten D., Ben-Ishay D., Yagil Y. Development, genotype and phenotype of a new colony of the Sabra hypertension prone (SBH/y) and resistant (SBN/y) rat model of salt sensitivity and resistance. *J. Hypertens.* 1996;14:1175-1182.
- Yau M., Haider S., Khattab A., Ling C., Mathew M., Zaidi S., Bloch M., Patel M., Ewert S., Abdullah W., Toygar A., Mudryi V., Al Badi M., Alzubdi M., Wilson R.C., Al Azkawi H.S., Ozdemir H.N., Abu-Amer W., Hertecant J., Razzaghy-Azar M., Funder J.W., Al Senani A., Sun L., Kim S.-M., Yuen T., Zaidi M., New M.I. Clinical, genetic, and structural basis of apparent mineralocorticoid excess due to 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E11248-E11256. DOI 10.1073/pnas.1716621115.

ORCID ID

A.L. Markel orcid.org/0000-0002-1550-1647