

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичный альдостеронизм характеризуется автономной гиперсекрецией альдостерона, не связанной с активацией ренин-ангиотензиновой системы. Активация минералокортикоидных рецепторов приводит к гипертонии, гипокалиемии и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек, а также смерти. Современные данные свидетельствуют о том, что распространённость первичного альдостеронизма намного выше, чем считалось ранее, и что более лёгкие формы ренин-независимой секреции альдостерона не выявляются. В обзоре рассматриваются особенности проведения скрининга, причины низкой выявляемости заболевания, группы больных с высокой вероятностью первичного альдостеронизма, методические подходы к оценке результатов скрининга. Обращается внимание на необходимость генетического исследования у пациентов молодого возраста с семейным анамнезом первичного альдостеронизма. Обсуждаются различные методы исследования ренина и альдостерона, влияние выбора метода на оценку альдостерон-ренинового соотношения, причины ошибочной интерпретации результатов. Рассматриваются показания к проведению подтверждающих тестов и оценка их результатов. Обосновывается необходимость выявления одно- или двустороннего поражения надпочечников для определения выбора метода лечения. Сравняются возможности компьютерной томографии и сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен для определения одностороннего поражения. Подчёркивается важность своевременной диагностики первичного альдостеронизма и его целенаправленного лечения для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона.

Ключевые слова: *первичный альдостеронизм, артериальная гипертония, альдостерон-рениновое соотношение, альдостерон-продуцирующая аденома, двусторонняя гиперплазия надпочечников, сравнительный селективный венозный забор крови*

Для цитирования: Енисеева Е.С. Первичный альдостеронизм: современные подходы к диагностике. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 11-23. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23

PRIMARY ALDOSTERONISM: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS

Eniseeva E.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Primary aldosteronism is characterized by autonomous hypersecretion of aldosterone which is not associated with activation of the renin-angiotensin system. Activation of mineralocorticoid receptors causes hypertension, hypokalemia, and increases the risk of cardiovascular and kidney disease and death. Present knowledge suggests that the prevalence of primary aldosteronism is much higher than they previously thought, and that milder forms of renin-independent aldosterone secretion are not detected. The review discusses the features of screening, the reasons for the low detection of the disease, the groups of patients with a high probability of primary aldosteronism, and methodological approaches to evaluating the screening results. Attention is drawn to the necessity of genetic testing in young patients with a family history of primary aldosteronism. Various methods for studying renin and aldosterone, the influence of the choice of method on the assessment of the aldosterone-renin ratio, and the reasons for the erroneous interpretation of the results are discussed. The indications for confirmatory tests and evaluation of their results are considered. The necessity of identifying unilateral or bilateral lesions of the adrenal glands for determining the choice of treatment method is substantiated. The capabilities of computed tomography and comparative selective blood sampling from the adrenal veins in revealing unilateral lesion are compared. The importance of timely diagnosis of primary aldosteronism and its targeted treatment to reduce the risk of cardiovascular complications associated with aldosterone hypersecretion is emphasized.

Key words: *primary aldosteronism, arterial hypertension, aldosterone-renin ratio, aldosterone-producing adenoma, bilateral adrenal hyperplasia, comparative selective adrenal venous sampling*

For citation: Eniseeva E.S. Primary aldosteronism: Modern approaches to diagnosis. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): ##-##. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-11-23

Первичный альдостеронизм (ПА), впервые описанный J. Conn, представляет собой группу патологических состояний, ассоциированных с автономной гиперсекрецией альдостерона, не зависящей от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и не подавляемой нагрузкой натрием [1–4].

При ПА отмечается подавление базальной секреции ренина и отсутствие адекватного увеличения секреции ренина в ответ на стимулирующие факторы, такие как гипонатриемия или гиповолемия, или приём ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4]. Избыток альдостерона вызывает гипокалиемию, метаболический алкалоз, заметную задержку натрия и увеличенную экскрецию калия с мочой, артериальную гипертензию (АГ) [1–3]. Однако в настоящее время известно, что АГ и гипокалиемия не являются обязательными признаками ПА. Они проявляются, когда внутрисосудистый объём превышает способность сосудов поддерживать нормальное артериальное давление (АД) и/или когда доставка натрия в дистальный отдел нефрона, приводящая к ускоренному натрий-калиевому обмену и калий-урезу, превышает порог потребления калия [4].

ПА является наиболее распространённой формой вторичной АГ [1–3]. Однако заболевание часто остаётся недиагностированным, а значит не леченным, что ухудшает прогноз [4–8].

Альдостерон оказывает неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему и почки. При ПА отмечаются более выраженные поражения органов-мишеней, чем при эссенциальной гипертензии (ЭГ), увеличиваются сердечно-сосудистый риск и смертность [8–15]. Механизм неблагоприятного действия альдостерона на органы-мишени связан с индукцией оксидативного стресса, увеличением провоспалительных цитокинов, дисфункцией эндотелия, увеличением синтеза коллагена I и III типов и развитием фиброза [15]. От 14 до 35 % пациентов с ПА имеют сердечно-сосудистые осложнения, включая гипертрофию миокарда, фиброз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), фибрилляцию предсердий (ФП) [15].

Установлено, что ФП является частым осложнением ПА [3, 8, 9, 15]. Возникновению ФП способствует ремоделирование сердца (гипертрофия левого желудочка, фиброз левого предсердия), а также изменения калиевых токов [9, 15]. Метаанализ 31 исследования, включавший 3838 пациентов с ПА и 9284 пациента с ЭГ, показал увеличение риска ФП у пациентов с ПА (относительный риск (ОР) – 3,52; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,06–5,99) [8].

ПА ассоциируется с инсулинорезистентностью и увеличением частоты сахарного диабета (СД) [8, 11, 15–17]. Жировая ткань обладает метаболической активностью. Высокий уровень альдостерона

нарушает функцию жировой ткани и увеличивает риск метаболического синдрома (МС). Кроме того, при ПА наблюдается повышенная секреция кортизола в связи с экспрессией *CYP11B1* и *CYP11B2*, что приводит к нарушению метаболизма глюкозы и увеличению риска развития СД [15]. Альдостерон связывается с минералокортикоидными и глюкокортикоидными рецепторами, усиливает тканевую глюкокортикоидную активность. В поджелудочной железе при активации глюкокортикоидных рецепторов снижается секреция инсулина [15, 18]. Альдостерон индуцирует оксидативный стресс и воспаление, нарушает экспрессию адипокинов и липогенез в жировой ткани, усиливает стеатоз печени [16, 18]. Увеличение синтеза коллагена и развитие фиброза не только в сердце, но и в других тканях, таких как поджелудочная железа, печень, жир и мышцы, приводит к изменению высвобождения инсулина и снижению чувствительности к нему [15, 16, 19]. Метаанализ S. Monticone и соавт. показал увеличение риска развития СД у пациентов с ПА по сравнению с лицами с ЭГ (ОР = 1,33; 95% ДИ: 1,01–1,74) и увеличение риска МС (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,22–1,91) [8].

Вместе с тем M. Parasiliti-Caprino и соавт. не обнаружили различий в частоте МС и СД у больных с ПА и ЭГ [13]. Высокая частота ПА среди больных с СД была отмечена в исследовании E. Tufoxylou и соавт. – она составила 34 %, что было выше, чем в других исследованиях. Это может быть связано с применением высокочувствительного теста с дексаметазоном, каптоприлом, вальсартаном. Комбинированное подавление ренина, ангиотензина II и адренокортикотропного гормона (АКТГ), возможно, привело к повышению чувствительности теста и выявлению нетяжёлых форм ПА [17].

Наиболее частыми подтипами ПА являются односторонняя альдостерон-продуцирующая аденома (АПА) и двусторонняя гиперплазия надпочечников, или идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА). Реже встречаются односторонняя гиперплазия надпочечника с микро- или макронодулярной гиперплазией клубочковой зоны одного надпочечника. Редкими подтипами являются семейные формы и альдостерон-продуцирующая карцинома [1, 3, 9]. В целом, по сравнению с пациентами с ИГА, больные с АПА имеют более тяжёлый фенотип, который включает выраженную АГ, спонтанную гипокалиемию и более высокие уровни альдостерона в плазме и в моче. Считается, что пациенты, соответствующие этому более тяжёлому фенотипу ПА, имеют высокую вероятность АПА [9].

Большинство случаев ПА являются спорадическими; доля наследственно обусловленного ПА составляет около 5 % [1–3, 5].

Генетически обусловленные семейные формы должны подозреваться у молодых пациентов (мо-

ложе 20 лет) или у пациентов, у которых имеются родственники первой линии с установленным диагнозом ПА [9, 20–23]. Известны 4 формы семейного ПА с аутомно-доминантной трансмиссией [9, 20–23].

Семейный ПА I типа (глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм) является наиболее частой формой [22, 23]. Это моногенное заболевание, наследуемое по аутомно-доминантному типу, при котором наблюдается двусторонняя гиперплазия надпочечников с гиперсекрецией альдостерона, регулируемой АКТГ; и терапия глюкокортикоидами способствует нормализации АД и гиперальдостеронемии [22–24]. Заболевание обусловлено присутствием химерного гена *CYP11B1/CYP11B2*, образовавшегося в результате неравного кроссинговера между *CYP11B1*, кодирующим 11 β -гидроксилазу, и *CYP11B2*, кодирующим альдостеронсинтазу. Химерный ген *CYP11B1/CYP11B2* кодирует альдостеронсинтазу, но его экспрессия регулируется не ангиотензином I, а АКТГ. В результате альдостерон начинает аномально синтезироваться в пучковой, а не в клубочковой зоне коры надпочечников, причём его синтез регулируется АКТГ, чем и обоснована возможность подавления продукции альдостерона глюкокортикоидами [22–24]. Тестирование на семейный ПА I типа должно проводиться пациентам при наличии семейного анамнеза ПА и/или при раннем начале заболевания (до 20 лет) или в случае инсульта в молодом возрасте [1, 3, 9, 22, 23, 25].

Семейный ПА II типа связан с мутацией в гене *CLCN2* [21, 22, 26, 27]. Пациенты с этим типом ПА, как правило, имеют раннюю АГ с повышенным соотношением альдостерон/ренин. Возраст пациентов на момент постановки диагноза обычно менее 20 лет. АГ отвечает на терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) или другими антигипертензивными средствами [22, 26]. Однако существует мнение о том, что семейный ПА II типа может представлять собой гетерогенную группу генетических форм ПА, молекулярную основу которых ещё предстоит выяснить. Диагноз ставится, когда по крайней мере два члена одной семьи первой степени родства страдают ПА, а другие типы семейного ПА исключены с помощью доступных генетических тестов [1, 23, 24].

Семейный ПА III типа связан с мутацией гена *KCNJ5*. Эта форма должна исключаться у пациентов с очень ранним началом заболевания. При III типе семейного ПА обычно наблюдается двусторонняя гиперплазия надпочечников [21–24, 28].

Семейный ПА IV типа является редким заболеванием, связанным с мутацией в гене *SACNA1H* [21–23, 29, 30].

К генетическим, но не семейным формам относится PASNA (primary aldosteronism, seizures, neurologic abnormalities). Это клинический син-

дром, характеризующийся ПА, судорогами и неврологическими симптомами. Заболевание вызвано мутациями в гене *SACNA1D*, расположенном на хромосоме 3p14.3 [22, 23].

ПА – развивающееся состояние, начинающееся с нормотензивной фазы, характеризующейся низким уровнем ренина и минимально повышенным альдостероном, с последующим прогрессированием и развитием АГ с очевидным биохимическим фенотипом [31, 32, 33]. Распространённость ПА зависит от того, в какой популяции она оценивается: в общей популяции пациентов с АГ она отличается от таковой в популяции пациентов с III стадией АГ и резистентной АГ. Это объясняет различную распространённость ПА от 2–12,7 % среди больных, обследованных в условиях первичного звена, до 1–30 % в специализированных центрах [6, 34, 35, 36]. Отмечается увеличение распространённости ПА с увеличением тяжести АГ: 3,9 % – при I стадии АГ; 9,7 % – при II стадии АГ; 11,8 % – при III стадии АГ; 29 % – среди больных с резистентной АГ [2, 7, 13, 16]. Число диагностированных случаев ПА не соответствует истинной распространённости заболевания, что говорит о том, что большое число пациентов остаются с неустановленным диагнозом [6, 7, 31].

Принято считать, что ПА следует подозревать у пациентов с АГ, особенно в молодом возрасте, гипокалиемией, снижением функции почек, семейной формой АГ, рефрактерной к лечению АГ, АГ с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) [1, 3, 5, 9].

А.Ф. Turcu и соавт. провели ретроспективный анализ, включавший 203 535 пациентов с АГ в возрасте старше 18 лет. Оказалось, что 42,3 % пациентов имели хотя бы один критерий для скрининга на ПА, в том числе резистентная АГ отмечалась у 76,9 %, СОАС – у 35,6 %, гипокалиемия – у 6,9 %, раннее начало АГ – у 10,5 %, опухоль надпочечника – у 1,1 % пациентов. Скрининг проведён у 2,2 % пациентов с резистентной АГ, у 4,2 % – с СОАС, у 5,1 % – с ранним началом АГ, у 10 % – с гипокалиемией, у 47,3 % – с опухолью надпочечника. Большинство больных (79,1 %) имели один критерий для скрининга на ПА, у 19,3 % было два критерия, у 1,6 % – три и более критерия. Скрининг выполнен у 2,5 % больных с одним критерием, у 5,7 % – с двумя, у 15,8 % – с тремя, у 51,4 % – с четырьмя. Из 2898 пациентов, которым выполнен скрининг, диагноз ПА подтверждён у 14,3 % [10]. Однако в настоящее время установлено, что не существует надёжного клинического фенотипа, который мог бы указать врачу на то, какие пациенты должны быть проверены на ПА [7, 9]. Несколько исследований показали, что подтверждённая тестами автономная гиперпродукция альдостерона может присутствовать у нормотензивных пациентов [7, 37, 38]. Распространённость ПА в нормотензивной популяции

ниже, чем среди больных с АГ [35, 37]. При отборе пациентов для скрининга такие больные пропускаются. S. Karashima и соавт. выявили ПА у 1,7 % из 113 нормотензивных пациентов [38].

Так как увеличение альдостерона ведёт к потере калия, гипокалиемия долгое время считалась необходимым признаком ПА. Однако она развивается только у части больных, в более тяжёлых случаях. Так как большая часть пациентов имеют нормальный уровень калия [2, 9], гипокалиемия не является чувствительным и специфичным признаком ПА [1, 21]. В то же время S. Alam и соавт. обнаружили гипокалиемию у 66,7 % из 36 больных ПА с ранним началом АГ. Возможно, такая высокая частота обусловлена тяжестью заболевания (58,3 % с резистентной АГ) [39]. Уровень калия $< 3,5$ ммоль/л является наиболее широко принятым пороговым значением [3]. Если гипокалиемия присутствует и не объясняется другими причинами, это является основанием для проведения скрининга на ПА [1, 3, 9, 25, 40, 41]. Это относится и к гипокалиемии, индуцированной диуретиками, но в этом случае обсуждается вопрос о пороговом значении калия – возможно, оно должно быть ниже (< 3 ммоль/л), чем при спонтанной гипокалиемии [3]. В связи с возможностью субклинического ПА скрининг необходим у всех пациентов со спонтанной гипокалиемией независимо от уровня АД [40].

ПА необходимо исключать у больных с инциденталомой, если имеется АГ или гипокалиемия [1, 9, 42, 43]. В исследовании, выполненном в Китае, частота ПА среди пациентов с адреналовой инциденталомой составила 4,33 % [44]. Так как в это исследование были включены как пациенты с АГ, так и нормотензивные пациенты, возможно, распространённость ПА среди пациентов с АГ значительно выше [1, 45]. Это предположение не подтверждается результатами исследования K. Stavropoulos и соавт. Диагноз ПА был подтверждён у 9 из 269 пациентов с инциденталомой и АГ (3,3 %). У 4 пациентов отмечалось сочетание АГ и гипокалиемии, у 4 – резистентная АГ, у 1 – резистентная АГ в сочетании с гипокалиемией [42].

В соответствии с современными рекомендациями, диагноз ПА в большинстве случаев должен быть установлен в три этапа: скрининг, подтверждающие тесты, определение одностороннего или двустороннего подтипов [1, 3, 9].

При проведении скрининга определяют концентрацию альдостерона в плазме крови (КАП), концентрацию ренина (КРП) или активность ренина (АРП), а также соотношение этих величин – альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [1, 3–5, 9, 21, 25, 46, 47]. Существует много различных состояний, влияющих на результат, в связи с чем точность диагноза зависит от учёта этих факторов. Так, концентрация альдостерона в плазме крови зависит от времени суток её исследования

и отражает суточные колебания секреции стероидов, от положения тела пациента во время взятия крови для исследования, фазы менструального цикла, приёма лекарственных препаратов (антигипертензивных, эстрогенсодержащих, нестероидных противовоспалительных) [1, 3–5, 9].

Методами, используемыми для определения ренина, являются определение АРП с помощью радиоиммунологического анализа (РИА) или прямое измерение КРП с помощью РИА или хемилюминисцентного анализа (ХЛА) [1, 3, 9, 21].

Определение АРП основано на оценке образования ангиотензина I и выражается в нг/мл/ч или нмоль/л/ч [3, 9, 21]. Нормальная утренняя АРП в положении сидя – 1–4 нг/мл/ч (0,8–3,0 нмоль/л/ч [3]. Но РИА для определения АРП имеет недостатки, связанные с непрямой оценкой, а также с возможным влиянием концентрации ангиотензиногена в плазме крови [48]. Отмечается низкая воспроизводимость при измерении АРП в различных лабораториях [3].

В настоящее время отдаётся предпочтение определению КРП [21]. При применении иммунометрического метода для определения ренина используются моноклональные антитела [3]. При определении КРП с помощью иммунометрического анализа референсные значения составляют 8–35 мЕ/л [9]. Преимуществами прямого измерения КРП являются высокая воспроизводимость, высокая чувствительность и специфичность, что было показано в метаанализе, включавшем 2806 пациентов. При применении прямого измерения КРП для расчёта АРС с целью выявления ПА оказалось, что чувствительность составила 0,87 (95% ДИ: 0,85–0,89), специфичность – 0,85 (95% ДИ: 0,83–0,86) [48]. Для иммунометрических методов уровень АРП 1 нг/мл/ч соответствует концентрации ренина 8,2 мЕ/л. Однако при АРП < 1 нг/мл/ч корреляция становится низкой, поэтому при низких значениях АРП не следует производить простой перевод АРП в концентрацию. Так как при ПА имеется подавление ренина, метод оценки ренина должен быть чувствительным для определения низкой АРП (0,2–0,3 нг/мл/ч) или низкой КРП (2 мЕ/л) [1].

Очень важным преимуществом ХЛА для определения КРП является высокая точность при низких уровнях ренина. Другими преимуществами метода являются обработка образцов крови при комнатной температуре, меньшая стоимость, отсутствие радиоактивности, автоматизация, сокращение времени от забора крови до получения результатов анализа [25].

КАП может быть измерена с применением РИА, с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) или ХЛА [1, 3, 25, 49–54]. КАП измеряется в пг/мл или пмоль/л, применяется коэффициент пересчёта 1 пг/мл = 2,77 пмоль/л [21]. Метод, исполь-

зубый для измерения КАП, оказывает влияние на пороговый уровень альдостерона [1, 21, 49, 50, 56]. КАП > 10 нг/дл или > 277 пмоль/л считается пороговой для диагностики ПА при применении РИА [9]. Следует иметь в виду, что РИА завышает уровень альдостерона в плазме на 50–100 % при его концентрации ниже 200 пмоль/л; возможно, это связано с перекрёстной реакцией с метаболитами альдостерона [1]. J. Bugello и соавт. выявили корреляцию между альдостероном, определяемым РИА и ХЛА [51].

ЖХ-МС – новый метод с высокой воспроизводимостью и точностью измерений [25]. Уровень альдостерона с использованием ЖХ-МС обычно на 30 % ниже, чем тот, который измеряется с помощью РИА [49, 50, 56], и корректировка текущих пороговых значений для диагностики ПА считается необходимой, если КАП измеряется с помощью этого метода [49, 50]. Для ЖХ-МС пороговое значение концентрации альдостерона, равное 362 пмоль/л, показало чувствительность 82,2 % (95% ДИ: 71,5–90,2) и специфичность 95,1 % (95% ДИ: 88,0–88,7) для скрининга ПА [49].

При проведении скрининга на ПА обязательным является расчёт АРС. Этот показатель имеет большую чувствительность при диагностике ПА, чем измерение альдостерона, ренина и концентрации калия [1]. Необходимо учитывать влияние всех факторов, которые могут изменить это соотношение и привести как к ложноположительному, так и к ложноотрицательному результату [1, 3, 4, 9, 21].

Были предложены различные пороговые значения АРС для разных методов с использованием различных единиц измерения как для КРП и АРП, так и для КАП. Наиболее широко применяемым пороговым значением АРС для скрининга ПА является 30, когда альдостерон измеряется в нг/дл, а АРП – в нг/мл/ч, что должно соответствовать 3,7, если КРП измеряется в мЕ/л и используется коэффициент пересчёта 8,2. Однако такой пересчёт не должен производиться при АРП < 1 нг/мл/ч [1]. Поскольку показатель АРС математически зависит от уровня АРП (или КРП), метод определения АРП (или КРП) должен быть достаточно чувствительным, особенно при низком уровне АРП – 0,2–0,3 нг/мл/ч (или КРП – 2 мЕ/л) [1]. При очень низком уровне АРП или КРП АРС может быть ложновысоким при отсутствии высокого уровня альдостерона, поэтому важно включать в критерии диагноза КРП. Некоторые авторы считают значимым уровень альдостерона > 15 нг/дл (410 пмоль/л) [1, 9]. АРС ≥ 30 нг/дл на нг/мл/ч с подавленным ренином и КАП в плазме > 15 нг/дл рассматривается как положительный результат скрининга на ПА [1, 3, 9]. Однако в одном исследовании КАП < 15 нг/дл определялась у 36 % из 74 пациентов с высоким АРС, у которых ПА подтверждён тестом с флудрокортизоном,

и у 4 из 21 пациента с подтверждённой с помощью сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК) АПА [9]. По данным J.M. Brown и соавт., 24,5 % больных с подтверждённым диагнозом ПА имели КАП < 10 нг/дл [7]. G. Maiolino и соавт. сравнивали чувствительность и специфичность различных уровней АРС для диагностики ПА; сочетание максимальной чувствительности с максимальной специфичностью было определено для уровня 30 (чувствительность 97 %, специфичность 92 %) [55].

При применении ХЛА пороговые уровни АРС 1,3–3,7 нг/дл/мЕ/л в различных исследованиях обеспечивали высокую чувствительность и специфичность [51, 53, 54].

При применении ЖХ-МС пороговый уровень АРС для скрининга ПА составляет 46 пмоль/мЕ при КАП > 360 пмоль/л (чувствительность 94,4 % и специфичность 93,9 %). Эти показатели АРС и альдостерона позволяют отличать пациентов с АПА от эссенциальной АГ с чувствительностью 100 % и специфичностью 93,4 % [49].

В связи со значительной вариабельностью КАП и АРС у пациентов с ПА при проведении скрининга показатели могут оказаться ниже общепринятых пороговых уровней. Применение более низких пороговых уровней для альдостерона и АРС может повысить чувствительность тестирования при одновременном увеличении процента ложноположительных результатов [40, 57].

При ПА наблюдается подавление базальной секреции ренина, однако не существует единого определения того, что представляет собой подавленный ренин. Наиболее распространёнными являются пороговые значения АРП < 1,0 нг/мл/ч или КРП < 8,2 мЕ/л [1]. A. Vaidya и соавт. считают, что АРП < 0,6 нг/мл/ч или КРП < 5 мЕ/л и КАП в плазме > 15 нг/дл следует рассматривать как явно положительный результат скрининга. Когда вероятность ПА высока (например, у пациента с резистентной АГ и/или гипокалиемией), эти результаты, по мнению авторов, следует интерпретировать как явно подтверждающие диагноз. Наличие гипокалиемии при этих параметрах подтверждает диагноз, и никаких дополнительных диагностических тестов не требуется [4]. В то же время даже относительно низкие уровни альдостерона при подавленном ренине могут быть проявлением синдрома ПА, особенно при измерении с использованием современных методов ЖХ-МС [4]. Для правильной интерпретации АРС и для подтверждения диагноза ПА рекомендуется измерение содержания калия и натрия в суточной моче [25].

Существуют проблемы с интерпретацией этих тестов у больных с ХБП. Влияние ХБП на уровень альдостерона и ренина затрудняет биохимический скрининг пациентов независимо от того, используются ли в качестве теста для выявления случаев АРС или абсолютные значения КАП и АРП

[1, 9, 58]. В исследовании S. Mirfakhraee и соавт. у 11 больных с ХБП 3Б–5-й стадий (7 из них – с 5-й стадией) КАП составила от 12 до 3200 нг/дл. АРП была подавлена (< 1 нг/мл/ч) только в 55 % случаев [58]. Таким образом, общепринятые критерии не могут использоваться для скрининга ПА у таких пациентов.

В настоящее время отсутствует общепринятое мнение относительно необходимости отмены антигипертензивных препаратов перед проведением скрининга. Известно, что препараты, используемые для лечения АГ, влияют на РААС и могут изменять концентрацию ренина и альдостерона и АРС [1, 9, 59, 60]. АМКР и бета-блокаторы могут быть причиной как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, поэтому предпочтительно проводить тестирование после отмены препаратов. Однако во многих случаях АРС можно интерпретировать с учётом эффекта препаратов, даже ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и низких доз диуретиков, кроме АМКР [1, 9].

Период отмены препаратов различается для препаратов и составляет как минимум 2 недели для бета-блокаторов, ИАПФ, БРА, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, центральных α_2 -агонистов (клонидин, метил-допа) и по крайней мере 4 недели для спиронолактона, эплеренона, амилорида и триамтерена [1].

G.P. Rossi и соавт отмечают, что ренин может быть ложновысоким на ИАПФ и БРА и ложнонизким на бета-блокаторах даже спустя 3 недели после отмены. В связи с этим авторы рекомендуют отменять эти препараты как минимум за 4 недели до проведения тестов [25]. Если отмена препаратов невозможна, следует применять препараты с минимальным влиянием на АРС (верапамил медленного высвобождения, гидралазин, альфа-блокаторы, моксонидин) [1, 25, 60, 61]. R.M. Alnazer и соавт. не согласны с положением о том, что АРС можно во многих случаях интерпретировать без отмены препаратов, так как степень влияния лекарственных препаратов на АРС трудно поддаётся количественной оценке [59]. Эстрогенсодержащие препараты стимулируют продукцию ангиотензиногена, увеличивают ангиотензин I и ангиотензин II, что приводит к снижению концентрации ренина и увеличению АРС в случае применения методов оценки концентрации ренина, но не его активности [3, 9].

Во время тестирования необходим контроль потребления натрия [3, 62]. Диета с высоким содержанием соли снижает ренин больше, чем альдостерон, что может быть причиной ложноположительного результата. Низкосолевая диета увеличивает ренин плазмы и в меньшей степени альдостерон, что ведёт к ложноотрицательному результату, особенно при лёгких случаях ПА [62]. Рекомендуется измерять ренин и альдостерон на свобод-

ной диете при суточной экскреции натрия 100–150 ммоль [3]. Так как гипокалиемия снижает секрецию альдостерона, уровень калия должен быть скорректирован до проведения тестирования [3].

Имеются значительные колебания уровня альдостерона в течение дня вследствие влияния таких факторов, как высвобождение АКТГ, стресс, диета, положение и время приёма лекарств [4]. У некоторых пациентов с ПА концентрация альдостерона иногда может быть ниже порогового уровня, используемого для диагностики, что приводит к ложноотрицательному результату оценки АРС [1, 7, 57]. В ретроспективном исследовании, проведённом N. Yozamp и соавт., выявлено что у 51 пациента с подтверждённым ПА при повторных измерениях альдостерона, ренина и АРС коэффициент вариабельности для альдостерона составил 31 %, для АРС – 45 %. При этом у 57 % пациентов хотя бы одно определение АРС показало результат менее 30, у 27 % – хотя бы два измерения менее 30, у 24 % – хотя бы одно определение АРС менее 20 [57]. Таким образом, единственный нормальный результат АРС не позволяет исключить ПА [7].

Вторым этапом после проведения скрининга является проведение подтверждающих тестов [1, 3, 9, 25, 63, 64].

Показано, что 30–50 % пациентов с АГ с положительным скринингом по АРС имеют повышенный уровень альдостерона, который может быть подавлен при подтверждающем тестировании и соответствует ложноположительным результатам скрининга [64]. Таким образом, целью проведения подтверждающих тестов является доказательство отсутствия подавления продукции альдостерона [1, 3, 9, 25, 63, 64]. Предсказуемая ценность тестов зависит от используемых пороговых уровней, и при промежуточном результате могут быть ошибки [1, 64]. Нормальные исходные значения альдостерона в плазме приводят к ложноотрицательным результатам, частота которых может достигать 36–43 % [64]. Согласно рекомендациям Французского общества по артериальной гипертензии и Французского эндокринологического общества, ПА может быть исключён без подтверждающих тестов, если базальная концентрация альдостерона < 240 пмоль/л (9 нг/дл). Диагноз может быть установлен без подтверждающих тестов, если уровень альдостерона > 550 пмоль/л (20 нг/дл) по крайней мере дважды при низком уровне ренина [64]. Рабочая группа по эндокринным АГ Европейского общества по артериальной гипертензии считает, что нет необходимости в проведении подтверждающих тестов у пациентов со спонтанной гипокалиемией и концентрацией альдостерона в плазме > 20 нг/дл и АРП или КРП ниже нижнего предела референсных значений [3].

Общепринятыми и рекомендованными являются четыре теста: оральная натриевая нагрузка

зочный тест; тест с инфузией физиологического раствора; тест с подавлением флудрокортизоном; проба с каптоприлом [1, 3, 9, 25, 63, 64]. Доказательств преимуществ какого-либо одного теста перед другими нет [1, 3, 21]. Подтверждающие тесты требуют выполнения стандартных условий: следует определить уровень калия и скорректировать гипокалиемию, а также рассмотреть возможность отмены антигипертензивных препаратов, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов [1, 3]. Тем не менее, в настоящее время в клинической практике наиболее приемлемым для клинического применения считается тест с физиологическим раствором [65].

Оральный тест с натриевой нагрузкой. Пациенты получают диету с высоким содержанием натрия (5–6 г/сут.) в течение 3 дней [1, 9]. Суточная экскреция альдостерона, натрия и креатинина определяется с утра третьего дня. В норме при суточной экскреции натрия > 200 мЭкв не происходит увеличения экскреции альдостерона. Если экскреция альдостерона превышает 33,2 нмоль/сут. (> 12 мкг/сут.) при низкой АРП или низкой КРП, это свидетельствует об автономной гиперпродукции альдостерона [1, 9, 64]. При суточной экскреции альдостерона < 10 мкг ПА маловероятен [1].

Тест с внутривенной инфузией физиологического раствора. До проведения теста пациенты в течение часа находятся в горизонтальном положении. Применяются два варианта теста – инфузия в положении лёжа или в положении сидя. 2 л 0,9%-го раствора натрия хлорида вводится в течение 4 часов. Мониторятся частота сердечных сокращений и АД. После окончания инфузии производится забор крови для определения концентрации альдостерона. При инфузии в положении сидя у здоровых происходит снижение альдостерона < 139 пмоль/л (< 5 нг/дл), тогда как у большинства пациентов с ПА уровень альдостерона превышает 277 пмоль/л (> 10 нг/дл). Постинфузионный уровень альдостерона между 139 и 277 пмоль/л (5–10 нг/дл) может наблюдаться у некоторых пациентов с ИГА и реже – у пациентов с АПА [9]. Рекомендации Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ПА предлагают считать тест положительным при уровне альдостерона > 6 нг/дл при инфузии в положении сидя и > 10 нг/дл при инфузии в положении лёжа [1]. Применение нагрузочных тестов с натрием (орального или инфузионного) не рекомендовано у пациентов с неконтролируемой АГ, застойной СН, почечной недостаточностью [1, 3, 64].

У пациентов с риском объёмной перегрузки при СН предпочтительным является тест с каптоприлом [63, 64]. При проведении теста определяются ренин, альдостерон и рассчитывается АРС до и через 1 и 2 часа после приёма 25 мг каптоприла. Снижение альдостерона менее чем на 30 % при сохранении подавления ренина свидетельству-

ет о положительной пробе [1]. Р. Mulatero и соавт. рекомендуют оценивать абсолютный уровень альдостерона; по мнению авторов, такая оценка имеет преимущество перед определением степени редукции [3].

Проба с флудрокортизоном. Осуществляется приём 0,1 мг флудрокортизона перорально каждые 6 часов в течение 4 дней, приём препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем К⁺ 4 раза в день для поддержания уровня калия около 4,0 ммоль/л; суточный натрийурез на уровне 3 ммоль/кг массы тела обеспечивается добавками, содержащими NaCl с медленным высвобождением и солью, получаемой с пищей. На 4-й день в 10 часов в положении пациента сидя определяют утренний альдостерон и АРП, в 7 и 10 часов – кортизол. Тест считается положительным, если на 4-й день альдостерон превышает 6 нг/дл (170 пмоль/л), АРП < 1 нг/мл/ч, уровень кортизола не ниже, чем при заборе в 7 часов (для исключения влияния АКТГ) [1].

Существует большая вариабельность как в выборе подтверждающего теста, так и в применяющихся пороговых уровнях. [3]. Подтверждающие тесты показывают не только умеренную чувствительность и умеренную положительную предсказующую ценность, но и высокую специфичность и высокую отрицательную предсказующую ценность и, таким образом, служат главным образом для исключения ПА после скрининга [64]. По результатам метаанализа, проведённого А.А. Leung и соавт. и включавшего 55 исследований и 3757 пациентов, было выявлено, что имеется большая вариабельность протоколов, интерпретации результатов, верификации диагноза. Отмечается высокая частота систематической ошибки. Дополнительная ценность подтверждающих тестов при высокой претестовой вероятности минимальна. В то же время результаты, ошибочно расцененные как отрицательные, приводят к увеличению пропущенных случаев. Авторы считают, что проведение подтверждающих тестов у пациентов с высокой вероятностью ПА основано на доказательствах низкого качества. Текущие рекомендации по подтверждающему тестированию, возможно, нуждаются в пересмотре [66].

Определение подтипа ПА необходимо для выбора метода лечения заболевания. Для пациентов с односторонним ПА эффективным методом лечения является односторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Двусторонние формы лечатся АМКР [1].

Компьютерная томография (КТ) надпочечников с контрастированием рассматривается как предпочтительный метод по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) из-за более низкого пространственного разрешения, получаемого с помощью магнитного резонанса. Методы визуализации демонстрируют низкую чувствительность

для обнаружения микроаденом (диаметр < 10 мм) и низкую специфичность для отличия АПА и двусторонней гиперплазии надпочечников, а также не позволяют дифференцировать АПА и несекретирующие аденомы надпочечников [1, 9, 21, 67]. Проведение КТ надпочечников необходимо для исключения аденокортикального рака [1, 9, 21, 25, 67]. КТ не обладает очень высокой чувствительностью для обнаружения одностороннего поражения. Так, у 35–41 % пациентов с высокой вероятностью АПА по клиническому фенотипу были обнаружены нормальные надпочечники, при этом доказана односторонняя гиперсекреция альдостерона [9, 21]. Надпочечники при ИГА могут быть нормальными на КТ или иметь узловые изменения [1].

Применение визуализации надпочечников как единственного метода для определения подтипа является недостаточным. Необходимым подтверждением односторонней гиперпродукции альдостерона является сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) у всех пациентов, которые являются потенциальными кандидатами для хирургического лечения [1, 9, 21, 25, 63, 67]. Использование ССВЗК надпочечников снижает риск необоснованных адреналэктомий [1]. Исключением могут быть пациенты с ПА моложе 35 лет с уровнем альдостерона плазмы > 30 нг/дл, спонтанной гипокалиемией и односторонней аденомой надпочечника > 10 мм на КТ с нормальным контрлатеральным надпочечником, которым нет необходимости проводить катетеризацию надпочечниковых вен перед адреналэктомией [1, 9, 67].

ССВЗК – это технически сложная процедура, поскольку правая надпочечниковая вена невелика, и её может быть трудно обнаружить и провести канюлю. По данным обзора, включавшего 47 исследований, показатель успешности канюлирования правой надпочечниковой вены у 384 пациентов составил 74 %. Успешной катетеризации способствует КТ, которая может представить интервенционному рентгенологу информацию о расположении и анатомии вен надпочечников, особенно правой [67–69].

Сравнение результатов ССВЗК и методов визуализации показало, что результаты были конкордантны только в 44,6–68 % случаев [69]. С помощью ССВЗК определяют, один или оба надпочечника ответственны за избыток альдостерона. Способность ССВЗК предоставлять функциональную информацию об источнике гиперпродукции альдостерона при ПА делает его более точным, чем КТ, которая предоставляет информацию только о структуре [1, 25, 67, 69–74]. Чувствительность и специфичность ССВЗК для определения одностороннего поражения составляют 95 % и 100 % соответственно [1].

Вероятность излечения альдостеронизма (полной биохимической ремиссии) при хирургическом лечении на основе данных ССВЗК выше

по сравнению с результатами лечения, основанного только на данных КТ надпочечников [69]. Т.А. Williams и соавт. оценили результаты адреналэктомии у 761 пациента с диагностированным односторонним ПА. У 235 больных диагноз был основан на данных КТ, у 526 – на данных ССВЗК. Через 6 и 12 месяцев после адреналэктомии оценивались лабораторные данные: ренин, альдостерон, АРС, уровень калия. Отсутствие биохимической ремиссии обнаружено у 12 % больных, которым адреналэктомия выполнена на основании КТ, и у 2 % пациентов с ССВЗК [70]. Н. Umakoshi и соавт. сравнили результаты КТ и ССВЗК у 358 больных с повышенным альдостероном и односторонним поражением по данным КТ. Конкордантность выявлена у 90 % больных до 35 лет, у 79 % – от 35 до 40 лет, у 69 % – в группе 40 лет и старше. На основании этих результатов авторы делают вывод о необходимости ССВЗК перед адреналэктомией у пациентов старше 40 лет с ПА и односторонним поражением по КТ, так как конкордантность между результатами КТ и ССВЗК недостаточна [71]. Результаты исследования R. Ladurner и соавт. подтверждают низкую диагностическую точность КТ и МРТ для выявления одностороннего поражения у больных с ПА, которым была проведена лапароскопическая адреналэктомия. Из 152 пациентов, у которых с помощью ССВЗК было подтверждено одностороннее поражение, по данным МРТ были нормальные надпочечники с обеих сторон у 15 (17,2 %), по данным КТ – у 7 (8,5 %). У 3 (3,5 %) пациентов по МРТ и у 10 (10,2 %) пациентов по КТ выявлено одностороннее увеличение надпочечника при обнаружении гиперсекреции альдостерона в противоположном надпочечнике. У 15 (17,2 %) пациентов по МРТ и у 18 (22 %) пациентов по КТ выявлено двустороннее увеличение надпочечников, несмотря на одностороннюю гиперсекрецию, обнаруженную при проведении ССВЗК [75]. Таким образом, диагноз, основанный исключительно на визуализации надпочечников, в большинстве случаев недостаточен [70, 71, 74, 75]. Вместе с тем некоторые авторы высказывают сомнение в необходимости проводить ССВЗК всем больным с ПА. В исследовании SPARTACUS сравнивались группы больных с ПА. В одной из них адреналэктомия проведена на основании КТ (46 из 92 человек); у 46 пациентов по данным КТ не выявлено показаний к хирургическому лечению, и им проводилась терапия АМКР. В другой группе показания к хирургическому лечению определялись по результатам ССВЗК; адреналэктомия проведена у 46 из 92 человек. Результаты лечения, основанного на данных КТ или ССВЗК, не отличались при наблюдении в течение 1 года. В связи с этим авторы высказывают сомнение в обоснованности существующих рекомендаций по проведению ССВЗК для определения показаний к хирургиче-

скому лечению [76]. Такое заключение является спорным, так как существуют ограничения, связанные с данным исследованием [74, 77]. В исследование включались больные с более тяжёлым течением заболевания (критериями включения была АГ, требовавшая назначения трёх и более препаратов, и/или гипокалиемия < 3,5 ммоль/л); размеры сравниваемых групп недостаточны, чтобы судить о том, что КТ не хуже, чем ССЗВК, позволяет определить показания к адреналэктомии. Одностороннее поражение у половины пациентов в каждой из двух групп не соответствует частоте одностороннего поражения в популяции больных с ПА. Вызывает сомнение выбор первичной конечной точки — дневная доза гипотензивных препаратов. Таким образом, результаты исследования не являются основанием для сомнений в преимуществах ССЗВК для выявления односторонней гиперпродукции альдостерона [77].

ССЗВК не проводится при семейном ПА I и III типов, при которых всегда имеется двусторонняя гиперплазия надпочечников [75].

В ретроспективном многоцентровом исследовании AVSTAT оценивалась частота адреналэктомии, проведённой по результатам ССЗВК в 10 центрах в Европе и 6 центрах в Японии в период с 2006 по 2018 г. Частота выполнения ССЗВК среди 4818 пациентов с ПА составила 66,3 %. Успешная процедура была выполнена у 89,3 % пациентов (от 73,1 до 100 % в различных центрах). Одностороннее поражение выявлено у 36,9 % больных. Адреналэктомия проведена у 78 % пациентов с односторонним поражением в центрах Японии и у 91,4 % больных в Европе [78].

Таким образом, диагностика ПА и определение подтипа является сложной задачей. Проведение скрининга, подтверждение автономной гиперпродукции альдостерона и проведение обследования для отбора больных, подлежащих адреналэктомии, должны проводиться с применением современных методов диагностики и основываться на современных рекомендациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, 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): 1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
2. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(14): 1811-1820. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052
3. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screen-

ing 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): 1919-1928. doi: 10.1097/HJH.0000000000002510

4. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12): 3771-3783. doi: 10.1210/clinem/dgaa606

5. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, Veglio F, Williams TA, Funder J. Guidelines for primary aldosteronism: Uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens.* 2016; 34(11): 2253-2257. doi: 10.1097/HJH.0000000000001088

6. Buffolo F, Monticone S, Burrello J, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is primary aldosteronism still largely unrecognized? *Horm Metab Res.* 2017; 49(12): 908-914. doi: 10.1055/s-0043-119755

7. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020; 173(1): 10-20. doi: 10.7326/M20-0065

8. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, 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

9. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019; 285: 126-148. doi: 10.1111/joim.12831

10. Turcu AF, Nhan W, Grigoryan S, Zhang L, Urban C, Liu H, et al. Primary aldosteronism screening rates differ with sex, race, and comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(14): e025952. doi: 10.1161/JAHA.122.025952

11. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(1): 51-59. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30367-4

12. Chen ZW, Huang KC, Lee JK, Lin LC, Chen CW, Chang YY, et al.; TAIPAI study group. Aldosterone induces left ventricular subclinical systolic dysfunction: A strain imaging study. *J Hypertens.* 2018; 36(2): 353-360. doi: 10.1097/HJH.0000000000001534

13. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Luca-tello B, Settanni F, Giraudo G, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38(9): 1841-1848. doi: 10.1097/HJH.0000000000002441

14. Fernández-Argüeso M, Pascual-Corrales E, Ben-goja Rojano N, García Cano A, Jiménez Mendiguchía L, Araujo-Castro M. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension. Case-control study. *Endocrine.* 2021; 73(2): 439-446. doi: 10.1007/s12020-021-02704-2

15. Lin X, Ullah MHE, Wu X, Xu F, Shan SK, Lei LM, et al. Cerebro-cardiovascular risk, target organ damage,

and treatment outcomes in primary aldosteronism. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 798364. doi: 10.3389/fcvm.2021

16. Bioletto F, Bollati M, Lopez C, Arata S, Procopio M, Ponzetto F, et al. Primary aldosteronism and resistant hypertension: A pathophysiological insight. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(9): 4803. doi: 10.3390/ijms23094803

17. Tyfoxyliou E, Voulgaris N, Gravvanis C, Vlachou S, Markou A, Papanastasiou L, et al. High prevalence of primary aldosteronism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Biomedicines.* 2022; 10(9): 2308. doi: 10.3390/biomedicines10092308

18. Moustaki M, Paschou SA, Vakali EC, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus due to primary aldosteronism. *Endocrine.* 2022; 10.1007/s12020-022-03168-8. doi: 10.1007/s12020-022-03168-8

19. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, et al.; TAIPEI Study Group. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: A population study over 5 years. *J Hypertens.* 2017; 35(8): 1698-1708. doi: 10.1097/HJH.0000000000001361

20. Zennaro MC, Jeunemaitre X. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 5: Genetic diagnosis of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; 77(3): 214-219. DOI: 10.1016/j.ando.2016.02.006

21. De Fremerville JB, Amar L. How to explore an endocrine cause of hypertension. *J Clin Med.* 2022; 11(2): 420. doi: 10.3390/jcm11020420

22. Scholl UI. Genetics of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2022; 79(5): 887-897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16498

23. Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Pasini B, Mulatero P. Genetics in endocrinology: The expanding genetic horizon of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(3): R101-R111. doi: 10.1530/EJE-17-0946

24. Prada ETA, Burrello J, Reincke M, Williams TA. Old and new concepts in the molecular pathogenesis of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2017; 70: 875-881. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10111

25. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, 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

26. Scholl UI, Stulting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Nelson-Williams C, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet.* 2018; 50(3): 349-354. doi: 10.1038/s41588-018-0048-5

27. Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco IJ, Göppner C, El Zein R, Jain V, et al. A gain-of-function mutation in the CLCN2 chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2018; 50(3): 355-361. doi: 10.1038/s41588-018-0053-8

28. Monticone S, Tetti M, Burrello J, Buffolo F, De Giovanni R, Veglio F, et al. Familial hyperaldosteronism type III. *J Hum Hypertens.* 2017; 31(12): 776-781. doi: 10.1038/jhh.2017.34

29. Reimer EN, Walenda G, Seidel E, Scholl UI. CACNA1H(M1549 V) mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 cells and is in-

hibited by mibefradil. *Endocrinology.* 2016; 157: 3016-3022. doi: 10.1210/en.2016-1170

30. Daniil G, Fernandes-Rosa FL, Chemin J, Blesneac I, Beltrand J, Polak M, et al. CACNA1H mutations are associated with different forms of primary aldosteronism. *EBioMedicine.* 2016; 13: 225-236. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.002

31. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2017; 167(9): 630-641. doi: 10.7326/M17-0882

32. Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(4): 385-396. doi: 10.1111/cen.13741

33. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al.; 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

34. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, Schalk BW, Bor HJ, Lenders JW, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: A cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2018; 68(667): e114-e122. doi: 10.3399/bjgp18X694589

35. Widimský J, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčovicová A, Šulc P, Linhart A, et al. Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Press.* 2020; 29(3): 191-198. doi: 10.1080/08037051.2020.1723406

36. Rossi E, Perazzoli F, Negro A, Magnani A. Diagnostic rate of primary aldosteronism in Emilia-Romagna, Northern Italy, during 16 years (2000–2015). *J Hypertens.* 2017; 35: 1691-1697. doi: 10.1097/HJH.0000000000001384

37. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension.* 2017; 69(5): 950-956. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952

38. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, Asakura H, Nakano S, Usukura M, et al. Prevalence of primary aldosteronism without hypertension in the general population: Results in Shika study. *Clin Exp Hypertens.* 2018; 40(2): 118-125. doi: 10.1080/10641963.2017.1339072

39. Alam S, Kandasamy D, Goyal A, Vishnubhatla S, Singh S, Karthikeyan G, et al. High prevalence and a long delay in the diagnosis of primary aldosteronism among patients with young-onset hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021; 94(6): 895-903. doi: 10.1111/cen.14409

40. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2018; 39: 1057-1088. doi: 10.1210/er.2018-00139

41. Burrello J, Monticone S, Losano I, Cavaglia G, Buffolo F, Tetti M, et al. Prevalence of hypokalemia and primary aldosteronism in 5100 patients referred to a tertiary hypertension unit. *Hypertension.* 2020; 75(4): 1025-1033. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14063

42. Stavropoulos K, Imprialos KP, Katsiki N, Petidis K, Kamparoudis A, Petras P, et al. Primary aldosteronism in patients with adrenal incidentaloma: Is screening appropriate for everyone? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(5): 942-948. doi: 10.1111/jch.13291
43. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(11): 3331-3353. doi: 10.1210/clinem/dgab512
44. Li L, Yang G, Zhao L, Dou J, Gu W, Lv Z, et al. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a single center in China: A survey. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 3093290. doi: 10.1155/2017/3093290
45. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(2): G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
46. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni V, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: Results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens*. 2020; 38(2): 332-339. doi: 10.1097/HJH.0000000000002250
47. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, et al.; PAPY Study Investigators. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term. *Hypertension*. 2018; 71(4): 585-591. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10596
48. Gao H, Luo R, Li J, Tian H. Aldosterone/direct renin concentration ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2022; 10(12): 679. doi: 10.21037/atm-22-2272
49. Baron S, Amar L, Faucon AL, Blanchard A, Baffaloe L, Faucard C, et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration. *J Hypertens*. 2018; 36(7): 1592-1601. doi: 10.1097/HJH.0000000000001735
50. Guo Z, Poglitsch M, McWhinney BC, Ungerer JPJ, Ahmed AH, Gordon RD, et al. Aldosterone LC-MS/MS assay-specific threshold values in screening and confirmatory testing for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11): 3965-3973. doi: 10.1210/jc.2018-01041
51. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Lucchiari M, Tetti M, Rabbia F, et al. Diagnostic accuracy of aldosterone and renin measurement by chemiluminescent immunoassay and radioimmunoassay in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2016; 34(5): 920-927. doi: 10.1097/HJH.0000000000000880
52. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens*. 2015; 33(12): 2500-2511. doi: 10.1097/HJH.0000000000000727
53. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, Maiolino G, Berton C, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(9): 1441-1450. doi: 10.1515/cclm-2015-1094
54. Teruyama K, Naruse M, Tsuiki M, Kobayashi H. Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2022; 36(1): 77-85. doi: 10.1038/s41371-020-00465-5
55. Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, Cesari M, Seccia TM, Plebani M, et al.; PAPY Study Investigators. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5): e005574. doi: 10.1161/JAHA.117.005574
56. Veldhuizen GP, Alnazer RM, Kroon AA, de Leeuw PW. Confounders of the aldosterone-to-renin ratio when used as a screening test in hypertensive patients: A critical analysis of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23(2): 201-207. doi: 10.1111/jch.14117
57. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Intraindividual variability of aldosterone concentrations in primary aldosteronism: Implications for case detection. *Hypertension*. 2021; 77(3): 891-899. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16429
58. Mirfakhraee S, Rodriguez M, Ganji N, Auchus RJ, Hamidi O. A real saline challenge: Diagnosing primary aldosteronism in the setting of chronic kidney disease. *J Invest High Impact Case Rep*. 2021; 9: 23247096211034337. doi: 10.1177/23247096211034337
59. Alnazer RM, Veldhuizen GP, Kroon AA, de Leeuw PW. The effect of medication on the aldosterone-to-renin ratio. A critical review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021; 23(2): 208-214. doi: 10.1111/jch.14173
60. Jędrusik P, Symonides B, Lewandowski J, Gaciong Z. The effect of antihypertensive medications on testing for primary aldosteronism. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 684111. doi: 10.3389/fphar.2021.684111
61. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, Wolley M, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Effect of moxonidine on the aldosterone/renin ratio in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6): 2039-2043. doi: 10.1210/jc.2016-3821
62. Baudrand R, Guarda FJ, Torrey J, Williams G, Vaidya A. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 3989-3996. doi: 10.1210/jc.2016-1963
63. Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chantoin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77(3): 179-186. doi: 10.1016/j.ando.2016.05.001
64. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77: 202-207. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.007
65. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*; 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Dedov II, Melnichenko GA (eds). *Endocrinology: National guidelines*; 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].

66. Leung AA, Symonds CJ, Hundemer GL, Ronksley PE, Lorenzetti DL, Pasiaka JL, et al. Performance of confirmatory tests for diagnosing primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2022; 79(8): 1835-1844. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19377
67. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: A position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020; 38(10): 1929-1936. doi: 10.1097/HJH.0000000000002520
68. Omura K, Ota H, Takahashi Y, Matsuura T, Seiji K, Arai Y, et al. Anatomical variations of the right adrenal vein: Concordance between multidetector computed tomography and catheter venography. *Hypertension*. 2017; 69(3): 428-434. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08375
69. Tezuka Y, Yamazaki Y, Nakamura Y, Sasano H, Satoh F. Recent development toward the next clinical practice of primary aldosteronism: A literature review. *Biomedicines*. 2021; 9(3): 310. doi: 10.3390/biomedicines9030310
70. Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozova J, Adolf C, et al. Computed tomography and adrenal venous sampling in the diagnosis of unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*. 2018; 72(3): 641-649. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11382
71. Umakoshi H, Ogasawara T, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, 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): 645-651. doi: 10.1111/cen.13582

72. Wolley MJ, Stowasser M. New advances in the diagnostic work-up of primary aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2017; 1: 149-161. doi: 10.1210/js.2016-1107
73. Wolley M, Thuzar M, Stowasser M. Controversies and advances in adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(3): 101400. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101400
74. Loberg C, Antoch G, Stegbauer J, Dringenberg T, Steuwe A, Fürst G, et al. Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) – Indication, technique, and significance. *Rofo*. 2021; 193(6): 658-666. doi: 10.1055/a-1299-1878
75. Ladurner R, Sommerey S, Buechner S, Dietz A, Degenhart C, Hallfeldt K, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest*. 2017; 47(5): 372-377. doi: 10.1111/eci.12746
76. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJS, Groenewoud HJMM, Velema M, Spiering W, et al.; SPARTACUS Investigators. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: An outcome-based randomised diagnostic trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(9): 739-746. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30100-0
77. Beuschlein F, Mulatero P, Asbach E, Monticone S, Catena C, Sechi LA, et al. The SPARTACUS trial: Controversies and unresolved issues. *Horm Metab Res*. 2017; 49(12): 936-942. doi: 10.1055/s-0043-120524
78. Ohno Y, Naruse M, Beuschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, et al. Adrenal venous sampling-guided adrenalectomy rates in primary aldosteronism: Results of an international cohort (AVSTAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3): e1400-e1407. doi: 10.1210/clinem/dgaa706

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Енисеева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9069-3570

Для переписки

Енисеева Елена Сергеевна, eniseeva-irk@yandex.ru

Получена 31.10.2022

Принята 5.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Elena S. Eniseeva – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Advanced Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9069-3570

Corresponding author

Elena S. Eniseeva, eniseeva-irk@yandex.ru

Received 31.10.2022

Accepted 5.12.2022

Published 12.12.2022