



# Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма

Демидова Т. Ю., Титова В. В.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) характеризуется избыточной секрецией альдостерона, неподконтрольной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Избыточная секреция альдостерона приводит к развитию гипертензии, гипокалиемии и специфическому повреждению сердечно-сосудистой системы и почек. На данный момент ПГА считается наиболее частой причиной вторичной артериальной гипертензии, хотя ранее его распространенность была недооценена. Наиболее частыми причинами ПГА являются аденома и гиперплазия надпочечников. Важность своевременной диагностики ПГА заключается не только в достижении стабильного контроля артериального давления, но и предотвращения негативных эффектов прямого влияния избытка альдостерона на сердечно-сосудистую систему и почки. Отношение альдостерона к ренину длительно являлось выборочным тестом для скрининга ПГА, однако сложность его интерпретации, отсутствие четких разграничений и разнообразие единиц измерения затрудняют его оценку, что заставило некоторых исследователей искать новые способы скрининга ПГА. Дифференциальная диагностика между идиопатической гиперплазией надпочечников (ИГН) и альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА) имеет важное значение для выбора соответствующего лечения. Следовательно, для выявления подтипа ПГА необходимо проведение визуализирующих исследований, таких как компьютерная томография, и катетеризация надпочечниковых вен с исследованием концентрации альдостерона. Подтип ПГА определяет оптимальное лечение — хирургическое при АПА или фармакологическое при ИГН, с использованием таких препаратов, как антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, идиопатическая гиперплазия надпочечников, альдостеронпродуцирующая аденома, гипокалиемия, альдостерон-рениновое соотношение.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Титова В.В. Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):59-68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-12. EDN ZIIQBY



## Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism

Demidova T. Yu., Titova V. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Primary hyperaldosteronism (PA) is a disorder with excessive secretion of aldosterone, uncontrolled of regulation of the renin-angiotensin system. Excess secretion of aldosterone leads to the development of hypertension, hypokalemia and specific damage to the cardiovascular system and kidneys. The prevalence of PA was previously underestimated, but at the moment, according to studies, it is the most common cause of secondary arterial hypertension. The most common causes of PA are adrenal adenoma and adrenal hyperplasia. The importance of timely diagnosis of PA lies not only in solving the problem of high blood pressure, but because of the extremely adverse effect of excess aldosterone on the cardiovascular system and kidneys, which can even lead to death. The aldosterone-to-renin ratio (ARR) has long been a selective test for PA screening, but the complexity of its interpretation, the lack of clear cut-off level, and the confusion of measurement units make it difficult to evaluate, which has led some researchers to look for new ways for PA screening. The distinction between idiopathic adrenal hyperplasia (IAH) and aldosterone-producing adenoma (APA) is important for choosing the appropriate treatment. Therefore, imaging exams such as computed tomography and invasive studies such as adrenal catheterization are required to identify the PA subtype. Depending on the subtype of PA, it is necessary to use the optimal treatment — surgical for APA or pharmacological for hypertension, using drugs such as mineralocorticoid receptor antagonists.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, idiopathic adrenal hyperplasia, aldosterone-producing adenoma, hypokalemia, aldosterone-renin ratio.

**For citation:** Demidova T. Yu., Titova V. V. Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(2):59-68. doi: 10.15829/2713-0177-2023-12. EDN ZIIQBY

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) представляет собой заболевание надпочечников, характеризующееся гиперсекрецией альдостерона, относительно автономной по отношению к основным регуляторам секреции (ангиотензин II, концентрация калия в плазме), и не подавляется натриевой нагрузкой. Этиология ПГА сложна и до конца не изучена, среди основных причин его развития выделяют аденому надпочечников, одностороннюю или двустороннюю идиопатическую гиперплазию надпочечников (ИГН), редкими причинами являются карцинома надпочечников или наследственный семейный гиперальдостеронизм (СГ) [1]. Основные причины ПГА и их распространенность указаны в таблице 1.

Ранее считалось, что ПГА является редкой причиной гипертензии [2], на данный момент распространенность ПГА составляет 5-10% всех пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3-11]. ПГА чаще встречается у пациентов с тяжелой АГ (высокое нормальное артериальное давление (АД) — 5,5%, 1 стадия — 4,2%, 2 стадия — 10,2%, 3 стадия — 16,4%) [3] или гипокалиемией (28,1% vs 4,3% при нормокалиемии) [12]. Однако выявляемость ПГА остается недостаточной, хотя ранняя диагностика и соответствующее лечение могут предотвратить долгосрочные осложнения гипертензии, такие как сердечно-сосудистые и почечные заболевания, распространенность которых выше у пациентов с ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной гипертензией сопоставимыми по возрасту, полу и АД [13-18]. Длительно недиagnosticированный ПГА часто приводит к развитию хронической болезни почек [19]. У пациентов с ПГА повышен риск инсульта, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [1, 17, 18]. Кроме того, диагноз ПГА повышает риск диабета, метаболического синдрома и гипертрофии левого желудочка [20]. Своевременная диагностика и специфическое лечение пациентов с ПГА позволяет нормализовать или снизить АД, уменьшает количество необходимых антигипертензивных препаратов [21] и снижает риски нарушения функции органов-мишеней [22-25].

#### Клиническая картина

Основным клиническим проявлением ПГА является АГ. Степень гипертензии обычно от умеренной до тяжелой и может быть резистентной к гипотензивной терапии. Считавшаяся ранее характерной для ПГА гипокалиемия присутствует у 9-37% пациентов [5, 9] и проявляется нарушениями нервно-мышечной проводимости: мышечная слабость, судороги, парестезии, угасание сухожильных рефлексов, возможны головные боли [24]. Гипокалиемия проявляется также расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение сократительной функции миокарда, дилатация полостей сердца,

появление нарушений ритма сердца, определенные изменения электрокардиограммы (уширение комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца Т, выраженный зубец U) [5, 6]. Нарушение концентрационной функции почек, вызванное гипокалиемией, может привести к полиурии и никтурии [25].

#### Диагностика ПГА

Клинические рекомендации Международного общества эндокринологов выделяют несколько групп пациентов, которых следует обследовать на наличие ПГА: пациенты с устойчивым АД >150/100 мм рт.ст. при каждом из трех измерений, полученных в разные дни, с АГ (АД >140/90 мм рт.ст.), резистентной к трем стандартным антигипертензивным препаратам (включая диуретик) или контролируемым АД (<140/90 мм рт.ст.) при приеме четырех или более антигипертензивных препаратов; пациенты с гипертензией в сочетании со спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией; пациенты с гипертензией и инциденталомой надпочечников; пациенты с гипертензией и апноэ во сне; пациенты с гипертензией и семейным анамнезом ранней АГ или нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (<40 лет); и всех гипертоников первой степени родства пациентов с ПГА [1].

Учитывая низкую частоту тестирования пациентов с АГ на наличие ПГА и низкую его выявляемость, некоторые авторы рекомендуют проводить скрининг у всех пациентов с АГ независимо от наличия у них других признаков, начиная с впервые выявленной гипертензии [26-28]. Скрининг на ПГА также настоятельно рекомендуется в случаях гипертензии у детей, поскольку распространенность СГ I типа высока и не всегда сопровождается гипокалиемией [29, 30].

Диагностика ПГА включает скрининг, подтверждающий тест, визуализацию и определение подтипа. В качестве скрининга в большинстве зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ПГА [1, 31-35] используется определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы (АРП) или прямой концентрации ренина (ПКР) плазмы (альдостерон-рениновое соотношение, АРС). Как правило, тестирование можно проводить на фоне продолжающейся гипотензивной терапии, не дожидаясь ее отмены, без ограничения потребления соли и при поддержании нормокалиемии. Антигипертензивные препараты, которые влияют на концентрацию ренина и альдостерона, могут быть связаны с ложноотрицательными и ложноположительными результатами. В случае получения сомнительных результатов следует повторить тест на фоне коррекции гипотензивной терапии с отменой препаратов, которые могут влиять на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), и заменой их на те, что имеют ми-

Таблица 1

## Типы первичного альдостеронизма и их распространенность

Тип первичного альдостеронизма	Частота случаев
АПА	30%
Двусторонняя ИГН	60%
Первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников	2%
Альдостеронпродуцирующая аденокарцинома	<1%
СГ	
СГ I типа (ГЗГА)	<1%
СГ II типа (АПА или ИГН)	<6%
СГ III типа (зародышевые мутации <i>KCNJ5</i> )	<1%
СГ IV типа (мутации зародышевой линии <i>CACNA1H</i> )	<0,1%
Эктопическая АПА или альдостеронпродуцирующая карцинома	<0,1%

**Сокращения:** АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, ГЗГА — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, СГ — семейный гиперальдостеронизм.

Таблица 2

## Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Комментарий
Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Верапамил, пролонгированная форма	90-120 мг 2 раза/сут.	Используется отдельно или в комбинации
Вазодилататор	Гидралазин	10-12,5 мг 2 раза/сут. с титрованием дозы до эффекта	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Блокатор $\alpha$ -адрено-рецепторов	Празозина гидрохлорид	0,5-1 мг 2-3 раза/сут. с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!
	Доксазозина мезилат	1-2 мг в сут. с титрованием дозы до эффекта	
	Теразозина гидрохлорид	1-2 мг в сут. с титрованием дозы до эффекта	

**Сокращение:** ЛС — лекарственное средство.

нимальное влияние (табл. 2) [1, 28]. Отмена препарата должна произойти за 2-4 нед. для бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и диуретиков и за 4-6 нед. для спиронолактона или эплеренона [1, 36]. В качестве альтернативных антигипертензивных препаратов используются оказывающие минимальное влияние на АРС (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов — верапамил или дилтиазем, гидралазин, антагонисты  $\alpha$ 1-рецепторов и моксонидин) [1, 37]. Необходимо иметь в виду, что ложноположительные результаты тестирования на выявление случаев ПГА могут возникать при измерении концентрации ренина у женщин, получающих эстрогенсодержащие препараты [38, 39], а также на фоне преовуляторного выброса эстрогена у женщин в перименопаузе [40]. В таких случаях определение АРП предпочтительнее.

Пороговые значения АРС (табл. 3) различаются в зависимости от единиц измерения и способов

оценки ренина, а также различных диагностических протоколов и методов анализа и варьируемы у одних и тех же пациентов при многократных оценках [41].

Ограничение АРС заключается в том, что при очень низких уровнях ренина (например, при значениях АРП 0,1 нг/мл/ч) АРС может повышаться даже при низком уровне альдостерона в плазме (например, 4 нг/дл или 110 пмоль/л) и почти наверняка не соответствует ПГА. В связи с этим некоторые исследователи включают минимальный альдостерон >15 нг/дл (410 пмоль/л) в критерии скрининга [26]. Однако есть данные о том, что уровень альдостерона в плазме сидя <15 нг/дл (<420 пмоль/л) может определяться у пациентов с диагнозом ПГА [42]. Поэтому диагностическое обследование на ПГА может быть продолжено у всех пациентов с повышенным АРС, если альдостерон выше уровня, используемого для определения нормальной супрессии во время подтверждающего супрессивного теста (например, для подавляющего теста с флудрокортизоном 6 нг/дл или 170 пмоль/л) [43].

Таблица 3

**Диагностические критерии величины АРС при использовании в различных единицах исчисления уровня концентрации альдостерона, АРП и ПКР в отношении ПГА в зависимости от методики определения альдостерона, АРП, ПКР и единиц измерения (СИ или традиционные)**

	АРП		ПКР*	
	нг/мл/ч	пмоль/л/мин	мЕд/л	нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30**	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750**	60	91	144
	1000	80	122	192

**Примечание:** \* — определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в ПКР (мЕд/мл) 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР — конверсионный коэффициент 12. \*\* — наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, когда альдостерон измеряется в СИ) и 750, когда АРП измеряется в традиционных единицах, а альдостерон — в СИ. **Сокращения:** АРП — активность ренина плазмы, АРС — альдостерон-рениновое соотношение, ПКР — прямая концентрация ренина, СИ — международная система единиц.

Таблица 4

**Высокоспецифичные верифицирующие тесты**

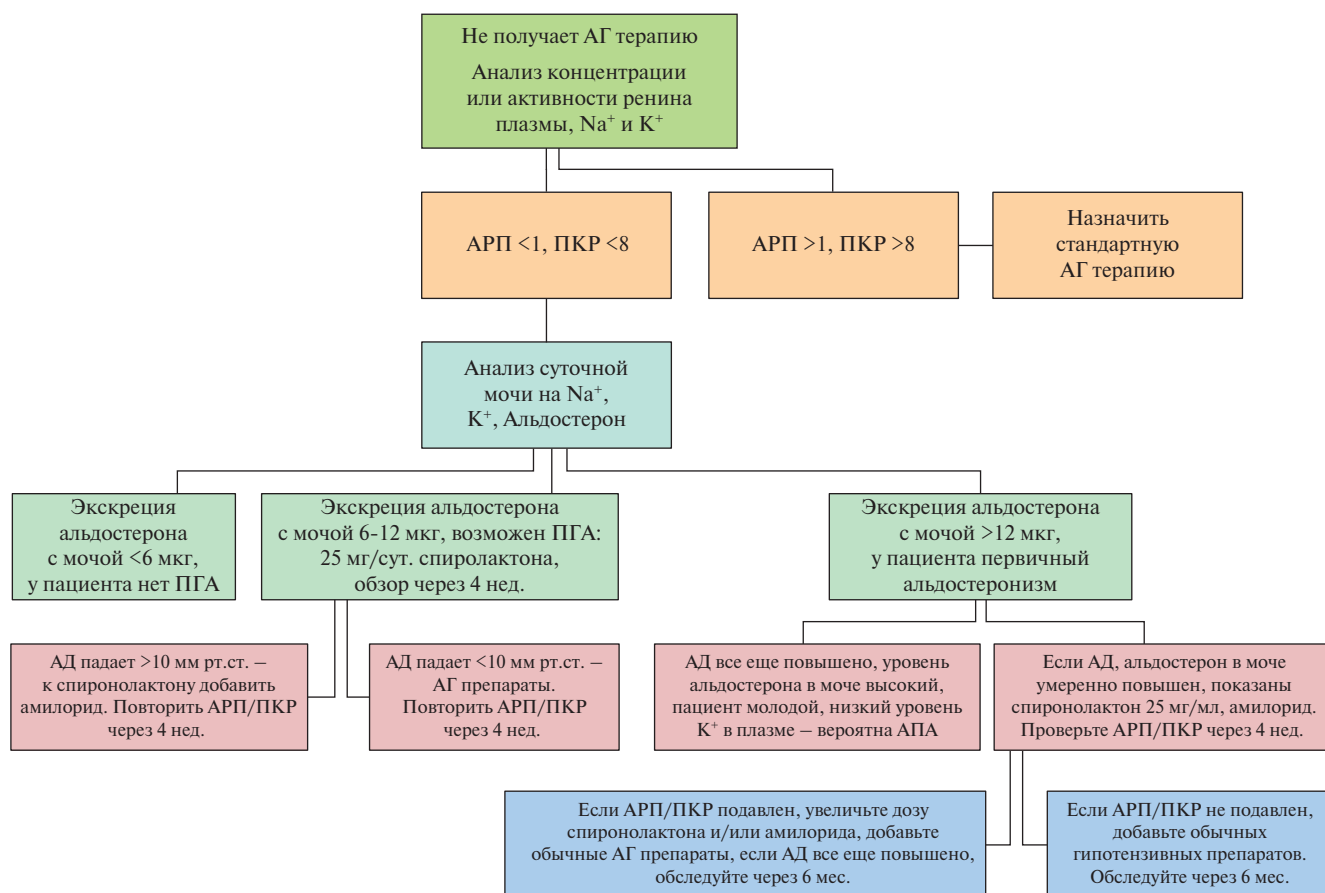
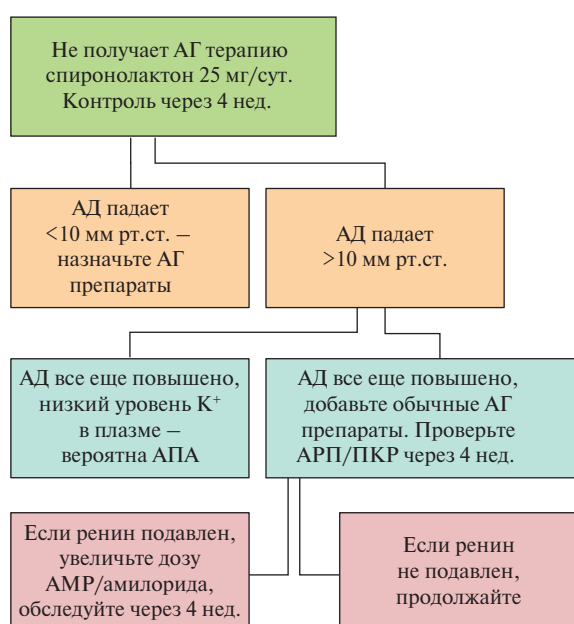
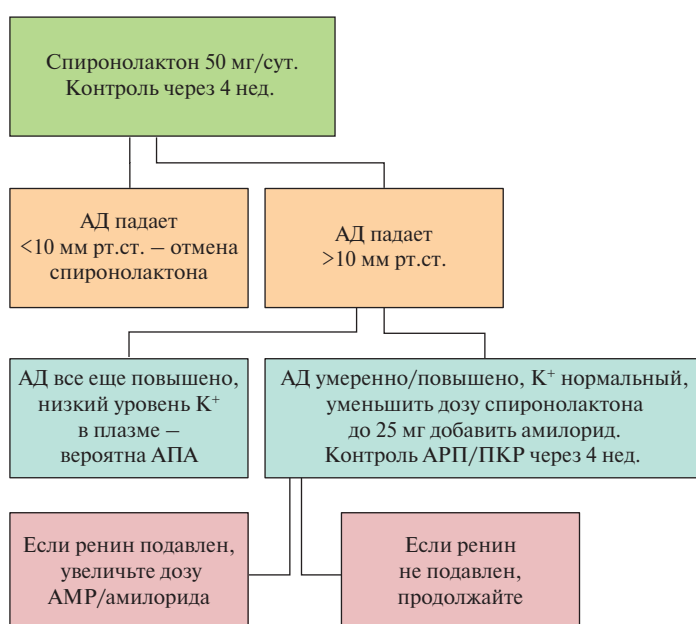
Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация
1. Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-его дня теста	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоко вероятен при суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмоль) или >14 мг (38,8 нмоль) по разным данным
2. Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8:00-9:30) 4-х часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 ч. Мониторинг АД, пульса во время теста	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне >10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл
3. Подавляющий тест с флудрокортизоном	Флудрокортизон 0,1 мг перорально каждые 6 ч в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем К <sup>+</sup> 4 раза в день (целевое значение ~4,0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, для поддержания суточной натрийурии на уровне 3 ммоль на кг массы. На 4 день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7:00 и 10:00	Повышение альдостерона на 4 день >6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП <1 нг/мл/ч и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина)
4. Тест с каптоприлом	Пациенты получают 25-50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1-2 ч (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более, чем на 30% от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГН, в отличие от АПА, может отмечаться некоторое снижение альдостерона

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Так как интерпретация АРС запутана из-за большого разнообразия нижних пределов обнаружения АРП, было предложено использовать абсолютные значения для альдостерона и ренина (АРП или ПКР) в качестве скрининга. Положительным в отношении ПГА считается уровень альдостерона плазмы >277 пмоль/л (>10 нг/дл) и АРП <1,0 нг/мл/ч или концентрация ренина ниже нижнего предела референтного диапазона [28, 44]. Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) в качестве скрининга ПГА также используют определение абсолютных значений альдосте-

рона и ренина [45]. При получении сомнительных результатов первичного теста (альдостерон >277 пмоль/л (10 нг/дл) и низконормальный ренин) показано повторное определение данных показателей крови после коррекции АГ терапии на фоне приема препаратов с минимальным влиянием на РААС.

После получения первичного положительного теста, который указывает на ПГА, для подтверждения диагноза используются несколько дополнительных исследований. В руководстве Международного общества эндокринологов рекомендуются четыре

**А) Впервые выявленная АГ****Б) Впервые выявленная АГ (короткая версия)****В) Длительная АГ****Рис. 1.** Обследование пациента с АГ с целью исключения ПГА, адаптировано из [29].

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрация ренина.



процедуры тестирования: подавляющий тест с флу-дрокортизоном, пероральный нагрузочный тест с натриевой нагрузкой, тест с инфузией физиологического раствора и тест с каптоприлом [1], в рекомендациях РАЭ тест с каптоприлом среди рекомендованных не указан [45]. Исключение составляют случаи ярко выраженного гиперальдостеронизма с наличием спонтанной гипокалиемии, ренина плазмы ниже уровня обнаружения, и высоким уровнем альдостерона плазмы  $>20$  нг/дл (550 пмоль/л).

Подтверждающее тестирование требует стандартных условий: следует проверить уровень калия и скорректировать гипокалиемию, а также использовать для контроля АД препараты с минимальным влиянием на РААС, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Принципы проведения тестов и их интерпретация представлены в таблице 4.

Учитывая низкую выявляемость ПГА и высокую частоту его осложнений, Funder J предлагает проводить скрининг у всех лиц с впервые выявленной АГ, используя оценку суточной экскреции альдостерона с мочой до назначения гипотензивной терапии [28]. Если экскреция альдостерона с мочой  $<6$  мкг, ПГА исключается. Если экскреция альдостерона с мочой составляет от 6 до 12 мкг, ПГА возможен; рекомендуется пробный прием спиронолактона 25 мг/сут. в течение 4 нед., а затем оценка динамики АД. Если экскреция альдостерона с мочой  $>12$  мкг, у пациента подтверждается ПГА, исключение составляет одновременное определение очень низкого уровня натрия в моче. Если пациент уже получает гипотензивную терапию, Funder J предлагает добавить 50 мг спиронолактона в сутки к получаемой терапии, а после установления соблюдения режима лечения через 4 нед. измерить АД. Если оно снижается менее чем на 10 мм рт.ст., вероятность ПГА низкая. Если его снижение составляет  $>10$  мм рт.ст., возможен ПГА, причем чем выше падение, тем больше его вероятность. Если у пациента вероятен ПГА, но АД лишь незначительно повышено, а уровень  $K^+$  в плазме нормальный, следует продолжить прием спиронолактона; при плохой переносимости препарата дозу спиронолактона рекомендовано уменьшить до 25 мг/сут. и добавить к терапии амилорид/триамтерен; в обоих случаях следует оценить ренин плазмы через 4 нед. Если пациент молодой, с высоким АД и гипокалиемией или близким к ней уровнем калия, у пациента вероятно альдостеронпродуцирующая аденома (АПА), требующая оперативного вмешательства. Последовательность обследования пациента с АГ на предмет наличия ПГА представлена на рисунке 1.

#### Определение подтипа ПГА

Выбор метода лечения ПГА зависит от локализации автономной секреции альдостерона в одном или обоих надпочечниках, поэтому важно точно

определить источник ПГА. При односторонней гиперсекреции альдостерона адреналэктомиа приводит к нормализации гипокалиемии у всех пациентов; АД снижается у всех пациентов и нормализуется у 30-60% [46-53]. При ИГН и семейных формах гиперальдостеронизма показано медикаментозное лечение [54].

Для визуализации надпочечников используется компьютерная томография (КТ), по результатам которой могут наблюдаться нормальные надпочечники, минимальное одностороннее утолщение в области ножек надпочечников, односторонние микроаденомы ( $\leq 1$  см) или двусторонние макроаденомы. На КТ АПА представляет собой доброкачественную опухоль небольшого размера  $<3$  см в диаметре с низкой плотностью ( $<10$  единиц Хаунсфилда) [55]. Надпочечники у пациентов с ИГН на КТ могут иметь неизмененный вид, иметь утолщения или узловые образования, или одновременно с ИГН могут обнаруживаться нефункционирующие аденомы надпочечников. Альдостерон-продуцирующая карцинома надпочечников, как правило, характеризуется выраженными биохимическими отклонениями (например, уровень калия в сыворотке крови  $<2,5$  ммоль/л), тяжелой гипертензией и односторонним образованием надпочечников  $>4$  см в диаметре с высокой плотностью на КТ без контраста (например,  $>20$  HU) [53].

Из-за возрастной распространенности нефункционирующих аденом коры надпочечников [54] надежность КТ в локализации АПА снижается с возрастом пациента. Например, при сочетании односторонней аденомы с нормальной морфологией контралатерального надпочечника по данным КТ у молодого пациента ( $<35$  лет) с тяжелым ПГА (например, спонтанная гипокалиемия и альдостерон сыворотки  $>832$  пмоль/л ( $>30$  нг/дл)), она без сомнения является источником гиперпродукции альдостерона и не требует дальнейшего обследования [1, 52, 55]. Однако пациентам с ПГА старше 35 лет при планировании возможного хирургического лечения требуется более точное определение источника гиперсекреции альдостерона, для которого используется селективный венозный забор крови (СВЗК) из надпочечниковых вен [52].

#### СВЗК из надпочечниковых вен

Этот метод остается золотым стандартом для дифференциации одностороннего и двустороннего поражения надпочечников у пациентов с ПГА [1, 7, 47, 52, 56]. СВЗК является технически сложной процедурой, поскольку правая надпочечниковая вена небольшая, обычно впадает непосредственно в нижнюю полую вену (НПВ), а не в почечную вену, и ее может быть трудно найти и катетеризировать [57, 58].

Существует три протокола для СВЗК: нестимулируемый, кортикотропин-стимулированный и комбинированный. С учетом отсутствия зарегистри-

стрированных препаратов аденокортикотропного гормона короткого действия в России единственным возможным протоколом проведения данной процедуры является нестимулированный забор крови [59].

Процедура СВЗК обычно выполняется интервенционным радиологом под местной анестезией и седацией. Катетер вводят через небольшой разрез на шее или в паху и проводят через полую вену в почечную вену, а затем в надпочечниковую вену. Образцы крови берут из правой и левой надпочечниковых вен и измеряют уровень альдостерона.

Для подтверждения успешной катетеризации используется оценка концентрации кортизола в надпочечниковых венах и НПВ (минимальный градиент кортизола между надпочечниками и НПВ составляет  $\geq 3:1$ ). Чтобы скорректировать разбавляющий эффект оттока нижней диафрагмальной вены в общий диафрагмальный ствол, значения альдостерона правой и левой надпочечниковых вен делятся на соответствующие концентрации кортизола; это коэффициенты с поправкой на кортизол, которые используются для определения коэффициента латерализации альдостерона. Градиент латерализации  $>2$  указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат  $<2$  свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников [60, 61].

#### Тестирование на семейные формы первичного альдостеронизма

СГ I типа (глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ГЗГА) наследуется по аутосомно-доминантному типу и является причиной 1% случаев ПГА [62]. Мутация у пациентов с ГЗГА представляет собой слияние промоторной области гена *CYP11B1* и кодирующих последовательностей *CYP11B2*, в результате чего образуется химерный ген *CYP11B1/CYP11B2*. ГЗГА представляет собой форму гиперальдостеронизма, при которой гиперсекреция альдостерона зависит от секреции эндогенного аденокортикотропного гормона, который активирует синтез альдостерона. Генетическое тестирование на ГЗГА следует рассматривать для пациентов с ПГА с семейным анамнезом ПГА или инсульта в молодом возрасте [63] или с началом заболевания в молодом возрасте (например,  $<20$  лет).

Генетическое тестирование методом саузерн-блоттинга или длинной ПЦР [64] для основной гибридной мутации *CYP11B1/CYP11B2* является чувствительным и специфичным для ГЗГА.

СГ II типа является аутосомно-доминантным заболеванием [65]. Распространенность СГ II колеблется от 1,2% до 6% в популяции пациентов с ПГА [30]. В семьях с СГ типа II встречаются АПА, ИГН или и то, и другое, и клинически они неотличимы от пациентов с спорадическими формами ПГА. Анализ сцепления выявил ассоциацию между СГ II типа и хромосомным участком 7p22. Были иденти-

фицированы несколько мутаций с усилением функции в гене *CLCN2*, кодирующем хлоридный канал CLC2, у пациентов с СГ II типа и ранним началом ПГА [66]. Мутации локализовались в разных доменах белка, что объясняет фенотипическую гетерогенность. *CLCN2* кодирует потенциалзависимый хлорный канал, экспрессируемый в клетках клубочковой зоны надпочечников. Хлорные каналы открываются при гиперполяризованных мембранных потенциалах, а мутантные каналы показывают усиление функции с более высокой вероятностью открытия при потенциале покоя в клубочковой зоне [67, 68].

СГ III типа был впервые описан в семье, характеризующейся тяжелой АГ в раннем детстве, связанной с гиперальдостеронизмом, гипокалиемией и резистентностью к антигипертензивной терапии, требующей двусторонней адреналэктомии [69]. Причиной СГ III типа является мутация гена *KCNJ5*, кодирующего калиевый канал Kir 3.4 (калиевый канал внутреннего выпрямления, подсемейство 1, представитель 5). Мутации происходят вблизи селективного фильтра для калия, что приводит к увеличению проводимости натрия и деполяризации клеток. Это открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к усилению передачи сигналов кальция, за которым следует увеличение продукции альдостерона и пролиферации клеток [70].

При СГ IV типа потенциальные кальциевые каналы T-типа (Cav 3) активируются при более высоком отрицательном мембранном потенциале и демонстрируют потенциал-зависимую инактивацию. Субъединица альфа-1 является основной трансмембранной и порообразующей частью каналов Cav3.2 и кодируется геном *CACNA1H*, расположенным на хромосоме 16p13.3 [71]. Полное экзомное секвенирование в образцах крови от 40 пациентов с гипертензией с очень ранним началом идентифицировало мутацию *de novo* в *CACNA1H p.M1549V* в 5 случаях [72]. Четыре зародышевые мутации одного и того же гена были идентифицированы позже у пациентов с различными фенотипическими проявлениями ПГА [73]. Полное исследование пэтч-клэмп в клетках HEK293T, трансфицированных мутантным *CACNA1H*, показало более медленную инактивацию и более длительное открытие канала, что привело к более высокому притоку  $\text{Ca}^{2+}$  [74].

Мутации *CACNA1D* были описаны у 2 детей с ПГА, судорогами и неврологическими нарушениями. Этот ген, расположенный на хромосоме 3p14.3, кодирует субъединицу альфа-1 потенциалов L-типа  $\text{Ca}^{2+}$  каналов (Cav1) [72]. Эти мутации вызывают усиление функции с открытием каналов при более низком напряжении, что приводит к избыточной продукции альдостерона за счет повышения уровня внутриклеточного кальция. Секвенирование экзона у 100 пациентов с ранним началом ПГА выяви-

ло 2 пациентов с герминальными мутациями *de novo* в *CACNA1D* *p.G403R* и *p.I770M* [75]. Фенотип был очень тяжелым у обоих пациентов. Первый пациент, несущий мутацию *p.G403R*, с рождения страдал АГ, что привело к бивентрикулярной гипертрофии, связанной с дефектом межжелудочковой перегородки и легочной гипертензией. У второго пациента с мутацией *p.I770M* диагностирована АГ в возрасте 5 лет, а поражение центральной нервной системы (спастическая квадриплегия и судороги) наблюдалось с рождения.

### Лечение

Для пациентов с односторонней гиперпродукцией альдостерона оптимальным методом лечения является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия, которая способствует нормализации АД 30-60% пациентов [46, 50, 76-79]. Течение АГ также улучшается еще у 40% пациентов [11, 50], и дозы антигипертензивных препаратов могут быть значительно снижены. Перед операцией следует контролировать АД и скорректировать гипокалиемию с помощью антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) и добавок калия, альдостерон следует измерять на следующее утро после операции, чтобы подтвердить биохимическое излечение [51]. После операции следует прекратить прием АМР и добавок калия. В целом количество и дозы антигипертензивных препаратов могут быть снижены на 50% после операции. Любые лекарства, которые могут способствовать гиперкалиемии (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II), должны быть отменены. Следует еженедельно контролировать уровень калия в сыворотке в течение 4 нед. после операции и соблюдать диету с высоким содержанием натрия, чтобы избежать гиперкалиемии при гипоальдостеронизме. Если концентрация калия в сыворотке поднимается выше 5,2 ммоль/л, может потребоваться кратковременное введение флудрокортизона.

АМР являются ключевыми препаратами для контроля гипокалиемии и высоких показателей АД у пациентов, которым не показано хирургическое вмешательство. Рекомендуемыми АМР являются спиронолактон и эплеренон [1]. Важно, чтобы доза АМР была адекватной для полного блокирования токсических эффектов гиперальдостеронизма. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5-25 мг в сут. и увеличивается до 400 мг в сут. для достижения высоко-нормальной концентрации калия в сыворотке без помощи пероральных добавок хлорида калия. Поскольку спиронолактон не является селективным в отношении минералокортикоидных рецепторов, часто возникают побочные эффекты. Из-за антагонизма к андрогенным рецепторам спиронолактон в дозах >50 мг в сут. может вызывать болезненную гинекомастию, эректильную дисфункцию и снижение либидо у мужчин. Агонистическая активность к ре-

цепторам прогестерона может привести к нарушению менструального цикла у женщин [80].

Эплеренон, конкурентный и селективный АМР, имеет 0,1% аффинности связывания с рецепторами андрогенов и <1% аффинности связывания с рецепторами прогестерона. Начальная доза составляет 25 мг 2 раза/сут. с титрацией до достижения целевой высокой или нормальной концентрации калия в сыворотке. Эплеренон на 25-50% менее эффективен по сравнению со спиронолактоном, типичные дозы эплеренона составляют 200-300 мг в сут. у пациентов с ПГА. В начальной фазе лечения важно тщательно контролировать АД и уровень калия и креатинина в сыворотке крови. Поскольку АГ у пациентов с ИГН является многофакторной и часто сочетается с эссенциальной гипертензией, для достижения хорошего контроля АД часто требуется второй антигипертензивный препарат. Непетлевые диуретики (например, 12,5-50 мг гидрохлортиазида в день) эффективны в сочетании с АМР.

У пациентов с ГЗГА, подтвержденным тестом на мутацию зародышевой линии, лечение физиологическими дозами глюкокортикоидов корректирует гипокалиемию и нормализует АД. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон или преднизолон), действующих длительное гидрокортизона. Стартовая доза дексаметазона для взрослых 0,125-0,25 мг/сут., преднизолон — 2,5-5 мг/сут. В детском возрасте следует назначать глюкокортикоиды более короткого действия, такие как гидрокортизон, используя наименьшую эффективную дозу по отношению к площади поверхности тела (например, гидрокортизон 10-12 мг/м<sup>2</sup> в сут.). Для определения целевого АД следует использовать возрастные процентиля АД. Кроме того, дети должны находиться под наблюдением педиатров, имеющих опыт терапии глюкокортикоидами. Другой вариант лечения пациентов с ГЗГА включает АМР; этот вариант позволяет избежать ятрогенного субклинического или клинического синдрома Кушинга [63].

### Последующее наблюдение

Рекомендуется регулярное последующее наблюдение по повторным биохимическим тестированием по крайней мере в первые 6 мес., поскольку для подтверждения диагноза одностороннего ПГА требуется гормональная оценка излечения ПГА после операции [51]. У больных ПГА, которым назначено длительное медикаментозное лечение, следует обращать внимание на развитие резистентности АД к лечению. Повышение уровня ренина в плазме может служить ориентиром для титрования АМР, т.к. это будет указывать на адекватную коррекцию задержки солей и увеличения объема [56]. Если развивается резистентность к лечению, повторное исследование для выявления односторонней формы ПГА с помощью СЗВК, что возможно во время лечения и может привести к долгосрочному излечению.



## Заключение

ПГА является распространенной причиной развития АГ, сопровождается специфическими осложнениями, однако частота его выявления остается низкой, поэтому все большее число авторов рекомендует исключать его у всех пациентов с АГ. При обнаружении односторонней локализации источника ПГА почти у всех пациентов гиперальдостеронизм и гипокалиемия излечимы с помощью адреналэктомии. Высокое АД также может быть нормализовано или значительно снижено у значительной части из них. Диагностика ПГА особенно полезна, когда АГ является тяжелой и/или резистентной к лечению, поскольку адреналэктомия позволяет снизить АД и отменить или значительно уменьшить количество и дозу антигипертензивных препаратов, а также предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и повреждения почек.

## Литература/References

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. doi:10.1210/jc.2015-4061.
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med.* 1987;147(7):1289-93.
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2826-35. doi:10.1210/jc.2016-1472.
- Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157-62. doi:10.1055/s-0031-1295438.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045-50. doi:10.1210/jc.2003-031337.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.052.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):1-10. doi:10.1210/jc.2014-3663.
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2854-9. doi:10.1210/jcem.85.8.6752.
- Rossi GP, 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;48(11):2293-300. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, et al. Progress in aldosteronism: a review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R191-R203. doi:10.1530/EJE-14-0537.
- Jansen PM, Boomsma F, van den Meiracker AH, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism—the Dutch ARRAT Study. *Neth J Med.* 2008;66(5):220-8.
- Burrello J, Monticone S, Losano I, et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension.* 2020;75(4):1025-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14063.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-5. doi:10.1001/archinternmed.2007.33.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4826-33. doi:10.1210/jc.2013-2805.
- Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2013;62(2):331-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01060.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- 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;90(9):5070-6. doi:10.1210/jc.2005-0681.
- Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1593-8. doi:10.1210/jc.2013-2180.
- Wu VC, Chueh SJ, Chen L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens.* 2017;35(8):1698-708. doi:10.1097/HJH.0000000000001361.
- Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21(11):2149-57. doi:10.1097/00004872-200311000-00025.
- Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. 2013; 62(1):62-9. Erratum in: *Hypertension.* 2014;64(6):e7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01316.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2007;50(5):911-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095448.
- Wu VC, Kuo CC, Wang SM, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens.* 2011;29(9):1778-86. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cbb.
- Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens.* 2010;23(12):1253-60. doi:10.1038/ajh.2010.169.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):607-18. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
- Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019;285(2):126-48. doi:10.1111/joim.12831.
- Funder J. Primary aldosteronism. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(4):228-33. doi:10.1016/j.tcm.2021.03.005.
- Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, et al. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension.* 2011;57(6):1117-21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168740.
- Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in Torino-GENetic forms). *Hypertension.* 2011;58(5):797-803. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083.
- Rossi GP. An update of the guidelines for diagnosis and management of primary aldosteronism. Hypertension Unit, Dept. of Medicine DIMED — University of Padova, Italy. *Scientific Newsletter.* 2021, 26, nr. 79. <https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2021/07/AN-UPDATE-OF-THE-GUIDELINES-FOR-DIAGNOSIS-AND-MANAGEMENT-OF-PRIMARY-ALDOSTERONISM.pdf>.
- Naruse M, Katabami T, Shibata H, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J.* 2022;69(4):327-59. doi:10.1507/endocr.EJ21-0508.
- Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1919-28. doi:10.1097/HJH.0000000000002510.
- Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086.
- Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;5:100029. doi:10.1016/j.ijchy.2020.100029.
- Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):170-6. doi:10.1055/s-0031-1295460.
- Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of Moxonidine on the Aldosterone/Renin Ratio in Healthy Male Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):2039-43. doi:10.1210/jc.2016-3821.
- Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of Combined Hormonal Replacement Therapy on the Aldosterone/Renin Ratio in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2329-34. doi:10.1210/jc.2016-3851.
- Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method,

- and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1797-804. doi:10.1210/jc.2010-2918.
40. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E340-E346. doi:10.1210/jc.2010-1355.
  41. Ng E, Gwini SM, Libianto R, et al. Aldosterone, Renin, and Aldosterone-to-Renin Ratio Variability in Screening for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):33-41. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023. doi:10.1210/clinem/dgac568.
  42. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):33-9. doi:10.1016/j.mce.2003.10.006.
  43. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. London, UK: Blackwell Scientific; 1994:865-92.
  44. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3771-3783. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e414. doi:10.1210/clinem/dgaa606.
  45. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Project Clinical recommendations Primary hyperaldosteronism. 2021. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Проект Клинические рекомендации Первичный гиперальдостеронизм. 2021. [https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_pga\\_20.09.2021\\_4.pdf](https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_pga_20.09.2021_4.pdf).
  46. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135(4):258-61. doi:10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00010.
  47. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004;136(6):1227-35. doi:10.1016/j.surg.2004.06.051.
  48. Citton M, Viel G, Rossi GP, et al. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):325-31. doi:10.1007/s00423-014-1269-4.
  49. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *Surgery.* 2014;156(6):1394-discussion1403. doi:10.1016/j.surg.2014.08.021.
  50. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. 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):689-99. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
  51. Lim V, Guo Q, Grant CS, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2712-9. doi:10.1210/jc.2013-4146.
  52. Young WF Jr, Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17(2):367-95.
  53. Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, et al. Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. *Surgery.* 2002;132(6):1008-12. doi:10.1067/msy.2002.128476.
  54. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16(4):460-84. doi:10.1210/edrv-16-4-460.
  55. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(5):645-51. doi:10.1111/cen.13582.
  56. Ladurner R, Sommerer S, Buechner S, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(5):372-7. doi:10.1111/eci.12746.
  57. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):14-7. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03450.x.
  58. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, et al. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. *Diagn Interv Radiol.* 2018;24(2):89-93. doi:10.5152/dir.2018.17397.
  59. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63(1):151-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097.
  60. Webb R, Mathur A, Chang R, et al. What is the best criterion for the interpretation of adrenal vein sample results in patients with primary hyperaldosteronism? *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1881-6. doi:10.1245/s10434-011-2121-5.
  61. Tagawa M, Ghosn M, Wachtel H, et al. Lateralization index but not contralateral suppression at adrenal vein sampling predicts improvement in blood pressure after adrenalectomy for primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 2017;31(7):444-9. doi:10.1038/jhh.2016.92.
  62. Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:77-88. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04414.x.
  63. Halperin F, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):333-viii. doi:10.1016/j.ecl.2011.01.012.
  64. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. *J Hypertens.* 2000;18(9):1165-76. doi:10.1097/00004872-200018090-00002.
  65. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991;18(5):283-6. doi:10.1111/j.1440-1681.1991.tb01446.x.
  66. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, et al. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *J Hypertens.* 2008;26(8):1577-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283028352.
  67. Scholl UI, Stölting G, Schewe J, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet.* 2018;50(3):349-54. doi:10.1038/s41588-018-0048-5.
  68. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco LJ, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2018;50(3):355-61. doi:10.1038/s41588-018-0053-8.
  69. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3117-23. doi:10.1210/jc.2008-0594.
  70. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K<sup>+</sup> channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science.* 2011;331(6018):768-72. doi:10.1126/science.1198785.
  71. Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(10):R437-R454. doi:10.1530/ERC-16-0055.
  72. Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife.* 2015;4:e06315. doi:10.7554/eLife.06315.
  73. Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, et al. CACNA1H Mutations Are Associated With Different Forms of Primary Aldosteronism. *EBioMedicine.* 2016;13:225-36. doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.002.
  74. Marksteiner R, Schurr P, Berjukow S, et al. Inactivation determinants in segment IIIS6 of Ca(v)3.1. *J Physiol.* 2001;537(Pt 1):27-34. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0027k.x.
  75. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1050-4. doi:10.1038/ng.2695.
  76. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* 2004;91(10):1259-74. doi:10.1002/bjs.4738.
  77. Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):221-7. doi:10.1055/s-0031-1299681.
  78. Hannon MJ, Sze WC, Carpenter R, et al. Clinical outcomes following unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *QJM.* 2017;110(5):277-81. doi:10.1093/qjmed/hcw194.
  79. Benham JL, Eldoma M, Khokhar B, et al. Proportion of Patients With Hypertension Resolution Following Adrenalectomy for Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(12):1205-12. doi:10.1111/jch.12916.
  80. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820-5. doi:10.1016/0002-9149(87)91030-7.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПА — альдостеронпродуцирующая аденома, АРП — активность ренина плазмы, АРС — альдостерон-рениновое соотношение, ГЗГА — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм, ИГН — идиопатическая гиперплазия надпочечников, КТ — компьютерная томография, НПВ — нижняя полая вена, ПГА — первичный гиперальдостеронизм, ПКР — прямая концентрации ренина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАЭ — российская ассоциация эндокринологов, СВЗК — селективный венозный забор крови, СГ — семейный гиперальдостеронизм.

**Отношения и деятельность:** нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Титова В. В.\* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8684-6095.

Рукопись получена 23.12.2022 Рецензия получена 16.03.2023

Принята к публикации 18.04.2023

**Relationships and Activities:** none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Titova V. V.\* ORCID: 0000-0002-8684-6095.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
meteora-vica@mail.ru

Received: 23.12.2022 Revision Received: 16.03.2023 Accepted: 18.04.2023