

# Новые достижения в диагностике первичного гиперальдостеронизма

Расширенный реферат статьи Wolley M.J., Stowasser M. New Advances in the Diagnostic Workup of Primary Aldosteronism // J Endocr Soc. 2017 Mar 1; 1 (3): 149–161.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

Первичный гиперальдостеронизм — это распространенная причина гипертензии, приносящая большой вред организму. Соответствующая диагностика и лечение — залог положительного исхода заболевания. Диагностика первичного гиперальдостеронизма является комплексной и включает три этапа: 1) скрининг, 2) подтверждение с помощью тестов и 3) определение подтипа заболевания. В настоящем обзоре обсуждаются новейшие достижения в области диагностики первичного гиперальдостеронизма. Разработка точных анализов методом масс-спектропии для измерения уровня альдостерона приведет к повышению надежности во всех аспектах диагностики, связанных с измерением уровня этого гормона; кроме того, более точное измерение уровня ангиотензина II вскоре позволит расширить спектр диагностики за пределы измерения уровня ренина. Теперь мы лучше понимаем влияние гормонов на альдостерон-рениновое соотношение, которое имеет особое значение при скрининге женщин в период менопаузы или пациенток, принимающих эстрогенсодержащие препараты. Подтверждающее тестирование важно, однако применение общепринятых методов ограничено, что в последнее время стало более очевидным, учитывая разработку новых подходов, предлагающих перспективные решения. Забор крови из надпочечниковых вен (ЗКНВ) является сложной, но важной для выбора вариантов лечения процедурой. Показатели успешных исходов можно улучшить за счет стимуляции препаратом Синактен (1-24-АКТГ) и срочного исследования уровня кортизола во время процедуры. Более полное понимание критериев интерпретации результатов ЗКНВ позволяет улучшить прогноз и способствует принятию решений относительно лечебной тактики. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием меченого метомидата также может стать альтернативой ЗКНВ в специализированных центрах. Несмотря на то что диагностика пациентов с первичным гиперальдостеронизмом остается комплексным и многоступенчатым процессом, в котором важны детали, новейшие достижения в этой области улучшат качество и исходы лечения.

В настоящее время первичный гиперальдостеронизм считается наиболее распространенной причиной вторичной артериальной гипертензии, причем показатель распространенности этого заболевания превышает 10 % среди пациентов, обследованных в специализирующихся на изучении артериальной гипертензии центрах [1, 2]. Кроме того, все больше исследований указывают на то, что первичный гиперальдостеронизм влечет более тяжелые последствия для сердечно-сосудистой системы и почек, чем первичная артериальная гипертензия [3–5]. Вот почему в последнее время неуклонно возрастает значимость диагностического обследования пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В недавно обновленных практических руководствах (Endocrine Society Guidelines) [6] представлен единый подход к диагностике как к

многоступенчатому процессу, включающему: а) скрининг и выявление заболевания; б) верификацию с помощью тестов; в) дифференциальную диагностику для определения подтипа. Аспекты процесса диагностики остаются спорными, и публикация исследований продолжается. В этом обзоре обсуждаются последние достижения, имеющие отношение к врачам-клиницистам, участвующим в исследовании и лечении пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, включая менее известные аспекты, некоторые из них все еще являются перспективными с точки зрения возможного внедрения в клиническую практику.

## Методы сбора информации

Поиск публикаций проводился по базе данных PubMed начиная с 2010 г., используя вариации следующих критериев поиска:

- primary aldosteronism (первичный гиперальдостеронизм);
- adrenal venous sampling (забор крови из надпочечниковых вен);
- fludrocortisone suppression test (тест подавления флудрокортизоном);
- saline suppression test (реакция агглютинации в солевой среде);
- aldosterone/renin ratio (альдостерон-рениновое соотношение);
- diagnosis (диагностика);
- metomidate (метомидат);
- CT (КТ);
- lateralisation index (индекс латерализации);
- contralateral suppression (контралатеральное подавление).

В результате поиска выявлено большое количество публикаций, проведен обзор их содержания. Кроме того, по ссылкам в источниках, обнаруженным в процессе первоначального поиска, идентифицированы дополнительные соответствующие теме публикации.

## Выявление случаев заболевания и скрининг на наличие первичного гиперальдостеронизма

Сегодня выявление случаев первичного гиперальдостеронизма основано на определении альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Этот метод ввели Хирамицу и соавт. (Hiramitsu *et al.*) [7], и его применение в качестве скрининг-теста в более широкой популяции пациентов, страдающих гипертензией, частично объясняет заметный рост случаев выявления этого заболевания у лиц с нормокалиемией (и даже с гипокалиемией) [8–11].

Вопрос о том, кто должен проходить обследование на предмет выявления первичного гиперальдостеронизма, является спорным. Хотя очень высокая распространенность первичного гиперальдостеронизма при лекарственно-устойчивой гипертензии — факт общепризнанный, скрининг у пациентов с артериальной гипертензией, не получавших лечение, оказывается гораздо проще, поскольку это позволяет избежать искажающих эффектов гипотензивных препаратов. Кроме того, два исследования заболеваемости среди пациентов, получающих лечение, четко показали, что у пациентов с меньшей продолжительностью гипертензии и более легким течением заболевания результаты лечения лучше [12–14]. Поэтому некоторые исследователи утверждают, что скрининг должен проходить все пациенты с гипертензией и предпочтительно на ранней стадии. Более широкое применение скрининга сказывается на ресурсах, необходимых для дальнейшего обследования и лечения пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, которые особенно важны для узкоспециализированного этапа забора крови из надпочечниковых вен и для операции на надпочечниках. В случаях, когда невозможен либо нежелателен забор крови из надпочечниковых вен или адреналэктомия, разумным подходом является эмпирическое лечение антагонистами

минералокортикоидных рецепторов.

Независимо от возможных проблем, связанных с ограниченными ресурсами, текущие показатели частоты проведения скрининга в неспециализированных центрах оказываются очень низкими. Недавно проведенный опрос в Италии и Германии показал, что только 7–8 % врачей общей практики рекомендовали измерение уровня альдостерона и ренина, а распространенность диагностированного первичного гиперальдостеронизма составляла всего 1 % пациентов с гипертензией [15, 16]. Оптимальный подход к улучшению показателей скрининга на наличие первичного гиперальдостеронизма не определен, однако наиболее важным фактором является повышение осведомленности врачей общей практики и врачей-терапевтов, к которым пациенты с гипертензией обращаются, вероятно, в первую очередь. Также полезными могут быть простые рекомендации и доступные инструменты, такие как диагностические алгоритмы.

### *Проблемы, возникающие при определении уровней гормонов*

Определение АРС требует точного биохимического измерения уровня альдостерона и ренина, а также учета многих факторов, которые могут влиять на соотношение и стать возможной причиной ложноотрицательных или ложноположительных результатов теста. Поэтому в процессе скрининга большое значение имеет качество применяемых анализов.

Точное измерение уровня альдостерона представляет относительную сложность из-за его низкой циркулирующей концентрации по сравнению с другими стероидными гормонами, такими как кортизол. Уровень альдостерона чаще всего измеряется с помощью радиоиммунного анализа, который был введен в практику много лет назад [17], хотя в некоторых центрах его заменил автоматический хемилюминесцентный анализ [18]. Однако результаты радиоиммунно-

го анализа альдостерона продемонстрировали существенную изменчивость, и хемилюминесцентный анализ, вероятно, будет иметь подобные проблемы [19]. Точное измерение уровня альдостерона имеет важное значение не только при выявлении случаев заболевания и подтверждающем тестировании, но и при заборе крови из надпочечниковых вен (ЗКНВ), когда для очень высокого уровня альдостерона может потребоваться разведение концентрации. В идеале метод анализа должен обладать высокой специфичностью и чувствительностью, недавно разработанные точные методы измерения уровня альдостерона с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией обладают высокой чувствительностью и специфичностью (среди прочих) [19, 20]. Теперь высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией можно считать золотым стандартом для определения уровня альдостерона [21]. Достижения в полуавтоматизации платформы дополнительно сделали ее практичной и экономичной для высокообъемного клинического применения. Таким образом, измерения методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией должны быть целевым методом измерения в референсных лабораториях, занимающихся диагностикой первичного гиперальдостеронизма, при условии покрытия первоначальных затрат и обеспечения надежного контроля качества. Однако методы радиоиммунного и/или хемилюминесцентного анализа, скорее всего, по-прежнему будут проводиться при более широком обследовании на местном уровне по причинам затрат и ресурсов.

Нынешняя ситуация с определением уровня ренина менее очевидна. Традиционно анализ ренина проводили с помощью трудоемкого метода определения активности ренина плазмы (АРП), который измеряет ферментную

активность (количество ангиотензина I, образующегося из его эндогенного субстрата, ангиотензиногена, за определенное время). Сегодня большинство лабораторий заменили этот метод более экономичными и быстрыми методами измерения концентрации прямого ренина (КПР) путем автоматизированного количественного иммуноанализа. Однако при низкой концентрации ренина точность методов измерения становится переменной, а поскольку ренин является важным компонентом в АРС, небольшие отклонения в измерении уровня ренина могут привести к существенным изменениям соотношения. Кроме того, во многих ситуациях АРП является лучшим методом измерения, поскольку на КПР могут влиять другие факторы, такие как прием эстрогена, что повышает уровень ангиотензиногена и приводит к компенсаторному снижению КПР, но не АРП [22]. Маловероятно, что АРП снова будет регулярно использоваться в клинической практике, учитывая необходимые затраты труда и времени, — есть ли альтернатива? Одним из перспективных методов является измерение уровня ангиотензина II [23, 24]. Отвечая за процесс синтеза альдостерона, ангиотензин II, вероятно, является более важным фактором для оценки автономной выработки альдостерона, чем ренин. С оптимистической точки зрения в ближайшем будущем мы сможем использовать соотношение альдостерона и ангиотензина II, причем уровни этих гормонов измеряются с помощью быстрых и точных методов масс-спектрометрического анализа.

#### *Влияние на АРС*

##### *дополнительных факторов*

##### *Влияние половых гормонов*

Прогестерон — мощный антагонист минералокортикоидного рецептора, вызывающий повышение экскреции натрия в моче и вторичную стимуляцию выработки ренина и альдостерона [25]. Поскольку уровень прогестерона значительно повышается во время

лютеиновой фазы менструального цикла, можно предположить, что АРС будет отличаться у женщин в период пременопаузы. Кроме того, эстрогены имеют тенденцию к стимулированию выработки ангиотензиногена, вызывая повышение уровня ангиотензина II, что путем отрицательной обратной связи снижает синтез фермента ренина юкстагломерулярными клетками почки. Таким образом, возможно, следует ожидать, что различия в АРС обусловлены половой принадлежностью, по данным нескольких клинических исследований выявлено клинически значимое влияние менструального цикла на альдостерон-рениновое соотношение (АРС). Несколько наблюдательных исследований показали, что АРС увеличивается в лютеиновой фазе цикла, и в ряде случаев это приводит к явно аномальным соотношениям [26, 27]. Интересно, что это происходит только при использовании для расчета соотношения метода КПР, а не АРП, что опять-таки наталкивает на вывод, что в некоторых ситуациях метод АРП предпочтительнее КПР. Поэтому интерпретировать значения АРС у менструирующих женщин следует с осторожностью, отдавая предпочтение анализу АРС в фолликулярной фазе цикла или по возможности используя метод АРП. По крайней мере до перехода к этапу подтверждающего тестирования повышение АРС по данным двукратного исследования можно считать необходимым условием.

#### *Влияние*

##### *лекарственных препаратов*

Известно, что многие лекарственные препараты влияют на ренин-ангиотензиновую систему и способны изменить АРС (табл. 1). Препараты, стимулирующие выработку ренина, могут стать причиной ложноотрицательного соотношения: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [28]. С клинической точки зрения среди этих препара-

тов наиболее значимы диуретики, поскольку могут сильно влиять на уровень ренина, а в некоторых случаях скрининг может быть продуктивным даже при приеме ангиотензинпревращающих ферментов / БРА или блокаторов кальциевых каналов. Другие препараты, не гипотензивные средства, в некоторых случаях также, по-видимому, стимулируют выработку ренина. В одном из недавних исследований два селективных ингибитора обратного захвата серотонина — сертралин и эсциталопрам — стимулировали выработку ренина, вызывая снижение АРС [29].

Учитывая влияние на АРС женских половых гормонов, неудивительно, что оральные контрацептивы могут вызывать изменения АРС в зависимости от метода измерения. Отмечались ложноположительные соотношения у женщин, принимающих оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон [22, 30]. Возможно, отчасти это было вызвано тем, что дроспиренон является прогестагеном, обладающим эффектами антагониста минералокортикоидов, которые стимулируют выработку ренина и альдостерона. Как правило, АРС увеличивается только при измерении уровня ренина методом КПР, а не АРП. Это связано с тем, что КПР (не АРП) снижается, по-видимому, как действие обратной связи возрастания ангиотензина II, вызванного эстрогеном в комбинированном контрацептиве [22]. Не все противозачаточные средства влияют на АРС, например прогестиновые подкожные импланты не вызывают изменений в соотношении [22]. Кроме того, заместительная гормональная терапия у женщин в период постменопаузы также может оказывать влияние на АРС. В недавнем клиническом исследовании прием комбинированных пероральных препаратов в рамках заместительной гормональной терапии вызвал увеличение АРС (при этом ренин измерялся методом КПР) у 15 женщин с нормальным артериальным давлением: на 6-й неделе оно

было явно повышено у трех женщин из 15 [31].

Влияние многих гипотензивных препаратов на выработку альдостерона и ренина может затруднить контроль гипертензии во время проведения скрининга на наличие первичного гиперальдостеронизма. Считается, что верапамил с замедленным высвобождением, гидралазин (прямой вазодилататор) и  $\alpha$ -адреноблокаторы оказывают минимальное влияние на соотношение, но часто бывает сложно контролировать артериальную гипертензию допустимыми дозами этих препаратов. Недавно было продемонстрировано, что моксонидин, агонист имидазолиновых рецепторов центрального действия, не оказывает заметного влияния на АРС у здоровых мужчин без гипертензии, несмотря на снижение артериального давления [32]. И таким образом, этот препарат может быть полезным дополнением ко всему комплексу лечения.

*Подтверждающие тесты*

Согласно действующим единым рекомендациям, после выявления повышенного АРС выполняют окончательное подтверждение автономной выработки альдостерона у большинства пациентов, применив один из четырех тестов подавления [6]. Исключением из этого правила могут быть пациенты с гипертензией, страдающие спонтанной гипокалиемией, при неопределяемом уровне ренина и повышенной концентрации альдостерона (> 550 пмоль/л). Существует множество вариантов подтверждающих тестов, и нет единого подхода при выборе. Чаще всего во всем мире используется тест с изотоническим раствором натрия хлорида; среди альтернативных вариантов — супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с каптоприлом и наименее распространенный тест с фуросемидом. Тест на подавление флудрокортизоном рассматривается обычно как наиболее чувствительный, особенно по

**Таблица 1.** Препараты и другие внешние факторы воздействия на АРС

Препарат или другой фактор	Возможное искажающее влияние на АРС
$\beta$ -адреноблокаторы	Увеличение
Диуретики	Уменьшение
Ингибиторы АПФ / БРА	Уменьшение
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	Уменьшение
Клонидин	Увеличение
Метилдопа	Увеличение
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Уменьшение
КОК, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон	Увеличение (при измерении ренина методом КПР)
Заместительная гормональная терапия	Увеличение (при измерении ренина методом КПР)
Лютеиновая фаза менструального цикла	Увеличение (при измерении ренина методом КПР)
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; КОК — комбинированный оральная контрацептив.	

сравнению с тестом с изотоническим раствором натрия хлорида [33], однако он трудоемкий и дорогостоящий, требует 5-дневного пребывания в стационаре. Тест с изотоническим раствором натрия хлорида может давать ложноотрицательные результаты, это подтверждается двумя недавними исследованиями. В одном из них пациентам был поставлен диагноз первичного гиперальдостеронизма ввиду многократно повышенного АРС и высокого уровня альдостерона, и их направляли на ЗКНВ независимо от результатов подтверждающего теста с изотоническим раствором натрия хлорида, в положении лежа [34]. Из 41 пациента, подавившего альдостерон до < 139 пмоль/л (таким образом, «исключив» первичный гиперальдостеронизм), у 12 (29 %) наблюдалась латерализация при ЗКНВ, при подавлении уровня альдостерона ниже 277 пмоль/л — у 38 из 104 пациентов (37 %).

В другом исследовании с использованием подтверждающего теста с изотоническим раствором натрия хлорида упущено 16 из 24 случаев первичного гиперальдостеронизма, диагностированного с помощью теста с флудрокортизоном [35]. В рамках этого исследования также проводилось сравнение подтверждающего теста с изотоническим раствором натрия хлорида в положениях сидя и лежа, на основании предположения о том, что формы первичного гиперальдостеронизма, зависящие от положения тела, можно упустить при проведении теста в положении лежа. По сравнению в по-

ложении лежа аналогичный протокол в положении сидя был положителен в 23 из 24 случаев первичного гиперальдостеронизма (ПГА), подтвержденных с помощью теста с флудрокортизоном, указывая на то, что он намного более чувствителен, особенно для форм первичного гиперальдостеронизма, зависящих от положения тела.

Влияние менструального цикла на АРС также может отразиться на результатах подтверждающих тестов. В наблюдательном исследовании у 9 женщин в лютеиновой фазе цикла при проведении подтверждающего теста с флудрокортизоном уровни прогестерона и альдостерона были значительно выше при сравнении с 12 женщинами, проходившими тестирование во время фолликулярной фазы. Все тесты в лютеиновой фазе были положительными, в фолликулярной фазе — только у 9 женщин из 12 [36], хотя неясно, были ли некоторые результаты теста с флудрокортизоном ложными или ложноотрицательными.

*Определение подтипа заболевания*

Для определения вариантов лечения важно дифференцировать подтипы. При наличии образования надпочечника односторонняя адреналэктомия считается методом выбора, тогда как двустороннее заболевание, развившееся в результате двусторонней гиперплазии надпочечников, обычно лечится консервативно. Необходимым условием для правильного определения дальнейшей тактики лечения яв-

ляется правильная латерализация источника гиперпродукции альдостерона.

Визуализация поперечных срезов с помощью компьютерной томографии (КТ) показала себя как низкочувствительный и низкоспецифичный метод в случае одностороннего поражения [37–39], поэтому во многих практических руководствах предлагается забор крови из надпочечниковых вен (ЗКНВ) для большинства пациентов [6]. Исключениями являются более молодые пациенты (~ < 30–35 лет) с выраженным первичным гиперальдостеронизмом и явным односторонним поражением на КТ, поскольку в этой возрастной группе инциденталомы надпочечников встречаются редко, а диагнозы, основанные на результатах ЗКНВ и КТ, характеризуются более высокой степенью уверенности [40].

Интересно, но, несмотря на достоверные данные о том, что топическая диагностика с использованием КТ во многих случаях была неточной (имело место расхождение результатов ЗКНВ и КТ у 50 % из 90 пациентов и отмечалось преобладание левостороннего увеличения надпочечника (40 % против 12 %) в группе КТ по сравнению с двусторонним увеличением в группе ЗКНВ), значения артериального давления с последующим наблюдением на протяжении 12 месяцев были сходными в группе диагностики с использованием КТ и группе диагностики методом ЗКНВ [41]. Это перспективное рандомизированное исследование включало почти 200 пациентов с относительно выраженным фенотипом (распространенность гипокалиемии — 68 %). Так, большая часть пациентов, подвергавшихся адреналэктомии, диагностированных с помощью КТ (20 %), демонстрировала стойкий первичный гиперальдостеронизм по сравнению с пациентами, которые проходили диагностику методом ЗКНВ (10 %), однако разница не была статистически значимой.

Несмотря на то что забор крови из надпочечниковых вен (ЗКНВ) является технически сложной

процедурой, у опытного специалиста большая часть исследований проходит успешно. Несмотря на инвазивный характер ЗКНВ, процедура считается относительно безопасной, так как кровотечение в надпочечниках возникает редко [42–43]. В недавней серии исследований, в которых изучались 24 связанных с ЗКНВ случая кровотечения в надпочечниках, выявлено что осложнение чаще встречалось в правом надпочечнике и, по-видимому, не было непосредственно связано с опытом радиолога [44]. Обнадешивающим фактом в этой серии исследований стало то, что не потребовалось инвазивное лечение, а исход, как правило, был положительным.

Качество образцов ЗКНВ оценивается по градиенту концентрации кортизола между надпочечниковыми и периферическими образцами крови (индекс избирательности). Для оценки используется градиент, применявшийся как минимум 2–3 раза в большинстве клинических центров для исследований без стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) [43, 45]. Латерализацию обычно определяют на основании индекса латерализации, определяемого как градиент альдостерона/кортизола в крови из одной из надпочечниковых вен по сравнению с таковым с противоположной стороны. Альтернативный подход заключается в сравнении градиентов альдостерона/кортизола с периферическими градиентами. В этом случае градиент, по меньшей мере вдвое превышающий периферический градиент, с одной стороны, в сочетании с градиентом, не превышающим периферический градиент, — с другой (контралатеральное подавление), обычно свидетельствует об одностороннем заболевании. Одной из потенциальных проблем при оценке адекватности образцов является пульсативный характер выработки кортизола: забор образцов во время неактивной секреции кортизола может приводить к недостатку градиентов кортизола и неопределенности в эффективности

ти катетеризации надпочечниковых вен. В качестве метода устранения колебаний выработки гормона во время ЗКНВ была предложена стимуляция АКТГ. Метод противоречив, так как некоторые авторы обеспокоены его возможным искажающим влиянием на латерализацию [46]. Доказательная база, полученная в результате недавно проведенных исследований, сравнивающих процедуры ЗКНВ со стимуляцией АКТГ и без нее, дает основание предполагать, что АКТГ в подавляющем большинстве случаев повышает успех ЗКНВ без влияния на латерализацию. Тем не менее это остается актуальной проблемой. Метод стимуляции АКТГ, вероятно, будет особенно полезен в центрах, где общий уровень успешности ЗКНВ относительно низок.

В исследовании с участием 32 пациентов, оперированных в связи с наличием первичного гиперальдостеронизма, где забор образцов крови проводился до и после стимуляции АКТГ без изменения положения катетеров, количество образцов с адекватным (индекс избирательности > 3) количеством градиентов увеличилось после применения АКТГ с 44 до 88 % справа и с 47 до 100 % слева, свидетельствуя о том, что около половины первоначальных образцов были взяты из правильного положения, однако не достигнуто адекватное количество градиентов [47]. На основании критериев латерализации 27 из 32 (84 %) процедур имели одинаковую латерализацию между образцами до и после стимуляции АКТГ. В другом многоцентровом исследовании с участием прошедших ЗКНВ 76 пациентов, у которых производили забор образцов до и после стимуляции АКТГ, болюсное введение АКТГ или продолжительная инфузия (в зависимости от центра) значительно повысили процент успешности ЗКНВ [48].

Болюсное введение АКТГ повысило диагностический потенциал ЗКНВ также по результатам другого недавно проведенного исследования путем повышения успешности забора образцов с обеих сто-

рон и уточнения диагноза в тех случаях, когда забор образцов до введения АКТГ был технически состоятельным, но неинформативным [49]. Соответствие результатов в исследованиях до и после стимуляции АКТГ составило 91 %. Иногда ЗКНВ может быть неинформативным, несмотря на достаточное количество градиентов кортизола из-за низкого уровня секреции альдостерона во время забора образцов, даже в случае односторонней альдостеронпродуцирующей аденомы. Градиенты альдостерона/кортизола с обеих сторон ниже периферических значений были зафиксированы в 2,6 % ЗКНВ без стимуляции в большой серии исследований. Хотя это может показаться редкой проблемой, значимость явления заключается в относительно большой доле (56 %) пациентов, у которых при повторном ЗКНВ был диагностирован односторонний первичный гиперальдостеронизм, требующий хирургического вмешательства [50]. Более того, в другом недавно проведенном в Японии исследовании встречаемость низкого количества градиентов альдостерона/кортизола с обеих сторон была значительно выше — до 9,5 % процедур без стимуляции [51]. Введение АКТГ очевидно снижает частоту возникновения этого явления [49, 51].

Другим аспектом, который может повлиять на использование кортизола для оценки точности образца и в качестве знаменателя для коррекции уровня альдостерона, является автономная косекреция кортизола. Точная распространенность автономной секреции кортизола при первичном гиперальдостеронизме неизвестна, при этом данные в отчетах охватывают широкий диапазон — от 21 % в небольшой японской когорте [52] до 4 % в крупном итальянском исследовании [53]. Помимо отрицательного влияния на интерпретацию результатов ЗКНВ, косекреция кортизола может обуславливать надпочечниковую недостаточность в период после адrenaлэктомии [54, 55]. Поэтому было бы разумно включить

тест подавления дексаметазоном в план обследования перед ЗКНВ.

Другие предлагаемые методы повышения точности ЗКНВ включают использование метоклопрамида, который вызывает резкое повышение секреции альдостерона. Тем не менее по результатам одного недавно опубликованного исследования это не позволило увеличить диагностическую точность метода, хотя, возможно, некоторая ценность заключалась в интерпретации результатов ЗКНВ в случае, когда катетер можно было ввести только с одной стороны [56]. Другая группа исследователей недавно продемонстрировала преимущества проведения КТ во время процедуры ЗКНВ для правильного размещения катетера, при этом в 16 из 100 процедур неправильное размещение катетера с правой стороны было выявлено с помощью КТ, после которой 12 из 16 удалось успешно переместить во время процедуры [57].

Измерение уровня кортизола во время ЗКНВ может обеспечить быструю обратную связь с радиологом, выполняющим процедуру, и результаты нескольких исследований продемонстрировали эффективность этого метода в повышении успешности ЗКНВ [58, 59]. Однако большинство «быстрых» методов увеличивают длительность процедуры (~30 минут) и требуют официальных лабораторных регламентов. Отчет недавнего многоцентрового исследования с использованием иммунохроматографического анализа с помощью простой тест-полоски, результат которого можно получить полуколичественно в течение 5 минут, продемонстрировал существенное повышение успешности ЗКНВ; этот метод может оказаться более практичным, подходящим для широкого применения [60]. Метод, вероятно, будет наиболее полезен в тех учреждениях, где уровень успешности процедуры относительно низок.

Помимо получения удовлетворительных образцов, оптимальные критерии определения латерализации на основе образцов ЗКНВ на сегодняшний день спорны. Хотя

прямое сравнение уровней альдостерона, скорректированных по кортизолу, в крови надпочечниковых вен из каждой железы (индекс латерализации) имеет исключительно важное значение при определении латерализации, относительное подавление альдостерона железой, расположенной контрлатерально к альдостеронпродуцирующей аденоме, по данным некоторых авторов в ранних публикациях, является наиболее надежным показателем успешности адrenaлэктомии [61]. Современные данные неоднозначны. В одном исследовании, включавшем 80 пациентов с индексом латерализации  $\geq 2$  (без стимуляции АКТГ) после адrenaлэктомии, 83 % продемонстрировали контрлатеральное подавление, и, согласно результатам повторного тестирования, его присутствие было достоверным показателем излечения гипертензии и биохимической ремиссии первичного гиперальдостеронизма [62]. Напротив, в другом недавно опубликованном многоцентровом исследовании, которое включало 234 случая проведения ЗКНВ у пациентов с односторонним первичным гиперальдостеронизмом, контрлатеральное подавление присутствовало у 82 %, однако его наличие или отсутствие не коррелировало с исходом, поскольку среди пациентов с контрлатеральным подавлением или без него процент излечения составил 52 % [63]. Однако в данном исследовании были в основном включены пациенты с индексом латерализации, равным как минимум 4.

В нескольких других современных исследованиях обнаружено, что контрлатеральное подавление коррелирует с лучшими исходами оперативного лечения [64, 65], хотя, по-видимому, в большей степени в случаях, когда индекс латерализации является относительно низким. Напротив, в одном интересном исследовании недавно изучались результаты ЗКНВ со стимуляцией АКТГ у 40 пациентов с гипертензией, у которых первичный гиперальдостеронизм был исключен. Выяснилось, что

медиана индекса латерализации составила 1,42, однако у 4 пациентов (10 %) индекс латерализации был от 3 до 4 [66]. Это свидетельствует о том, что для ЗКНВ со стимуляцией АКТГ следует использовать пороговое значение индекса латерализации, равное как минимум четырем. В целом не существует точного метода интерпретации результатов ЗКНВ, но разумно было бы учитывать как индекс латерализации, так и наличие контралатерального подавления, особенно в случаях, когда индекс латерализации без стимуляции АКТГ находится в диапазоне между 2 и 4.

Контралатеральное подавление информативно также в ситуациях, когда только одна надпочечниковая вена успешно катетеризована, поскольку оно может указать на односторонние поражения с противоположной стороны. В одном недавно опубликованном исследовании изучалась прогностическая ценность результатов забора проб только с левой стороны в сравнении с диагнозом, полученным в результате забора проб с обеих сторон [67]. Использование проб из левой надпочечниковой вены показало, что периферическое соотношение альдостерон/кортизол, равное 0,5 или ниже, указывает на первичный гиперальдостеронизм в правом надпочечнике, а соотношение, равное как минимум 5,5, указывает на 100 % вероятность поражения левого надпочечника. Таким образом, даже если катетеризация одной стороны не увенчалась успехом, ЗКНВ может быть информативным при определенных обстоятельствах.

Еще одно современное достижение в области ЗКНВ — использование «сегментарного» или «суперселективного» забора, представляющего собой забор образцов из нескольких притоков центральной надпочечниковой вены [68], обеспечивая возможность определить точный сегмент, вызывающий автономную секрецию альдостерона, и выполнить резекцию надпочечника. Однако технические навыки и время, необходимые

для этой методики, ограничивают ее использование.

Технически сложные аспекты ЗКНВ обусловили интерес к другим методам определения латерализации. Позитронно-эмиссионная томография КТ (ПЭТ-КТ) является потенциально перспективным методом. Ее информативность оценивалась в нескольких исследованиях с использованием меченого метомидата. Метомидат является ингибитором 11-β-гидроксилазы. В одном исследовании с участием 39 пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и 5 с гормонально-неактивными аденомами сравнивали результаты ПЭТ-КТ с метомидатом и ЗКНВ в качестве золотого стандарта [69]. Исследование показало, что максимальное стандартизированное соотношение значений поглощения 1,25: 1 между надпочечниками имеет специфичность 87 % и чувствительность 76 % для одностороннего поражения. У пациентов с максимальной стандартизированной величиной поглощения более 17 специфичность была выше. Несмотря на то что это требует дальнейшего подтверждения, ПЭТ-КТ может быть полезным дополнением для определения латерализации в случаях, когда ЗКНВ недоступен или не увенчался успехом. Однако для использования <sup>11</sup>C метомидата имеются существенные технические барьеры, прежде всего короткий период полураспада — 20 минут, что требует непосредственной близости к циклотрону. Надеемся, что в будущем будут доступны более практичные изотопы. При определенных обстоятельствах также может быть полезна однофотонная ПЭТ-КТ с использованием <sup>131</sup>I-β-иодметил-19-норхолес-

терина, которая предполагает значительно большую разрешающую способность по сравнению с одной только скинтиграфией, хотя протокол остается трудоемким [70].

## Заключение

С момента первого описания первичного гиперальдостеронизма Джеромом Конном в 1955 г. осознание важности этого заболевания неуклонно растет [71]. Несмотря на это, скрининг и выявление случаев в неспециализированных центрах оказываются недостаточными [15, 16]. Повышение информированности и улучшение качества диагностического обследования на предмет первичного гиперальдостеронизма увеличит частоту выявления, а в конечном итоге улучшит контроль гипертензии, таким образом снизив заболеваемость и смертность.

В настоящее время процесс диагностики достаточно хорошо зарекомендовал себя, и в последнее время его совершенствование в основном состоит из следующих уточнений: обеспечение минимизации ложноположительных и ложноотрицательных результатов скрининга за счет лучшего понимания влияния препаратов и гормонов на АРС и использования самых эффективных лабораторных методов; упрощение подтверждающего тестирования с помощью процедур диагностики, которые являются простыми и обладают хорошей специфичностью и чувствительностью; оптимизация ЗКНВ для обеспечения максимальной успешности (табл. 2). Только уделяя особое внимание постоянному улучшению процесса диагностики, можно улучшить исходы лечения пациентов.

**Таблица 2.** Способы повышения успешности ЗКНВ

1. Контроль положения тела и времени суток (предпочтение отдается утренним часам и положению лежа на спине) [72, 73]
2. КТ до процедуры ЗКНВ для визуализации анатомии надпочечников [72, 73]
3. Максимальное расширение опыта радиолога [72, 73]
4. Введение синтетического АКТГ до и во время процедуры ЗКНВ [47–49, 51]
5. «Быстрое» измерение уровня кортизола во время процедуры ЗКНВ [58–60]
6. КТ во время процедуры ЗКНВ [57]

Литература

1. Fardella C E, Mosso L, Gomez-Sanchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, bio-chemical profile, and molecular biology // *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5): 1863–1867.
2. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // *Hypertension.* 2002; 40 (6): 892–896.
3. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study // *Hypertension.* 2013; 62 (2): 331–336.
4. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism // *Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (12): 4826–4833.
5. Wu VC, Yang SY, Lin JW, et al; TAIPAI Study Group. Kidney impairment in primary aldosteronism // *Clin Chim Acta.* 2011; 412 (15–16): 1319–1325.
6. 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): 1889–1916.
7. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients // *Arch Intern Med.* 1981; 141 (12): 1589–1593.
8. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994; 21 (4): 315–318.
9. Young W. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment // *Endocrinologist.* 1997; 7 (4): 213–221.
10. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in 2 centers from five continents // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (3): 1045–1050.
11. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (11): 2293–2300.
12. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, et al. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature // *Am Surg.* 2005; 71 (10): 864–869.
13. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism // *Surgery.* 2014; 156 (6): 1394–1402; discussion 1402–1393.
14. Zhang X, Zhu Z, Xu T, Shen Z. Factors affecting complete hypertension cure after adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: outcomes in a large series // *Urol Int.* 2013; 90 (4): 430–434.
15. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe // *J Hypertens.* 2016; 34 (11): 2253–2257.
16. Gordon RD. The importance of not overlooking curable hypertension: primary aldosteronism rarely screened for reflecting poor uptake of Endocrine Society Guidelines // *J Hypertens.* 2016; 34 (11): 2143–2144.
17. Mayes D, Furuyama S, Kem DC, Nugent CA. A radioimmunoassay for plasma aldosterone // *J Clin Endocrinol Metab.* 1970; 30 (5): 682–685.
18. Burrello J, Monticone S, Buffolo 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.
19. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, et al. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps // *Clin Chem.* 2006; 52 (9): 1749–1755.
20. Taylor PJ, Cooper DP, Gordon RD, Stowasser M. Measurement of aldosterone in human plasma by semiautomated HPLC-tandem mass spectrometry // *Clin Chem.* 2009; 55 (6): 1155–1162.
21. Auchus RJ. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists // *Endocrinology.* 2014; 155 (6): 2049–2051.
22. 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): 1797–1804.
23. Poglitsch M, Sturrock ED, Danser AH. Letter to the editor: Angiotensin quantification by mass spectrometry // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310 (3): H452–H453.
24. Poglitsch M, Ahmed AH, Stoller A, et al. Os 35-05 measurement of angiotensin II at equilibrium in the diagnostic workup of primary aldosteronism - impact of patient positioning and ACE inhibitor treatment // *J Hypertens.* 2016; 34 (Suppl 1) - ISH 2016 Abstract Book: e400.
25. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids.* 1996; 61 (4): 166–171.
26. Fommei E, Ghione S, Ripoli A, et al. The ovarian cycle as a factor of variability in the laboratory screening for primary aldosteronism in women // *J Hum Hypertens.* 2009; 23 (2): 130–135.
27. 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.
28. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism // *Hypertension.* 2002; 40 (6): 897–902.
29. Ahmed AH, Calvird M, Gordon RD, et al. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram, on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 1039–1045.
30. Pizzolo F, Raffaelli R, Memmo A, et al. Effects of female sex hormones and contraceptive pill on the diagnostic work-up for primary aldosteronism // *J Hypertens.* 2010; 28 (1): 135–142.
31. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of combined hormonal replacement therapy on the aldosterone/renin ratio in postmenopausal women. 2016 Annual Scientific Meeting of the High Blood Pressure Research Council of Australia; 2016; Hobart.
32. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of moxonidine on the aldosterone/renin ratio calculated by both plasma renin activity and direct renin concentration in healthy male volunteers. High Blood Pressure Research Council of Australia Joint Annual Scientific Meeting; 2016; Hobart.
33. Willenberg HS, Vonend O, Schott M, et al. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression test for the diagnosis of primary aldosteronism // *Horm Metab Res.* 2012; 44 (7): 527–532.
34. Cornu E, Steichen O, Nogueira-Silva L, et al. Suppression of aldosterone secretion after recumbent saline infusion does not exclude lateralized primary aldosteronism // *Hypertension.* 2016; 68 (4): 989–994.
35. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (8): 2745–2753.
36. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Should aldosterone suppression tests be conducted during a particular phase of the menstrual cycle, and, if so, which phase? // Results of a preliminary study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83 (3): 303–307.
37. Kempers MJE, Lenders JWM, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism // *Ann Intern Med.* 2009; 151 (5): 329–337.
38. Kamemura K, Wada N, Ichijo T, et al. Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism [published online ahead of print September 10, 2016] // *J Hum Hypertens.* 2016.
39. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery.* 2004; 136 (6): 1227–1235.
40. Zhu L, Zhang Y, Zhang H, et al. Comparison between adrenal venous sampling and computed tomography in the diagnosis of primary aldosteronism and in the guidance of adrenalectomy // *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (39): e4986.
41. Dekkers T, Prejbisz A, Kool LJ, 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.
42. Sukor N, Gordon RD, Ku YK, et al. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2437–2445.
  43. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (5): 1606–1614.
  44. Monticone S, Satoh F, Dietz AS, et al. Clinical management and outcomes of adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling in primary aldosteronism // *Hypertension.* 2016; 67 (1): 146–152.
  45. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, et al. Laboratory investigation of primary aldosteronism // *Clin Biochem Rev.* 2010; 31 (2): 39–56.
  46. Seccia TM, Miotto D, De Toni R, et al. Adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling for identifying surgically curable subtypes of primary aldosteronism: comparison of 3 different protocols // *Hypertension.* 2009; 53 (5): 761–766.
  47. Kline GA, So B, Dias VC, et al. Catheterization during adrenal vein sampling for primary aldosteronism: failure to use (1–24) ACTH may increase apparent failure rate // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15 (7): 480–484.
  48. Monticone S, Satoh F, Giacchetti G, et al. Effect of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal vein sampling in primary aldosteronism // *Hypertension.* 2012; 59 (4): 840–846.
  49. Wolley MJ, Ahmed AH, Gordon RD, Stowasser M. Does ACTH improve the diagnostic performance of adrenal vein sampling for subtyping primary aldosteronism? // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85 (5): 703–709.
  50. Wolley M, Gordon RD, Pimenta E, et al. Repeating adrenal vein sampling when neither aldosterone/cortisol ratio exceeds peripheral yields a high incidence of aldosterone-producing adenoma // *J Hypertens.* 2013; 31 (10): 2005–2009.
  51. Shibayama Y, Wada N, Umakoshi H, et al. Bilateral aldosterone suppression and its resolution in adrenal vein sampling of patients with primary aldosteronism: analysis of data from the WAVES-J study // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85 (5): 696–702.
  52. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome // *Endocr J.* 2011; 58 (7): 543–551.
  53. Fallo F, Bertello C, Tizzani D, et al. Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: a prospective study // *J Hypertens.* 2011; 29 (9): 1773–1777.
  54. Goupil R, Wolley M, Ungerer J, et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015; 2015: 150075.
  55. Willenberg HS, Spath M, Mas Gluth C, et al. Sporadic solitary aldosterone- and cortisol-co-secreting adenomas: endocrine, histological and genetic findings in a subtype of primary aldosteronism // *Hypertens Res.* 2010; 33 (5): 467–472.
  56. Rossitto G, Miotto D, Battistel M, et al. Metoclopramide unmasks potentially misleading contralateral suppression in patients undergoing adrenal vein sampling for primary aldosteronism // *J Hypertens.* 2016; 34 (11): 2258–2265.
  57. Chang CC, Lee BC, Liu KL, et al. Non-stimulated adrenal venous sampling using Dyna computed tomography in patients with primary aldosteronism // *Sci Rep.* 2016; 6: 37143.
  58. Betz MJ, Degenhart C, Fischer E, et al. Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates // *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (2): 301–306.
  59. Reardon MA, Angle JF, Abi-Jaoudeh N, et al. Intraprocedural cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling // *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22 (11): 1575–1580.
  60. Yoneda T, Karashima S, Kometani M, et al. Impact of new quick gold nanoparticle-based cortisol assay during adrenal vein sampling for primary aldosteronism // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (6): 2554–2561.
  61. Doppman JL, Gill JR, Jr. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins // *Radiology.* 1996; 198 (2): 309–312.
  62. Wolley MJ, Gordon RD, Ahmed AH, Stowasser M. Does contralateral suppression at adrenal venous sampling predict outcome following unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? A retrospective study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4): 1477–1484.
  63. Monticone S, Satoh F, Viola A, et al. Aldosterone suppression on contralateral adrenal during adrenal vein sampling does not predict blood pressure response after adrenalectomy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (11): 4158–4166.
  64. El Ghorayeb N, Mazzucco TL, Bourdeau I, et al. Basal and post- ACTH aldosterone and its ratios are useful during adrenal vein sampling in primary aldosteronism // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (4): 1826–1835.
  65. Umakoshi H, Tanase-Nakao K, Wada N, et al. Importance of contralateral aldosterone suppression during adrenal vein sampling in the subtype evaluation of primary aldosteronism // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83 (4): 462–467.
  66. Umakoshi H, Naruse M, Wada N, et al.; WAVES-J Study Group. Adrenal venous sampling in patients with positive screening but negative confirmatory testing for primary aldosteronism // *Hypertension.* 2016; 67 (5): 1014–1019.
  67. Pasternak JD, Epelboym I, Seiser N, et al. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein // *Surgery.* 2016; 159 (1): 267–273.
  68. Satoh F, Morimoto R, Seiji K, et al. Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldosteronism? // *Eur J Endocrinol.* 2015; 173 (4): 465–477.
  69. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (1): 100–109.
  70. Yen RF, Wu VC, Liu KL, et al.; TAIPAI Study Group. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results // *J Nucl Med.* 2009; 50 (10): 1631–1637.
  71. Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity // *Ann Intern Med.* 1956; 44 (1): 1–15.
  72. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful // *Radiographics.* 2005; 25 — (Suppl 1): S143–S158.
  73. 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): 151–160.