

Первичный гиперальдостеронизм: сложности диагностики

Б.М. Шифман, Н.М. Платонова, Н.В. Молашенко, Е.А. Трошина, И.И. Ситкин, Д.Г. Бельцевич, Л.Д. Ковалевич, Н.Ю. Романова, Г.С. Колесникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной секреции альдостерона функционально автономным от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы опухолевым или гиперпластическим процессом в коре надпочечника. Являясь крайне распространенной формой вторичной артериальной гипертензии, ПГА может быть представлен нозологиями как с односторонней, так и с двусторонней гиперпродукцией альдостерона, дифференциальная диагностика между которыми является ключевым моментом для определения лечебной тактики и показаний к оперативному лечению, целесообразному лишь при одностороннем варианте ПГА. В настоящее время сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) из надпочечниковых вен является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике нозологических форм ПГА, в отличие от визуализирующих методов, не обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью. За исключением определенных случаев, ССВЗК рекомендован к проведению всем пациентам с подтвержденным ПГА, планирующим оперативное лечение. На примере представленного клинического наблюдения пациентки с подтвержденной односторонней гиперпродукцией альдостерона, картиной неизмененного надпочечника по данным визуализирующих исследований и наличием гормонально-неактивного образования контралатерального надпочечника подчеркивается важность проведения ССВЗК для решения вопроса об оперативном лечении.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен, альдостерон-продуцирующая аденома, двусторонняя гиперплазия надпочечников, клинический случай.

Для цитирования: Шифман Б.М., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Первичный гиперальдостеронизм: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 91–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000138

Primary hyperaldosteronism: difficulties in diagnosis

B.M. Shifman, N.M. Platonova, N.V. Molashenko, E.A. Troshina, I.I. Sitkin, D.G. Belceovich, L.D. Kovalevich, N.Yu. Romanova, G.S. Kolesnikova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperaldosteronism (PA) – is the clinical syndrome, results from autonomous of the major regulators of secretion, aldosterone overproduction by a tumorous or hyperplastic tissue in adrenal cortex. Being the most frequent cause of secondary hypertension, PA may be represented by disorders with unilateral or bilateral aldosterone overproduction and differential diagnosis between them is crucial for choosing a right therapeutic approach: lifelong medical therapy with mineralocorticoid receptor antagonists or unilateral adrenalectomy. Adrenal venous sampling (AVS) is currently the «gold standard» test for identifying laterality of excess hormone production, unlike imaging tests, sensitivity and specificity of which is not enough, due to inability to evaluate functional activity with confidence, and also to limitations in detecting tiny abnormalities of adrenals, such as microadenoma or hyperplasia. Excluding certain cases, AVS is recommended to patients with confirmed PA, planning surgical treatment, to determine the lateralization of aldosterone hypersecretion. Described clinical case of patient with confirmed lateralization from adrenal without any detected lesions on CT-imaging and nonfunctioning tumour on contralateral side, highlights the importance of using AVS for decision to refer patients for surgery.

Keywords: aldosterone, primary aldosteronism, adrenal venous sampling, Conn's disease, bilateral adrenal hyperplasia, case report.

For citation: Shifman B.M., Platonova N.M., Molashenko N.V., et al. Primary hyperaldosteronism: difficulties in diagnosis (case report and short literature review). *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 91–99. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000138

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПА – альдостерон-продуцирующая аденома
АРС – альдостерон-рениновое соотношение
ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм
КЛ – коэффициент латерализации
КС – коэффициент селективности
КТ – компьютерная томография
ЛНВ – левая надпочечниковая вена

МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НПВ – нижняя полая вена
ОНГ – односторонняя надпочечниковая гиперплазия
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
ПКР – прямая концентрация ренина
ПНВ – правая надпочечниковая вена
ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
сПГА – семейный гиперальдостеронизм
ССВЗК – сравнительный селективный венозный забор крови

Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной секреции

альдостерона функционально автономным от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы опухолевым или гиперпластическим процессом в коре надпочечника [1]. ПГА является одной из наиболее частых причин вторичной

Таблица 1. Эпидемиология нозологических форм ПГА

Форма ПГА	Частота встречаемости	Лечебная тактика
ИГА, обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников	90% [4]	Пожизненная терапия АМКР
АПА надпочечника	29,9% [3]	Односторонняя адреналэктомия вне зависимости от гистологической картины при доказанной латерализации. Терапия АМКР в предоперационном периоде
Односторонняя гиперплазия надпочечника	2–3% [4] До 10% (в среднем до 34% случаев одностороннего ПГА по данным исследований последних лет) [5]	
Альдостерон-продуцирующая карцинома	<1% [6]	Адреналэктомия выполнена в 90% описанных случаев. Терапия АМКР – в 10%
Вненадпочечниковая опухоль (яичники, почки), продуцирующая альдостерон	<1% [7]	В описанных случаях выполнено оперативное лечение
Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа (глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм). <i>Этиология:</i> химерный ген (<i>CYP11B1/B2</i>)	<2% [8]	Глюкокортикоиды (дексаметазон или преднизолон)
Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа (клинически АПА или ИГА) <i>Этиология:</i> неизвестна. Возможно, связан с участком хромосомы 7p22	<7% [8]	Односторонняя адреналэктомия или терапия АМКР (в зависимости от латерализации)
Семейный гиперальдостеронизм 3-го типа <i>Этиология:</i> наследуемая мутация в гене <i>KCNJ5</i> , кодирующем калиевый канал <i>Kir 3.4</i> [9]	Единичные случаи по данным литературы [10]	В описанных случаях выполнена двусторонняя адреналэктомия ввиду резистентности к многокомпонентной терапии, включавшей АМКР (спиронолактон)

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. По данным исследований, его общая распространенность составляет 5,9% [2, 3] в общей популяции пациентов с АГ и возрастает пропорционально выраженности повышения артериального давления (АД) вплоть до 11,8% в группе людей, страдающих АГ 3-й степени [2]. ПГА может быть представлен нозологиями с различной частотой встречаемости, предполагающими отличающиеся терапевтические подходы, однако абсолютное большинство случаев приходится на два основных подтипа: идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней гиперплазией надпочечников – 63,3%, и альдостерон-продуцирующую аденому (АПА; синдром Конна) – 29,9% (табл. 1) [3–10].

Сведения об авторах:

Платонова Надежда Михайловна – д.м.н., гл.н.с. отд. терапевтической эндокринологии; ORCID: 0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033

Молашенко Наталья Валерьевна – к.м.н., в.н.с. отд. терапевтической эндокринологии; ORCID: 0000-0001-6265-1210; eLibrary SPIN: 5679-2808

Трошина Екатерина Анатольевна – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. отд. терапевтической эндокринологии; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990

Ситкин Иван Иванович – к.м.н., в.н.с. отд-ния «Диабетическая стопа»; ORCID: 0000-0002-2175-3170; eLibrary SPIN: 9779-3780

Бельцевич Дмитрий Германович – д.м.н., гл.н.с. отд. хирургии; ORCID: 0000-0001-7098-4584; eLibrary SPIN: 4475-6327

Ковалевич Лилия Дмитриевна – врач-рентгенолог лечебно-диагностического отд-ния

Романова Наталья Юрьевна – н.с. отд. терапевтической эндокринологии; ORCID: 0000-0002-9117-4908; eLibrary SPIN: 5288-2968

Колесникова Галина Сергеевна – д.б.н., гл.н.с. клинко-диагностической лаб.; ORCID: 0000-0002-8698-0681; eLibrary SPIN: 7716-9680

Результатами многих исследований доказано, что гиперпродукция альдостерона оказывает пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, а пациенты, у которых она выявляется, имеют повышенный риск кардио- и цереброваскулярных осложнений по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ и тем же профилем рисков [11, 12].

Дифференциальная диагностика между формами ПГА с односторонней и двусторонней гиперпродукцией альдостерона является ключевым моментом для определения лечебной тактики. Оперативное вмешательство показано лишь при доказанной односторонней гиперпродукции альдостерона [13–15], в то время как при ИГА или удалении надпочечника с гормонально-неактивным образованием, принятым за источник продукции альдостерона, хирургическое лечение не только не приведет к достижению клинического эффекта [13, 16], но и подвергнет пациента необоснованному риску интра- и послеоперационных осложнений [17].

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям по ПГА, компьютерная томография (КТ) – обязательный этап, позволяющий оценить морфологию надпочечников, выявить образование и оценить его злокачественный потенциал [13, 14], но его чувствительность и специфичность в межнозологической диагностике ПГА неудовлетворительна и не превышает 87 и 71% соответственно, даже при оценке специалистом лучевой диагностики экспертного класса [18].

В настоящее время сравнительный селективный венозный забор крови (ССВЗК) из надпочечниковых вен является

Контактная информация:

Шифман Борис Михайлович – клинический аспирант; тел.: +7(906)702-71-08; e-mail: boris-11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1848-8978; eLibrary SPIN: 5898-2088

«золотым стандартом» в дифференциальной диагностике форм ПГА [19], обладающим высокой чувствительностью (95%) и специфичностью (100%) при выявлении избыточной односторонней гиперпродукции альдостерона (латерализации) [20, 21]. Во множестве исследований продемонстрировано, что результаты КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто оказываются не соответствующими результатам ССВЗК, что объясняется низкой точностью визуализирующих методов в выявлении трудно различимой гиперплазии ткани надпочечника и образований <1 см, а также невозможностью достоверно судить на основании полученной картины о функциональной активности выявленных изменений [20, 21].

За исключением определенных случаев, ССВЗК рекомендован к проведению всем пациентам с подтвержденным ПГА, планирующим оперативное лечение надпочечников [1, 13]. В своем обзоре F. Buffolo и соавт. констатируют, что за последние годы не разработано ни одного альтернативного исследования, способного с высокой точностью выявить латерализацию гиперпродукции альдостерона, тем самым сократив количество пациентов, которым показано ССВЗК [22]. Считается, что оперативное лечение может быть выполнено без предварительного проведения ССВЗК пациентам с сочетанием следующих характеристик: 1) возраст моложе 35 лет; 2) выраженная лабораторная картина ПГА – спонтанная гипокалиемия и концентрация альдостерона плазмы >20 нг/дл (550 пмоль/л); 3) одностороннее образование надпочечника по данным КТ при неизменной картине контралатерального надпочечника [13, 14]. Однако S. Dick и соавт. в своем обзоре отмечают, что данные рекомендации имеют низкую доказательную силу, так как опираются на результаты небольших ретроспективных наблюдательных исследований [23, 24]. Как бы то ни было, доля пациентов, соответствующих этим критериям, среди всех больных ПГА составляет не более 10% [25]. Другими группами, которым проведение ССВЗК нецелесообразно, по мнению G. Rossi и соавт., являются: 1) пациенты с высоким риском оперативного лечения (по очевидным причинам); 2) пациенты с подозрением на аденокарциномный рак; 3) пациенты с генетически верифицированными редкими формами семейного гиперальдостеронизма I типа (сПГА-I; более известен как глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм) и III типа (сПГА-III) [26]. При этом генетическое исследование для исключения сПГА-I показано всем пациентам с подтвержденным ПГА в возрасте до 20 лет, с семейным анамнезом наличия ПГА либо инсультов у родственников до 40 лет. Исключение же редкого сПГА-III рекомендовано проводить в случае манифестации заболевания в детском возрасте [13, 14] (см. табл. 1).

На примере представленного клинического наблюдения пациентки с подтвержденной односторонней гиперпродукцией альдостерона, КТ-картиной неизменного надпочечника на стороне латерализации и наличием гормонально-неактивного образования контралатерального надпочечника подчеркивается важность проведения ССВЗК для выбора лечебной тактики.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 51 года, в 2012 г. впервые отметила повышение уровня АД до 175/85 мм рт. ст. Принимала постоянную антигипертензивную терапию различными комбинациями препаратов (в том числе лозартан, индапамид), на фоне чего АД стабилизировалось в пределах 125–160/85–95 мм рт. ст. с эпизодами повышения до 180/110 мм рт. ст., не сопровождавшимися значимым ухудшением самочувствия. Со слов пациентки, через несколько недель после по-

Таблица 2. Диагностическое значение (cut-off) АРС в зависимости от единиц измерения (значения, превышающие указанные в таблице, подозрительны в отношении ПГА) [14]

Показатель	АРП, нг/мл/ч	АРП, пмоль/л/мин	ПКР, мЕд/л	ПКР, нг/л
Альдостерон, нг/дл	30	2,5	3,7	5,7
Альдостерон, пг/мл	300	25	37	57
Альдостерон, пмоль/л	750	60	91	144

Примечание. ПКР – прямая концентрация ренина. 1 нг/дл = 27,7 пмоль/л в СИ.

явления АГ стала нарастать слабость в мышцах правой руки. При обследовании впервые выявлена гипокалиемия. Симптоматика сохранялась в течение месяца и регрессировала самостоятельно без коррекции терапии.

Спустя четыре года (в ноябре 2016 г.), через неделю после перенесенного ОРВИ, отметила появление боли и слабости в мышцах рук. Симптомы усиливались в течение дня и к вечеру, пациентка с трудом могла удержать мелкие предметы. Утром следующего дня присоединились боли в пояснице, слабость и боли в ногах. К вечеру пациентка не могла ходить без посторонней помощи. Госпитализирована в неврологическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана». АД при поступлении 160/100 мм рт. ст. По данным биохимического анализа крови выявлено снижение калия до 2,1 ммоль/л (3,5–5,1; *здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы*). В связи с наличием кризового течения АГ и гипокалиемии проведены исследования для исключения ПГА.

По результатам лабораторного исследования получено альдостерон-рениновое соотношение (АРС), равное 312 (альдостерон – 31,2 нг/дл, активность ренина плазмы – 0,1 нг/мл/ч), при общепринятом диагностическом значении АРС в отношении ПГА (cut-off) – 30 для данных единиц измерения (табл. 2) [13].

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) забрюшинного пространства в области правого надпочечника выявлено образование размером 23,3×14×21,3 мм, овоидной формы, гомогенной структуры с четкими и ровными контурами, плотностью до 3 ед. Н.

В рамках исключения гормональной активности образования надпочечника амбулаторно проводился анализ суточной мочи на производные метилированных катехоламинов, на основании результатов которого исключено наличие феохромоцитомы/параганглиомы.

Также проводился ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, давший неполное подавление: кортизол – 60 нмоль/л при нормативном значении <50 нмоль/л [27]. По результатам гормонального анализа крови (утром): кортизол – 334 нмоль/л (123–626), адренокортикотропный гормон (АКТГ) – 15,4 пг/мл (7–66); дальнейшего обследования не проводилось. Данных, свидетельствующих о наличии эндогенного гиперкортицизма, не получено.

На основании данных обследования диагностирован ПГА. Проводилось комплексное лечение, включавшее внутривенную инфузию раствора калия хлорида, введение в схему терапии на постоянной основе АМКР – спиронолактон 150 мг 3 раза в день (в комбинации с лозартаном в дозе 50 мг утром). Наблюдалась положительная динамика: АД контролировалось оптимально, вернулась мышечная сила, по результатам повторных анализов – нормокалиемия. В дальнейшем самостоятельно перешла на монотерапию

спиронолактоном 100 мг 2 раза в сутки, на фоне чего АД сохранялось стабилизированным в пределах целевых значений: 110–140/70–85 мм рт. ст.

Согласно рекомендациям по ПГА, при сочетании гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы и плазменной концентрации альдостерона >20 нг/дл (550 пмоль/л) диагноз ПГА считается установленным без подтверждающих тестов [13, 14, 28]. Принимая во внимание, что, с учетом анамнеза и представленных результатов исследований, у пациентки имели место все вышеперечисленные признаки, ПГА диагностирован без подтверждающего тестирования.

Анамнестические данные свидетельствовали о предположительном возникновении у пациентки первых клинических проявлений ПГА (АГ, гипокалиемия) в возрасте 46 лет, при том что заболевание диагностировано только в возрасте 51 года. Стоит отметить, что, по данным литературы, односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для пациентов старше 40 лет и по КТ-картине неотличимы от АПА [29]. Пациентке рекомендовано проведение ССВЗК с целью определения латерализации гиперпродукции альдостерона для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике и необходимости оперативного лечения.

Говоря о сопутствующей патологии, следует принять во внимание наличие у пациентки бронхоэктатической болезни, хронического бронхита с периодическими обострениями, кисты правой почки (по данным УЗИ от 19.10.2017). При ПГА имеется самостоятельное поражение почек (гипертоническая нефропатия смешанного генеза), требующее контроля скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [30, 31]. В представленном клиническом случае вышеупомянутые сопутствующие заболевания также могли отрицательно сказаться на СКФ за счет как непосредственной почечной патологии, так и нефротоксического эффекта антибиотиков, периодически принимаемых по поводу обострения бронхоэктатической болезни.

В октябре 2017 г. пациентка планово госпитализирована в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для подготовки к проведению ССВЗК, обследования, коррекции терапии. На момент поступления принимала: спиронолактон 200 мг в сутки, ацетилцистеин 600 мг утром.

По данным тонометрии в течение госпитализации АД оставалось стабилизированным в пределах целевых значений на фоне исходно проводимой монотерапии спиронолактоном. Результаты лабораторных исследований: общеклинического анализа крови, коагулограммы и общего анализа мочи – без особенностей. В биохимическом анализе крови впервые выявлено повышение уровня креатинина – 117,2 мкмоль/л (50–98), что соответствовало СКФ(СКД-ЕРІ) – 46 мл/мин/1,73м², повышение уровня мочевины – 8,5 ммоль/л (2,5–6,7). При анализе полученных результатов учтен описанный в литературе феномен парадоксального снижения СКФ на фоне этиопатогенетической терапии ПГА (как медикаментозной, так и после проведения оперативного лечения), обусловленный устранением относительной клубочковой гиперfiltrации, которая не только оказывает разрушающее воздействие на почки, но и длительно маскирует его последствия отсутствием снижения СКФ до начала специфической терапии [30, 31]. С учетом полученных показателей электролитов крови в пределах референсных значений: калий плазмы – 4,4 ммоль/л (3,5–5,1), натрий – 142 ммоль/л (136–145) и удовлетворительного контроля АД, доза спиронолактона снижена до 100 мг в сутки. По результатам контрольного анализа крови через 4 дня сохранялось повышение уровня креатинина – 96,9 мкмоль/л, что соответствовало СКФ (СКД-ЕРІ) 58 мл/мин/1,73 м². Продолжена титрация спиронолактона до 50 мг в сутки, на фоне чего сохранен оптимальный контроль АД (110–125/70–80 мм рт. ст.).

По данным МСКТ подтверждено наличие объемного образования в правом надпочечнике: округлой формы, с четкими и ровными контурами, размером 21,6×15,7×19 мм, плотностью до 17 ед. Н – без динамики по сравнению с исследованием от 25.11.2016 г. (рис. 1, а, б).

С целью исключения субклинического гиперкортицизма назначен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. Получен «отрицательный» результат: кортизол – 88,2 нмоль/л. По результатам дополнительных гормональных исследований: уровни АКТГ и кортизола в пределах референсных интервалов при сохранном ритме секреции: 15,35/8,88 пг/мл и 459,6/180,5 нмоль/л соответственно, что позволило исключить эндогенный гиперкортицизм.

По данным электрокардиографии в день поступления: синусовая брадикардия с ЧСС 58–59 уд/мин, по результатам эхокардиографии – без патологии.

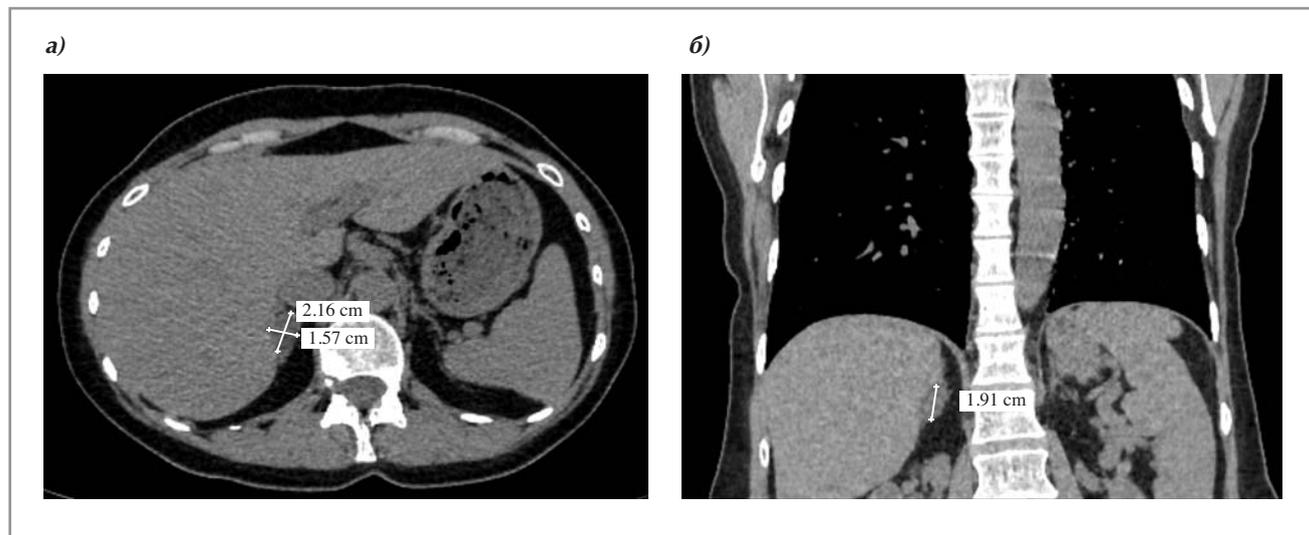


Рис. 1. Результаты МСКТ. Образование правого надпочечника округлой формы, с четкими и ровными контурами, размером 21,6×15,7×19,1 мм, плотностью до 17 ед. Н. в аксиальной (а) и коронарной (б) проекциях.

Таблица 3. Результаты ССВЗК пациентки Б.

Вена	Альдостерон (А), пмоль/л	Кортизол (К), нмоль/л	(А)/(К)	КС ⁴	КЛ ⁵	А(ЛНВ)/А(ПНВ)
ПНВ						
1-я точка	11 800	24 580	0,48	37,7		
2-я точка	8260	19 770	0,42			
ЛНВ						
1-я точка	46 500	16 330	2,84	25,0	5,91	3,9
2-я точка	32 200	13 350	2,41			
НПВ	7460	652,7	11,42	–		

Примечание. ПНВ – правая надпочечниковая вена, ЛНВ – левая надпочечниковая вена, НПВ – нижняя полая вена, КС – коэффициент селективности, КЛ – коэффициент латерализации.

По данным МСКТ грудной клетки, проведенной в связи с недавно перенесенной пневмонией на фоне длительного анамнеза бронхоэктатической болезни, данных, свидетельствующих о наличии активного воспалительного процесса, не получено.

Таким образом, в ходе проведенного обследования противопоказаний к проведению диагностической процедуры не выявлено. Пациентка осмотрена анестезиологом, кардиологом, сосудистым хирургом, и 25.10.2017 г. выполнена плановая диагностическая манипуляция. Состояние в ходе выполнения и после завершения процедуры удовлетворительное. Полученные результаты суммированы в табл. 3.

Техника нестимулированного селективного забора крови из надпочечниковых вен и методика интерпретации результатов для диагностики ПГА применялись в соответствии с разработанным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России стандартизованным протоколом проведения ССВЗК при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МД-4463.2009.7) [32]. Используемый так называемый нестимулированный протокол ССВЗК предполагает забор крови на фоне эндогенной стимуляции АКТГ в ранние утренние часы, в отличие от протоколов с введением не зарегистрированных в России препаратов АКТГ короткого действия [14]. Несмотря на результаты некоторых исследований, свидетельствующих о преимуществах использования стимулирующих агентов в ходе ССВЗК, необходимость их применения в настоящее время остается предметом дискуссий с учетом противоречивых данных о влиянии на точность процедуры [13, 26].

Последовательно произведен забор образцов крови из надпочечниковых вен (рис. 2, а, б), техническая сложность катетеризации которых обусловлена определенными анатомическими особенностями [19]. Успешность катетеризации оценена по КС – соотношению кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови из НПВ. В исследовании А. Palumbo и соавт. продемонстрировано, что забор крови из нескольких точек надпочечниковой вены (особенно справа), с последующим использованием для расчета и интерпретации двух точек (по одной с каждой стороны) с наибольшим значением кортизола, положительно сказывается на результативности выполненной процедуры без значительного увеличения затрат [33]. Большинство центров в качестве показателя, свидетельствующего о результативности проведенного ССВЗК при нестимулированном протоколе, используется КС $\geq 2,0$ [34].

1. Физиологическое различие между уровнями кортизола и альдостерона с обеих сторон за счет разведения их концентрации, вследствие анатомических особенностей строения венозной системы надпочечников (впадение нижней диафрагмальной вены

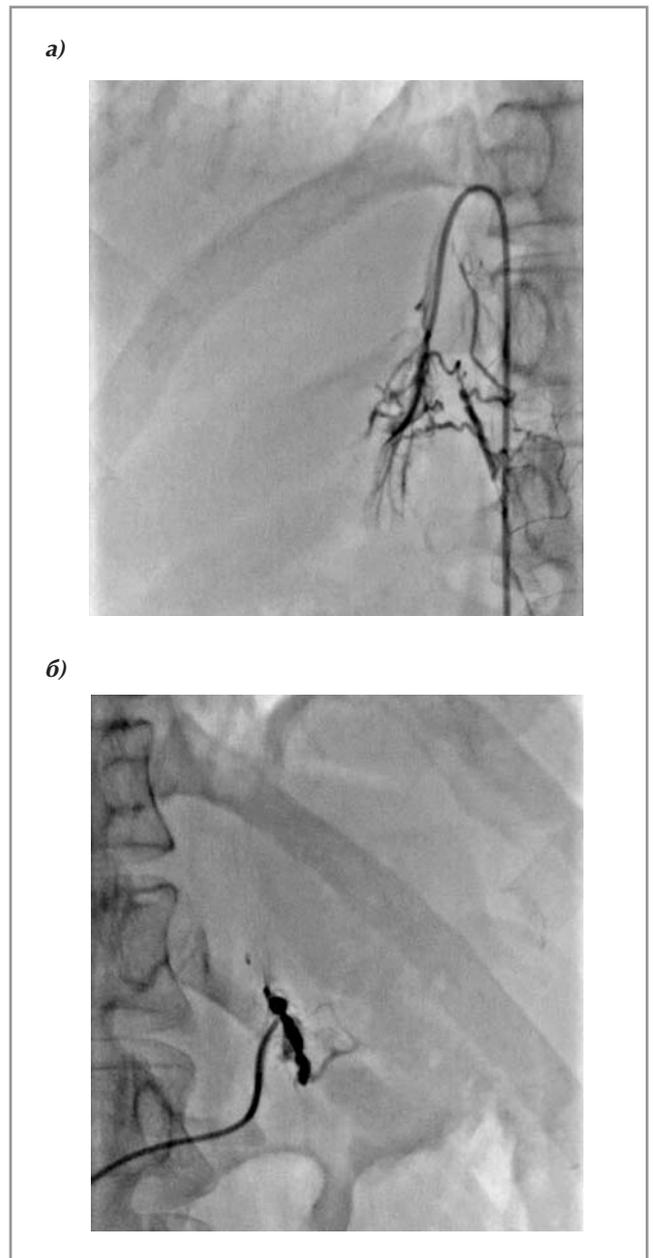


Рис. 2. Селективный забор крови из правой (а) и левой (б) надпочечниковых вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены часто связаны с анатомическими особенностями: небольшой длиной, впадением в НПВ под острым углом [19].

слева и турбулентный ток крови справа), нивелировано определением уровня альдостерона, корректированным по уровню кортизола – А/К).

2. КЛ рассчитан по формуле:

$$КЛ = \frac{А(д)/К(д)}{А(н)/К(н)},$$

где А – альдостерон, К – кортизол, д – доминантная сторона (с большим значением соотношения А/К), н – недоминантная сторона.

КЛ $\geq 2,0$ свидетельствует об односторонней гиперпродукции альдостерона, в то время как результат $< 2,0$ характерен для двусторонней секреции [13, 26].

3. Ввиду недостаточного подавления кортизола в ходе теста с дексаметазоном с целью исключения возможного искажения результатов исследования несимметричной гиперпродукцией кортизола дополнительно проведена оценка латерализации только по альдостерону: А(ЛНВ)/А(ПНВ).

Полученный в ходе проведенного ССВЗК коэффициент латерализации (А(ЛНВ)/К(ЛНВ))/(А(ПНВ)/К(ПНВ)), равный 5,91 ($> 2,0$), и отношение А(ЛНВ)/А(ПНВ), равное 3,9, свидетельствовали об односторонней гиперпродукции альдостерона левым надпочечником при наличии гормонально-неактивного образования правого надпочечника.

После проведения комплексного обследования окончательный клинический диагноз сформулирован следующим образом:

Основное заболевание. Код по МКБ-10 E26.0 – Первичный гиперальдостеронизм с доказанной гиперпродукцией альдостерона слева. Объемное образование правого надпочечника, гормонально-неактивное.

Осложнения основного заболевания. Симптоматическая артериальная гипертензия 2-й степени, 1-й стадии, риск 3 (высокий).

Сопутствующие заболевания. Бронхоэктатическая болезнь, хронический слизисто-гнойный бронхит вне обострения, перенесенная в ноябре 2016 г. левосторонняя очаговая пневмония. Киста правой почки.

Таким образом, в данном случае пациентке была показана левосторонняя адреналэктомия. Тем не менее, с учетом достижения оптимального контроля АД и нормокалиемии на фоне монотерапии АМКР в небольшой дозировке, а также предпочтения пациенткой медикаментозного лечения оперативному вмешательству, принято решение о консервативной тактике ведения. По результатам анализов крови на момент выписки отмечалась стабилизация уровня калия – 4,6 ммоль/л и креатинина – 88,3 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕР) – 56 мл/мин/1,73 м² на фоне снижения дозы спиронолактона до 50 мг в сутки. Рекомендовано продолжение терапии АМКР, контроль АД, электролитов и креатинина с расчетом СКФ для оценки адекватности подобранной дозы, наблюдение эндокринологом, нефрологом, пульмонологом.

Обсуждение

С учетом высокой распространенности ПГА и ассоциированных с ним рисков рекомендованные показания к диагностике заболевания среди пациентов с АГ не вызывают сомнения [13, 14]. В нашем случае у пациентки уже в 2012 г. зафиксирована АГ 3-й степени, что само по себе должно было явиться поводом для дообследования. В это же время выявлена гипокалиемия, ранее считавшаяся обязательным признаком ПГА, а в настоящее время являющаяся характерным, но не патогномичным явлением, развивающимся

в половине случаев АПА и в 17% случаев ИГА [35]. Тем не менее диагноз поставлен только спустя 4 года после манифестации клинической картины.

Диагностика ПГА – поэтапный процесс. Определение АРС является наиболее чувствительным методом, применяющимся в качестве скринингового теста [13, 36], но по причине недостаточной специфичности для верификации диагноза требуется проведение одного из 4 подтверждающих тестов. Ввиду относительно высокой точности и удобства выполнения тест с изотоническим раствором натрия хлорида в России представляется наиболее предпочтительным [28, 36]. В представленном клиническом случае применена упрощенная схема диагностики, так как пациентка полностью соответствовала критериям, сочетание которых позволяет доказать наличие ПГА без подтверждающего тестирования, и была направлена на следующий этап – ССВЗК, доказавший левостороннюю гиперпродукцию альдостерона, в противоположность результатам КТ. Случаи несовпадения результатов ССВЗК и визуализирующих исследований описаны в литературе и вполне объяснимы. Эффективность лучевой диагностики в определении латерализации особенно низка в случае наличия у пациента ранее считавшейся относительно редкой формы ПГА – односторонней надпочечниковой гиперплазии (ОНГ) [4, 5] или образований малых размеров. В исследовании J. Wu и соавт., в котором частота ОНГ составляла 9,7% (14 из 145 пациентов с ПГА), диагностическая точность выявления ОНГ по данным КТ не превышала 50% (7/14) [37]. Чувствительность КТ в отношении аденом малых размеров также ограничена. Описаны случаи подтвержденных ССВЗК и гистологическим исследованием после адреналэктомии АПА небольших размеров (3 и 6 мм), когда на дооперационном этапе по данным КТ получена картина неизмененных надпочечников без какой-либо опухоли [38]. Подводя итоги, в обширном систематическом обзоре, включавшем 959 пациентов из 38 исследований, КТ/МРТ-диагнозы не совпадали с результатами ССВЗК в 37,8% случаев [39].

Наш случай наглядно демонстрирует эффективность ССВЗК как метода, позволившего отвергнуть имевшие место до момента госпитализации доминирующие диагностические концепции о наличии у пациентки как альдостеромы правого надпочечника, так и двустороннего ИГА и уточнить нозологическую форму ПГА.

Проведение пациентке с ПГА ночного подавляющего теста с дексаметазоном также имело особое значение. Ряд последних исследований показал, что случаи ПГА нередко ассоциированы с автономной секрецией кортизола, т. е. с синдромом субклинического или манифестного гиперкортицизма. Так, в исследовании G. Piaditis и соавт. распространенность гиперкортицизма, ассоциированного с ПГА, составила 12,1% среди 83 обследованных пациентов с инциденталомиями [40]. Интересным фактом является то, что диаметр образований со смешанной секрецией альдостерона и кортизола несколько больше и составляет в среднем 26,2 мм, в то время как размер альдостером не превышает 15 мм [13, 41]. Наличие альдостерон- и кортизол-продуцирующей аденомы надпочечника у пациента с ПГА следует подозревать, при: 1) размере образования $> 2,5$ см; 2) отсутствии подавления кортизола на фоне малой пробы с дексаметазоном [42]. Особый интерес в диагностике такого рода опухолей, возможно, представляют и так называемые гибридные стероиды: 18-оксокортизол и 18-гидроксиоктизол, измерение которых также рассматривается в качестве перспективного метода дифференциальной диагностики АПА и ИГА, требующего даль-

нейшего изучения [43]. Работы в данном направлении проводятся также в нашем центре.

Избыточная продукция кортизола в надпочечниках может сделать недостоверными результаты ССВЗК при расчете КЛ по уровню кортизола (ложное снижение отношения А/К на стороне гиперпродукции кортизола, ложное повышение на контралатеральной стороне) [44]. В таких случаях для интерпретации результатов ССВЗК и определения латерализации некоторыми специалистами предлагается сравнительная оценка плазменной концентрации альдостерона как таковой без коррекции по уровню кортизола [45]. При этом для максимального достижения нивелирования разведения концентрации альдостерона венадпочечниковой кровью забор рекомендовано проводить непосредственно из надпочечниковых вен [45]. В качестве альтернативного метода также предложено определение КС и КЛ по уровню метанефрина [46]. В нашем случае у пациентки также имело место отсутствие подавления кортизола на фоне ночного подавляющего теста с дексаметазоном. С учетом небольших размеров образования правого надпочечника, сохранного ритма секреции АКТГ и кортизола при значениях в пределах референсных интервалов, наличие кортикостеромы сочтено маловероятным. Тем не менее, гипотетически предположив, что у пациентки Б. имелась относительная гиперсекреция кортизола, и используя для расчета показатели альдостерона без коррекции по уровню кортизола, мы получили тот же результат, так как забор крови проводился непосредственно из надпочечниковых вен, а концентрация альдостерона слева значимо превышала таковую справа и значение 14 000 пг/мл (38 840 пмоль/л), что является чувствительным критерием, подтверждающим латерализацию в подобных случаях [45]. Методика определения селективности катетеризации на основании уровня метанефрина плазмы в нашем центре пока на стадии внедрения.

Другим развивающимся перспективным методом диагностики ПГА является позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с использованием в качестве радиоиндикатора С-11-метомидата – ингибитора фермента 11-В-гидроксилазы, преимущественно накапливающегося в ткани альдостеромы. В ходе исследования Т. Burton и соавт. ПЭТ-КТ с С-11-метомидатом выполнено 39 пациентам с ПГА и 5 с гормонально-неактивной аденомой надпочечника, а чувствительность и специфичность метода сравнивались с ССВЗК в качестве «золотого стандарта» [47]. Результаты показали, что при отношении максимальных значений накопления радиофармпрепарата (SUV_{max} – standart uptake value) между надпочечниками 1,25:1 чувствительность метода в выявлении односторонней формы ПГА достигала 87%. Специфичность же равнялась 76% и возрас-

тала вплоть до 100% в случаях, когда SUV_{max} с большей стороны было >17 . Главным ограничением метода является малый период полураспада изотопа углерода-11 (^{11}C) составляющий около 20 мин, а значит возможность применения метода только вблизи центров, имеющих специальное оборудование (циклотрон) [47]. Опыт использования ^{11}C -метомидата и разработка альтернативных радиоиндикаторов с большим периодом полураспада, вероятно, приведет к расширению применения ПЭТ-КТ как точного, неинвазивного и экономически выгодного метода диагностики ПГА [48].

Заключение

Необычность нашего клинического наблюдения заключается в выявлении латерализации не со стороны определяемого по данным КТ образования, исходно принятого за альдостерому, а со стороны неизмененного надпочечника, что, вероятно, объясняется неразличимой при помощи визуализирующих исследований гиперплазией ткани или микроаденомой. В случае отсутствия дообследования, признания гиперпродукции альдостерона объемным образованием высоковероятной и ошибочного выполнения правосторонней адреналэктомии, пациентка подверглась бы необоснованному риску интра- и послеоперационных осложнений без достижения клинического эффекта в исходе хирургического лечения.

Рассмотренный клинический случай демонстрирует неоправданность выполнения хирургического лечения объемных образований надпочечников без уточнения их гормональной активности с помощью ССВЗК и свидетельствует о необходимости его проведения большинству пациентов с ПГА, планирующим операцию. В случае невозможности проведения ССВЗК или получения неинформативного результата при его неоднократном проведении рекомендована медикаментозная терапия. Следует подчеркнуть, что, как и в данном примере, после постановки диагноза тактику ведения следует разрабатывать совместно с кардиологом, хирургом и специалистами по сопутствующей патологии с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента.

Источник финансирования. Клинический случай представлен в рамках темы научно-исследовательской работы «Патогенетические основы формирования гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваний надпочечников», утвержденной государственным заданием на 2017–2019 гг.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Юкина М.Ю. и др. Первичный гиперальдостеронизм (современный алгоритм диагностики и лечения). В кн.: Трошина Е.А., ред. Сборник методических рекомендаций (в помощь практикующему врачу). Тверь: Триада, 2017. С. 95-124 [Molashenko NV, Platonova NM, Yukina MYu, et al. Primary hyperaldosteronism (modern diagnostic and treatment algorithm). In: Troshina E.A., editor. Collection of guidelines (to help the practitioner). Tver: Triada, 2017. P. 95-124 (In Russ.)].
2. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811-20. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.052
3. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Prevalence of Primary Aldosteronism among Unselected Hypertensive Patients: A Prospective Study Based on the Use of an Aldosterone/Renin Ratio above 25 as a Screening Test. *Hypertens Res*. 2007;30(2):111-7. doi: 10.1291/hypres.30.111
4. Chao C-T, Wu V-C, Kuo C-C, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: An updated review. *Ann Med*. 2013;45(4):375-83. doi: 10.3109/07853890.2013.785234
5. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al. Unilateral adrenal hyperplasia: A novel cause of surgically correctable primary hyperaldosteronism. *Surgery*. 2012;152(6):1248-55. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.042
6. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, et al. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an

- ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(1):149-59. doi: 10.1677/erc.1.00867
7. Abdelhamid S, Müller-Lobeck H, Pahl S, et al. Prevalence of adrenal and extra-adrenal Conn syndrome in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1996;156(11):1190-5. doi: 10.1001/archinte.1996.00440100086010
 8. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and Characteristics of Familial Hyperaldosteronism: The PATOGEN Study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension*. 2011;58(5):797-803. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175083
 9. Mulatero P, Tauber P, Zennaro M-C, et al. KCNJ5 Mutations in European Families With Nonglucocorticoid Remediable Familial Hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2012;59(2):235-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183996
 10. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117-23. doi: 10.1210/jc.2008-0594
 11. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
 12. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-Term Cardio- and Cerebrovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4826-33. doi: 10.1210/jc.2013-2805
 13. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
 14. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75-85 [Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Primary Hyperaldosteronism: Diagnosis and Treatment. A New Look at the Problem. According to the Materials of the Russian Association of Endocrinologists Clinical Guidelines for Primary Hyperaldosteronism Diagnosis and Treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75-85 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_19.4.75-85
 15. Эндокринная хирургия. Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2011. 352 с. (Серия «Практические руководства») [Dedov II, Kuznetsov NS, Mel'nichenko GA, editors. *Endocrine surgery*. Moscow: Litterra, 2011. 352 p. (In Russ.)].
 16. Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(4):3-9 [Molashenko NV, Troshina EA. Primary idiopathic hyperaldosteronism in clinical practice *Ožirenje i metabolizm*. 2012;9(4):3-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5122
 17. Семенов Д.Ю., Панкова П.А., Османов З.Х. и др. Сравнительная оценка различных объемов операций при опухолевых заболеваниях надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(2):34-43 [Semenov DYu, Pankova PA, Osmanov ZH, et al. Comparison of Adrenal Tumor Treatment Results by Different Volume of Surgical Interventions. *Endokrinnaya Khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2016;10(2):34-43 (In Russ.)]. doi: 10.14341/serg2016234-43
 18. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of Clinical Criteria, Computed Tomography Scan, and Adrenal Vein Sampling in Differential Diagnosis of Primary Aldosteronism Subtypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1366-71. doi: 10.1210/jc.2007-2055
 19. Ситкин И.И., Фадеев В.В., Бельцевич Д.Г. и др. Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма: роль и место сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(2):52-6 [Sitkin II, Fadeev VV, Bel'tsevich DG, et al. Differential Diagnostics of Primary Hyperaldosteronism: The Role and Significance of Comparative Selective Blood Sampling from Adrenal Veins. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2011;57(2):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201157252-56
 20. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al. Primary Hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg*. 2006;141(5):497. doi: 10.1001/archsurg.141.5.497
 21. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *Surgery*. 2004;136(6):1227-35. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.051
 22. Buffolo F, Monticone S, Williams TA, et al. Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Is Adrenal Vein Sampling Always Necessary? *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):848. doi: 10.3390/ijms18040848
 23. Lim V, Guo Q, Grant CS, et al. Accuracy of Adrenal Imaging and Adrenal Venous Sampling in Predicting Surgical Cure of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2712-9. doi: 10.1210/jc.2013-4146
 24. Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, et al. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(3):360-72. doi: 10.1515/cclm-2017-0217
 25. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, et al. A Clinical Prediction Score to Diagnose Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3530-7. doi: 10.1210/jc.2012-1917
 26. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism: Novelty and Significance. *Hypertension*. 2014;63(1):151-60. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.02097
 27. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125
 28. Reznik Y, Amar L, Tabarin A. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 3: Confirmatory testing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):202-7. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.007
 29. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally Discovered Adrenal Masses*. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-84. doi: 10.1210/edrv-16-4-460
 30. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, et al. Risk Factors Associated with a Low Glomerular Filtration Rate in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):869-75. doi: 10.1210/jc.2008-1851
 31. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term Renal Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism. *JAMA*. 2006;295(22):2638-45. doi: 10.1001/jama.295.22.2638
 32. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. и др. Патент на изобретение РФ №2444983/03.06.2010. Способ стандартизованной двухэтапной диагностики первичного гиперальдостеронизма у пациентов с сочетанным наличием объемного образования надпочечника и артериальной гипертензии. Доступно по ссылке: <http://www.findpatent.ru/patent/244/2444983.html> Ссылка активна на 13.06.18 [Dedov II, Bel'tsevich DG, Molashenko NV, et al. RF patent RUS №2444983 03.06.2010. A method for a standardized two-stage diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with the combined presence of volumetric formation of the adrenal gland and arterial hypertension. Available from: <http://www.findpatent.ru/patent/244/2444983.html> Link active at 13.06.18 (In Russ.)].
 33. Palumbo A, Borge M, Molvar C. Adrenal vein sampling: a simple method to increase the technical success rate. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(2):S141-S142. doi: 10.1016/j.jvir.2014.12.380
 34. 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):1606-14. doi: 10.1210/jc.2011-2830
 35. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059
 36. Рогаль Е.Ю., Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В. и др. Диагностика первичного гиперальдостеронизма. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(2):47-52 [Rogal' EYu, Bel'tsevich DG, Fadeev VV, et al. Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2010;56(2):47-52 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201056247-52
 37. Wu J, Tang Z, Zhang W, et al. [Clinical characteristics and surgery outcomes of unilateral nodular adrenal hyperplasia in primary aldosteronism: study of 145 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86(46):3302-5. PMID: 17313818
 38. Fujiwara M, Murao K, Imachi H, et al. Misdiagnosis of Two Cases of Primary Aldosteronism Owing to Failure of Computed Tomography to Detect Adrenal Microadenoma. *Am J Med Sci*. 2010;340(4):335-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e95587

39. 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):329-37. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007
40. Piaditis GP, Kaltsas GA, Androulakis II, et al. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2009;71(6):772-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03551.x
41. Allan CA, Kaltsas G, Perry L, et al. Concurrent secretion of aldosterone and cortisol from an adrenal adenoma – value of MRI in diagnosis. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2000;53(6):749-53. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.01022.x
42. Späth M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):447-55. doi: 10.1530/EJE-10-1070
43. Lenders JWM, Williams TA, Reincke M, Gomez-Sanchez CE. Diagnosis of endocrine disease: 18-Oxocortisol and 18-hydroxycortisol: is there clinical utility of these steroids? *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):R1-R9. doi: 10.1530/EJE-17-0563
44. Goupil R, Wolley M, Ahmed AH, et al. Does concomitant autonomous adrenal cortisol overproduction have the potential to confound the interpretation of adrenal venous sampling in primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxford).* 2015;83(4):456-61. doi: 10.1111/cen.12750
45. Kishino M, Yoshimoto T, Nakadate M, et al. Optimization of left adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Coping with asymmetrical cortisol secretion. *Endocr J.* 2017;64(3):347-55. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0433
46. 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 Diabet Metab Case Rep.* 2015;2015:150075. doi: 10.1530/EDM-15-0075
47. 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):100-9. doi: 10.1210/jc.2011-1537
48. Abe T, Naruse M, Young WF, et al. A Novel CYP11B2-Specific Imaging Agent for Detection of Unilateral Subtypes of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1008-15. doi: 10.1210/jc.2015-3431

Поступила 15.07.2018