

Распространенность первичного гиперальдостеронизма у больных неконтролируемой артериальной гипертензией и у пациентов со случайно выявленными инциденталомами надпочечников: данные специализированного антигипертензивного центра

Н.Г. Авдонина, Н.Э. Звартау, И.В. Емельянов, Е.Ю. Васильева,
О.А. Хохунов, С.А. Полехин, Е.Н. Гринёва, А.О. Конради

Федеральное бюджетное государственное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Авдонина Н.Г. — научный сотрудник научно-исследовательского отдела (НИО) артериальной гипертензии, научно-исследовательская лаборатория (НИЛ) патогенеза и терапии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО артериальной гипертензий, НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО артериальной гипертензии, НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Васильева Е.Ю. — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Хохунов О.А. — научный сотрудник НИО эндокринной хирургии Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Полехин С.А. — врач-интерн ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Гринёва Е.Н. — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИО артериальной гипертензии, Институт сердца сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7 (812) 702-37-56. E-mail: avdonina@almazovcentre.ru (Авдонина Наталья Георгиевна).

Резюме

Цель исследования — определить распространенность первичного гиперальдостеронизма (ПГА) в рамках рутинной практики — среди больных, обратившихся в специализированный антигипертензивный центр в связи с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) или со случайно выявленными образованиями надпочечников. **Материалы и методы.** В анализ были включены 314 больных неконтролируемой АГ различной степени и 195 пациентов с инциденталомами, которым выполнялось определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС), гормональное обследование, исключение других форм АГ. **Результаты.** Диагноз ПГА был подтвержден у 27 пациентов (8,6 % из всех обследованных больных АГ) с неконтролируемой АГ и у 17 % пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников. У всех из них одновременно с увеличением АРС определялось и повышение уровня альдостерона, и все они относились к группе высокого риска наличия ПГА. **Выводы.** Распространенность ПГА составляет 8,6 % среди пациентов с неконтролируемой АГ и 17 % у лиц с инциденталомами. При диагностике необходимо учитывать не только увеличение АРС, но и сочетание АРС с повышенным уровнем альдостерона.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, инциденталома, неконтролируемая артериальная гипертензия, альдостерон-рениновое соотношение.

The prevalence of primary aldosteronism in patients with uncontrolled hypertension and in patients with previously detected adrenal incidentaloma: the database of antihypertensive specialized center

N.G. Avdonina, N.E. Zvartau, I.V. Emelianov, E.Yu. Vasilieva,
O.A. Khokhunov, S.A. Polekhin, E.N. Grineva, A.O. Konradi
Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel./fax: +7 (812) 702-37-56. E-mail: avdonina@almazovcentre.ru. (Natalia G. Avdonina, MD, the Researcher at the Department for Hypertension at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Objective. To determine the prevalence of primary aldosteronism (PA) through routine practice — among patients visiting a specialized antihypertensive center due to uncontrolled hypertension or with adrenal incidentalomas. **Design and methods.** We included 314 patents with uncontrolled hypertension and 195 patients with incidentalomas. Aldosterone-renin ratio (ARR), hormonal tests and examination for exclusion of symptomatic hypertension were performed in all subjects. **Results.** PA diagnosis was confirmed in 27 patients with uncontrolled hypertension (8,6 % hypertensive patients) and in 17 % patients with adrenal incidentalomas. ARR increase as well as elevated aldosterone level were found in all subjects, and all of them had high PA risk. **Conclusions.** The prevalence of PA is 8,6 % patients with uncontrolled hypertension and 17 % patients with adrenal incidentalomas. ARR increase along with aldosterone level elevation should be considered at patient evaluation.

Key words: primary aldosteronism, adrenal incidentaloma, uncontrolled hypertension, aldosterone-renin ratio.

Статья поступила в редакцию: 15.09.13. и принята к печати: 02.12.13.

Введение

В последние годы все большее внимание уделяется вопросу выявления первичного альдостеронизма среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Одной из причин такого интереса являются полученные за последние десять лет данные, которые заставили нас совершенно по-новому взглянуть на такое заболевание, как первичный гиперальдостеронизм (ПГА). С одной стороны, наши представления о данной патологии не изменились: заболевание характеризуется автономной гиперпродукцией минералокортикоидного гормона альдостерона вследствие наличия аденомы или односторонней/двусторонней гиперплазии надпочечников, сопровождается повышением концентрации альдостерона в циркулирующей крови, что приводит к увеличению выведения калия, гипернатриемии, метаболическому алкалозу и АГ [1]. С другой стороны, оказалось, что первоначальные предположения Джерома Конна были совершенно верными и распространенность ПГА намного больше 1–2 %, как мы считали в последние несколько десятилетий. Более того, ряд авторов предполагает, что в XXI веке мы столкнемся с настоящей эпидемией ПГА, и доля пациентов с ПГА среди больных АГ будет только возрастать [2].

Общая распространенность ПГА среди больных АГ до сих пор остается неизвестной. Наиболее репрезентативные данные предоставило исследование PARY, в котором было показано, что среди лиц с впервые выявленной АГ 11,2 % случаев составляет ПГА. В целом чем выше уровень артериального давления (АД), тем больше вероятность ПГА. При АГ 1-й степени доля больных ПГА составляет не более 2 %, при 3-й степени — до 13 % [3]. Однако в последние годы показано, что даже среди лиц с предгипертензией частота ПГА может быть достаточно высока [4]. Таким образом, проведение скрининга в подгруппах больных АГ с наибольшей частотой выявления ПГА позволяет уменьшить количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов и избежать избыточных финансовых затрат. С другой стороны, расширенный скрининг пациентов с АГ позволит выявить всех пациентов с ПГА и предоставит им возможность проведения соответствующего лечения. Важность данной тактики подтверждается данными некоторых исследований, свидетельствующих, что у 9 % больных ПГА, направленных на адреналэктомию, АГ соответствовала только 1-й степени, то есть они не относились к группам высокого риска ПГА. Кроме этого, важным

аспектом современного понимания ПГА является то, что классическая лабораторная и клиническая картина, в частности факт снижения уровня калия, встречается гораздо реже, чем предполагалось ранее. По результатам последних исследований было показано, что гипокалиемия выявляется лишь у небольшого количества больных ПГА (9–37 %) [5]. Уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л выявляется у половины пациентов с аденомой надпочечника и у 17 % лиц с идиопатической гиперплазией [6]. Таким образом, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью [5–7].

В то же время ранняя диагностика ПГА определяет успешность дальнейшего лечения. Избыточная продукция альдостерона ассоциирована с развитием и прогрессированием АГ, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, инсультами. В исследовании Framingham Offspring Study более высокий уровень альдостерона был ассоциирован с увеличением уровня АД или риска развития АГ через четыре года наблюдения за 1688 пациентами с исходно нормальным уровнем АД (средний возраст — 55 лет, 58 % женщин) [8]. Помимо влияния на уровень АД, у больных ПГА отмечалось значительно более выраженное по сравнению с больными эссенциальной АГ увеличение толщины комплекса «интима-медиа», скорости распространения пульсовой волны (то есть жесткости сосудистой стенки), частоты эндотелиальной дисфункции [9, 10], гипертрофии левого желудочка, в том числе с диастолической дисфункцией [11], и микроальбуминурии [12]. Несомненно, более выраженные органические поражения приводят к большему риску сердечно-сосудистых событий по сравнению с сопоставимыми по возрасту, полу и уровню АД больными эссенциальной АГ [13, 14]. Было показано, что наличие ПГА повышает риск сердечно-сосудистых осложнений в 4,2 раза, инфаркта миокарда в 6,5 раза и фибрилляции предсердий в 12,1 раза вне зависимости от уровня АД или от подтипа ПГА (аденома или гиперплазия надпочечников) [13].

Так как данные по распространенности ПГА у больных АГ в Российской Федерации практически не встречаются, крайне актуальным представляется определение того, является ли высокая распространенность ПГА общемировой тенденцией, или ограничивается отдельными популяциями. Кроме этого, крайне важным представляется выработка оптимального алгоритма диагностики ПГА, в том числе среди пациентов с АГ. В связи со всем вышесказанным было спланировано и начато наше исследование по выявляемости ПГА среди пациентов, обратившихся в центр по обследованию и лечению

АГ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова).

Материалы и методы

В анализ были включены 314 пациентов, впервые обратившихся в центр по обследованию и лечению артериальных гипертензий ФМИЦ им. В.А. Алмазова по поводу наличия у них неконтролируемой АГ различной степени, среди них обследовано 161 (51,3 %) мужчина и 153 (48,7 %) женщины. Средний возраст пациентов составил $45,6 \pm 16,6$ года, возраст мужчин — $40,2 \pm 16,2$ года, женщин — $51,3 \pm 15,1$ года. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Одновременно была проанализирована группа пациентов с АГ, у которых случайным образом выявлено образование надпочечников (инциденталомы). Данная группа включала 195 пациентов, из них 52 (26,7 %) мужчины и 146 (73,3 %) женщин. Распределение по возрастным группам пациентов представлено в таблице 2.

Всем пациентам проводились повторные измерения АД при врачебном осмотре, суточное мониторирование АД (СМАД) прибором SpaceLabs 90207 (США) по общепринятой стандартной методике, скрининговое обследование, в которое были включены рутинные исследования крови, исследования уровня кортизола в сыворотке методом электрохемилюминесцентного анализа, альдостерона в сыворотке методом твердофазного иммуноферментного анализа (40–310 пг/мл), количественное определение активного ренина в плазме крови человека методом твердофазного иммуносорбентного анализа (4,4–46,1 пг/мл) с дальнейшим расчетом альдостерон-ренинового соотношения (АРС) (0,68–28,06) с предварительной отменой препаратов, влияющих на уровень альдостерона (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II), в течение 4 недель, если пациенты их принимали до начала обследования, определение суточной экскреции метанефринов с мочой фотометрическим методом (набор для определения метанефринов BioSystems, Испания). При определении повышенного АРС проводилась подтверждающая проба с солевой нагрузкой. Для исключения вазоренального генеза АГ выполнялось ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов почек. Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) диагностировался на основании Берлинского опросника и подтверждался проведением полисомнографического исследования (аппаратно-программный комплекс Embla, Natus, США).

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (n = 314)**

Показатель	Значение
Возраст, годы	45,6 ± 16,6
ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 18,4
Окружность талии, см	
мужчины	107,1 ± 11
женщины	84,6 ± 13,3
Глюкоза, ммоль/л	6,5 ± 2,2
САД, измеренное «офисным» способом, мм рт. ст.	156,2 ± 18,6
ДАД, измеренное «офисным» способом, мм рт. ст.	93,1 ± 13,6
Длительность АГ, годы	9 ± 7,2
Показатели суточного мониторинга артериального давления	
САД, среднесуточное, мм рт. ст.	132,2 ± 16,2
ДАД, среднесуточное, мм рт. ст.	82,7 ± 9,9
САД, среднедневное, мм рт. ст.	138,8 ± 14,5
ДАД, среднедневное, мм рт. ст.	82,7 ± 9,6
САД, средноночное, мм рт. ст.	128,8 ± 12,0
ДАД, средноночное, мм рт. ст.	79,7 ± 12,7
Индекс ночного снижения САД, %	5,4 ± 8,1
Индекс ночного снижения ДАД, %	8,2 ± 7,7
Индекс «нагрузки» САД за сутки, %	45,1 ± 28,8
Индекс «нагрузки» ДАД за сутки, %	36,6 ± 16,1

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ**

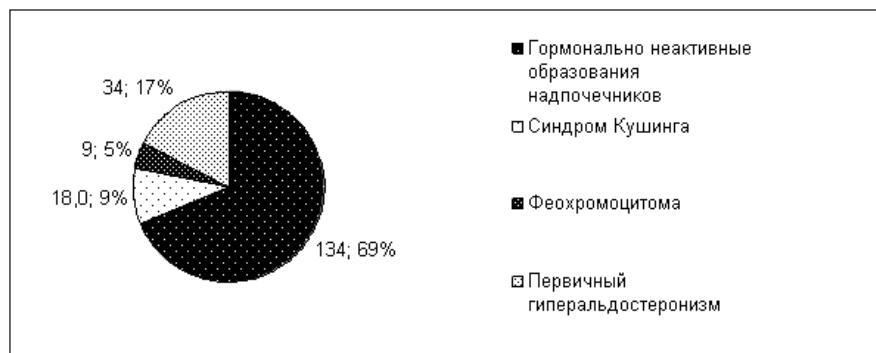
Больные, n (%)		Возраст		
		20–40 лет	41–60 лет	старше 60 лет
мужчины	52 (26,7)	9 (17,3)	25 (48)	18 (34,7)
женщины	146 (73,3)	15 (9,6)	65 (44,5)	63 (43,4)
всего	195 (100)	24 (11,8)	90 (42,6)	81 (42,6)

Статистический анализ данных проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 20.Ru. С учетом нормального распределения показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее, σ — стандартное отклонение) для количественных переменных и в виде n (%) для качественных переменных. Применялись методы описательной статистики, при сравнении показателей использовали параметрический t -критерий. Для оценки взаимосвязей между показателями применен корреляционный анализ Пирсона. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При анализе группы с неконтролируемой АГ у 131 (42 %) пациента была выявлена АГ 1-й степени, у 67 (21 %) пациентов — АГ 2-й степени, у 66 (21 %) — АГ 3-й степени, у 50 (16 %) АГ носила резистентный к терапии характер. У 44 (14 %) пациентов по результатам исследований было выявлено наличие симптоматической АГ различного генеза. Повышенный уровень альдостерона плазмы среди 270 пациентов с исключенными другими причинами повышения уровня АД был выявлен у 129 (48 %) пациентов, а АРС было повышено в 52,2 % случаев (141 пациент), что

Рисунок 1. Распределение видов инциденталом



среди всех обследованных больных АГ составило 44,9 %. Интересно, что повышение уровня АД у пациентов с увеличением АРС в 40,4 % случаев соответствовало АГ 1-й степени (57 пациентов, 40,4 %), то есть наблюдалось в группе с низким риском наличия ПГА. В остальных случаях повышение АРС определялось в основном у больных высокого риска наличия ПГА: у 29 больных СОАС (20,6 %), у 40 пациентов с резистентностью к антигипертензивной терапии (28,4 %) и у 15 (10,6 %) пациентов с АГ 2–3-й степени.

При анализе в группе пациентов с повышенным АРС (n = 141) одновременное увеличение уровня альдостерона наблюдалось у 90 (63,8 %) пациентов, у 51 (36,2 %) — уровень альдостерона был в пределах нормальных значений, и АРС было повышено преимущественно за счет низкой концентрации ренина. В основном это были лица с АГ 1-й степени и старших возрастных групп.

Среди пациентов с нормальным АРС (n = 129) также отмечалось повышение уровня альдостерона у 39 пациентов (30,0 %), из них было 10 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (25,6 %), 10 пациентов с резистентностью к антигипертензивной терапии (25,6 %), 8 пациентов с АГ 1-й степени (20,5 %) и 11 пациентов с АГ 2–3-й степени (28,2 %).

Группы с нормальным АРС и повышенным АРС не различались по возрасту (p = 0,05), уровню альдостерона (p > 0,05) и ренина (p > 0,05). Значение АРС коррелировало с возрастом (r = 0,158; p = 0,01) и уровнем альдостерона (r = 0,47; p = 0,01) и отрицательно коррелировало с уровнем ренина (r = -0,79; p = 0,01). При этом уровень ренина плазмы отрицательно коррелировал с возрастом (r = -0,246; p = 0,01) и слабо коррелировал с уровнем альдостерона (r = 0,12; p = 0,05).

Среди пациентов с повышенным АРС диагноз ПГА был подтвержден у 27 пациентов (8,6 % из всех обследованных больных АГ, 19,2 % среди пациентов с повышенным АРС), у всех пациентов

одновременно с увеличением АРС определялось и повышение уровня альдостерона, и все они относились к группе высокого риска наличия ПГА (СОАС, АГ 2–3-й степени).

По результатам обследования пациентов с инциденталомиями у 134 (58,8 %) пациентов образования были гормонально неактивны, у 18 (9,2 %) больных был выявлен синдром Кушинга, у 9 (4,6 %) больных — феохромоцитома, 34 больным (17,6 %) был установлен диагноз ПГА (рис. 1).

Большая часть пациентов исследуемой группы имели факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений или уже перенесенные события: у 30 пациентов (15,4 %) был диагностирован сахарный диабет, у 69 пациентов (35,5 %) отмечалось ожирение, у 47 пациентов (24,1 %) диагностирована ишемическая болезнь сердца (часть из них перенесла острый инфаркт миокарда), а у 17 пациентов (8,7 %) — острое нарушение мозгового кровообращения.

При анализе подгруппы пациентов с ПГА у всех пациентов отмечалось значимое снижение концентрации активного ренина по сравнению с группой пациентов без ПГА (1,2 ± 0,23 против 24,14 ± 4,7 пг/мл, p < 0,05) и повышение уровня альдостерона сыворотки (526,5 ± 55,5 против 265 ± 17,4 пг/мл, p < 0,001). Среднее АРС составило 492 ± 71 и было существенно выше по сравнению с группой пациентов с инциденталомиями без ПГА (p < 0,001). Проба с водной нагрузкой была выполнена 25 из 34 больных, так как в девяти случаях тест не был выполнен вследствие неудовлетворительного контроля АГ. В этих случаях диагноз ПГА был сформулирован на основании высокого АРС и наличия спонтанной гипокалиемии.

Пациенты с наличием ПГА не отличались от группы пациентов с инциденталомиями без ПГА по возрасту, полу, продолжительности АГ, среднему уровню АД. Среднее систолическое АД у пациентов с ПГА составило 191 ± 5 мм рт. ст., диастолическое АД — 108 ± 3 мм рт. ст. При этом необходимо от-

метить, что в группе пациентов с ПГА гипокалиемия была выявлена в 20,6 % случаев, и в целом в подгруппе отмечалось значимое снижение уровня калия плазмы по сравнению с группой пациентов без ПГА ($3,93 \pm 0,12$ против $4,39 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Ранняя диагностика ПГА является важным элементом в обследовании пациентов с АГ. Своевременно выявленный ПГА позволяет не только проводить адекватное, в том числе и оперативное лечение, часто приводящее к нормализации АД [15], но и предотвратить развитие связанных с гиперальдостеронизмом осложнений. Полученные нами данные показали, что ПГА был выявлен у 8,6 % больных среди популяции с АГ, в 19,2 % случаев повышенного АРС и у 17 % пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников. При этом у всех пациентов с ПГА повышение АРС сочеталось с повышением концентрации альдостерона в сыворотке. Все пациенты с подтвержденным с помощью теста с солевой нагрузкой ПГА относились к группе высокого риска наличия ПГА (АГ 2–3-й степени, СОАС). Особое внимание следует уделить группе пациентов с мягкой и умеренной АГ с повышенным уровнем альдостерона. Повышение уровня альдостерона сыворотки независимо от традиционного пути регуляции может быть обусловлено наличием избыточной массы тела. Однако с учетом полученных в последние годы данных о независимом влиянии альдостерона на развитие дисфункции эндотелия, возникновение оксидативного стресса, воспаления и фиброза, в том числе фиброза сердца и сосудов [16], данные пациенты требуют более агрессивной тактики лечения с целью максимального контроля АД и тщательного наблюдения, несмотря на отсутствие доказанного ПГА. С другой стороны, повышение АРС у пациентов с мягкой и умеренной АГ часто происходило не за счет повышения уровня альдостерона, а в связи со снижением концентрации активного ренина плазмы, что имело связь с возрастом, наличием ожирения. Данный эффект, по данным литературы, может быть обусловлен подавляющим эффектом натрийуретического гормона, склеротическими изменениями в паренхиме почек, развивающимися с возрастом [17, 18], а также влиянием на активность ренина плазмы приема таких препаратов, как бета-блокаторы, доля которых увеличивается с возрастом.

Выводы

Таким образом, наше исследование показало большую распространенность ПГА, чем принято было считать ранее, как среди пациентов с АГ, так и с инциденталомиями, что может являться основанием для дальнейших исследований. При этом было установлено, что для наиболее эффективного выявления ПГА необходимо оценивать не только АРС как таковое, но и сочетание АРС с повышенным уровнем альдостерона сыворотки.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 9. — P. 3266–3281.
2. Calhoun D.A. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Pro) // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50, № 3. — P. 447–453.
3. Mosso L., Carvajal C., Conzalea A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 2. — P. 161–165.
4. Ito Y., Takeda R., Karashima S., Yamamoto Y., Yoneda T., Takeda Y. Prevalence of primary aldosteronism among prehypertensive and stage 1 hypertensive subjects // *Hypertens. Res.* — 2011. — Vol. 34, № 1. — P. 98–102.
5. Schwartz G., Turner S. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, № 2. — P. 386–394.
6. Rossi G., Seccia T., Pessina A. et al. Primary aldosteronism — part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling // *J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 21, № 4. — P. 447–454.
7. Sukor N., Kogovsek C., Gordon R., Robson D., Stowasser M. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 3. — P. 1360–1364.
8. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive person // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 1. — P. 33–41.
9. Bernini G., Galetta F., Franzoni F. et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 12. — P. 2399–2405.
10. Tsuchiya K., Yoshimoto T., Hirata Y. Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure // *Endocr. J.* — 2009. — Vol. 56, № 4. — P. 553–559.
11. Tsioufis C., Tsiachris D., Dimitriadis K. et al. Myocardial and aortic stiffening in the early course of primary aldosteronism // *Clin. Cardiol.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 431–436.
12. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 48, № 2. — P. 232–238.
13. Milliez P., Girerd X., Plouin P. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary

aldosteronism // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45, № 8. — P. 1243–1248.

14. Stowasser M., Sharman J., Leano R. et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 9. — P. 5070–5076.

15. Емельянов И.В., Цой У.С., Кравчук Е.Н. и др. Нормализация артериального давления у больной с резистентной артериальной гипертензией после удаления альдостеромы // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 285–287. / Emelyanov I.V., Tsoy U.A., Kravchuk E.N. et al. Normalization of blood pressure following surgical removal of aldosteroma // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 285–287 [Russian].

16. Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С., Емельянов И.В., Свиричев Ю.В. **Первичный альдостеронизм и резистентная артериальная гипертензия** // Артериальная гипертензия. — 2012. — Т. 18, № 6. — С. 514–521. / Zvartau N.E., Korostovtseva L.S., Emelyanov I.V., Sviryaev Yu.V. Primary aldosteronism and resistant arterial hypertension // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2012. — Vol. 18, № 6. — P. 514–521 [Russian].

17. Weidmann P., Steffen F., Beretta-Piccoli C. et al. Correlations between blood pressure, body sodium/blood volume state and plasma renin in patients with terminal kidney insufficiency // Schweiz Med. Wochenschr. — 1975. — Vol. 105, № 51. — P. 1779–1780. [German].

18. Beretta-Piccoli C., Weidmann P., De Châtel R., Reubi F. Hypertension associated with early stage kidney disease. Complementary roles of circulating renin, the body sodium/volume state and duration of hypertension // Am. J. Med. — 1976. — Vol. 61, № 5. — P. 739–747.