

Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников

Н.С. Кузнецов¹, Д.Г. Бельцевич¹, В.Э. Ванушко¹, Т.В. Солдатова¹, О.В. Ремизов¹, Л.Е. Кац¹, М.А. Лысенко²

¹ ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

² ГКБ №52, Москва

Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Бельцевич Д.Г. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Ванушко В.Э. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Солдатова Т.В. – заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Ремизов О.В. – доктор мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Кац Л.Е. – канд. мед. наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Лысенко М.А. – канд. мед. наук, главный врач ГКБ № 52 Москвы.

Введение

Инциденталомы в широком медицинском понимании являются опухолью какого-либо органа, выявленной при радиологическом обследовании случайно (не по поводу болезни данного органа).

Со временем обрисовались основные неспецифические черты инциденталом:

- при широком использовании топических методов визуализации инциденталомы обнаруживаются в большом количестве;
- в подавляющем большинстве случаев не имеют реального клинического значения (доброкачественные, гормонально-неактивные, небольшого размера и т.д.);
- отсутствуют методологии и эффективные алгоритмы обследования;
- выполняется необоснованно большое число диагностических манипуляций;
- ошибочные лечебные решения (в том числе нецелесообразные оперативные вмешательства);
- значительное количество необоснованных операций приводит к снижению качества жизни большого числа больных;
- в результате применения “обновленных” лечебных стратегий отсутствует улучшение онкологических показателей и качества жизни;
- значительные финансовые потери.

Опухоль надпочечника, выявленная при радиологическом обследовании не по поводу надпочечниковой патологии, не ограничена никакими функциональными рамками, строгими критериями тканевой принадлежности и т.д. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно производящим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественной, так и доброкачественной.

В дифференциальный диагноз при инциденталоме надпочечника попадают следующие морфологические варианты заболеваний:

- аденокортикальные опухоли:
 - рак,
 - аденома,
 - врожденная надпочечниковая гиперплазия (врожденная дисфункция коры надпочечников);
- опухоли мозгового слоя:
 - феохромоцитомы,
 - нейробластомы;
- внеорганные (неспецифичные для надпочечника) опухоли:
 - миелиолипома,
 - гамартома,
 - шваннома,



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, e-mail: beltsevich@rambler.ru

- лимфома (лимфосаркома),
- липома, тератома,
- метастатическая карцинома,
- гемангиома;
- инфекции:
 - абсцесс,
 - инфильтрат,
 - гранулема различной этиологии;
- кисты;
- псевдонадпочечниковые опухоли: образования почек, поджелудочной железы, селезенки, аневризмы сосудов.

Эпидемиология

При обобщении сводной аутопсийной статистики (по результатам 25 исследований, общее количество – более 87 тыс. вскрытий) распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет от 1 до 32%, в среднем 6% [1–4]. Однако по общеизвестным причинам данные аутопсий не являются вполне репрезентативной выборкой популяции (не все умершие подвергаются вскрытию, преобладание лиц пожилого возраста, неучтенные данные об удаленных опухолях и т.д.).

Казалось бы, данные топических исследований позволяют более точно оценить встречаемость инциденталом и отражают распространенность этих новообразований в различных возрастных группах. По данным компьютерной томографии (КТ), “случайные” образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов [5, 6]. При разделении больных на различные возрастные категории установлено, что в возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0,2% обследованных. Если

сравнить с группой пациентов старше 70 лет – частота возрастает до 7%! Тем не менее применение КТ в качестве рандомизирующего критерия также сомнительно, анализируется достаточно ограниченная выборка. Таким образом, эпидемиологические показатели инциденталом надпочечника остаются в достаточной степени предположительными.

Большинство опухолей клинически не имеют гормональной активности, наиболее часто встречается аденома коры надпочечника. По частоте выявления наибольшего внимания клиницистов достойны кортизол- и альдостеронпродуцирующие аденомы, феохромоцитома, аденокортикальный рак (АКР) и метастаз в надпочечник рака иной локализации (метастатическая карцинома).

С эпидемиологической точки зрения наиболее интересным является не столько распространенность опухолей надпочечника, сколько статистическая вероятность различных нозологических форм в рамках инциденталом. Оценка вероятности важна с точки зрения наиболее актуальных проблем: злокачественного потенциала и гормональной активности опухолей.

В табл. 1, приведены результаты межклинических исследований по распространенности различных нозологических форм. Обзоры включают в себя работы, начатые не ранее 1980 г. Требования к дизайну исследований опираются на качество гормонального обследования, верификацию диагноза – гистологически или при достаточном периоде наблюдения.

По результатам обзоров [3, 7, 8] прогнозируемая распространенность АКР при истинной надпочечниковой инциденталоме

Таблица 1. Распространенность различных нозологий при инциденталоме

Межклиническое исследование	Число исследований	Среднее число больных в исследовании	Встречаемость нозологии, %				
			АКР	метастаз	субклинический гиперкортицизм	феохромоцитома	альдостерома
Mansmann G. et al., 2004	33	38	4,7	–	5–47	5,0	1,6–3,8
Barzon L. et al., 2003	26	64	4,4	2,1	7,9	5,6	1,2
Young W.F. Jr., 2007	13	59	4,7	2,5	5,3	5,1	1,0
Sawood T.J. et al., 2009	9	70	1,9	0,7	6,4	3,1	0,6

составляет 4,4–4,7%, при этом исследования, на которые опирались указанные обзоры, зачастую были одни и те же. В обзоре Т. Sawood и соавт. [9] использованы более современные работы, где четко выделены критерии АКР и метастазов. При таком подходе к отбору исследований распространенность АКР оценивается в 2,5 раза меньше – 1,9%. При аналогичном сравнении в отношении других нозологических форм в данном обзоре гораздо меньше предполагается распространенность метастазов рака иной локализации (0,7% против 2,1–2,5%), феохромоцитомы (3,1% против 5,1–5,6%), вдвое меньше встречаемость альдостеромы (0,6% против 1,1%). В то же время распространенность субклинического гиперкортицизма практически не отличается (6,4% против 6,6%).

Распространенность случайно выявленного двустороннего поражения надпочечников оценивается разными авторами от 13 до 25%, в среднем около 15%. Наиболее вероятные диагнозы при двусторонних инциденталомах – метастатическая болезнь, врожденная дисфункция коры надпочечников, двусторонние корковые аденомы.

Метастатическая карцинома выявляется у половины пациентов с инциденталомами, в анамнезе у которых рак иной локализации. Наиболее часто метастазируют в надпочечник опухоли легкого, почки, толстой кишки, молочных желез, пищевода, поджелудочной железы, печени и желудка. Надпочечниковые метастазы часто бывают двусторонними. Как правило, к моменту выявления метастатической карциномы надпочечника первичный очаг известен, обратная ситуация достаточно редка.

Таким образом, на долю гормонально-активных опухолей приходится не более 10% всех выявленных инциденталом надпочечника. Риск АКР при инциденталомах в самых пессимистических прогнозах оценивается не более 4%. До 10–15% приходится на опухоли из тканей, неспецифичных для структуры надпочечника (см. выше). Основное количество инциденталом представлено гормонально-неактивными доброкачественными опухолями коры надпочечников.

Диагностика

Диагностическая стратегия при инциденталоме надпочечника (-ков) определяется двумя основными задачами:

- доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;
- определить злокачественный потенциал опухоли.

Концепция **лабораторной диагностики** гормональной активности опухоли надпочечников состоит из 2 этапов: в качестве первичного исследования выбирается тест, обладающий наибольшей чувствительностью в отношении диагностируемого синдрома. Как правило, при высокой чувствительности первичного теста его специфичность достаточно низка, в связи с чем отмечается определенное число ложноположительных заключений. Если первичный высокочувствительный тест отрицает гормональную опухолевую активность, необходимости во втором этапе гормональных исследований нет. Таким образом, для выбора первичного теста важнее надежный отрицательный прогностический результат, чем высокая специфичность, в выявлении гормональной активности.

Если же первичный тест выявил гормональную активность или получены сомнительные результаты, необходимо подтверждение автономной опухолевой активности на втором диагностическом этапе с помощью высокоспецифичного теста, который позволяет уменьшить число ложноположительных результатов.

Подавляющее единство мнений отмечается в главном вопросе: дополнительные методы топической диагностики выполняются по строгим показаниям только после установления степени гормональной активности опухоли, так как наличие определенной гормональной активности либо доказанное ее отсутствие влияют на подходы к топической диагностике.

Синдром Кушинга. Гиперкортицизм (в зарубежной литературе: синдром Кушинга) – клинический синдром, который отражает длительное воздействие повышенного количества глюкокортикоидов на ткани. Ятрогенный синдром Кушинга (длительное назначение кортикостероидов) статистически гораз-

до более частая причина гиперкортицизма, чем эндогенная гиперпродукция глюкокортикоидов. По результатам европейских популяционных исследований заболеваемость эндогенным гиперкортицизмом составляет 2–3 случая на 1 млн жителей ежегодно [10, 11]. Повышенный уровень кортизола может быть вызван как высокими показателями ад- ренокортикотропного гормона (АКТГ) (гипо- физарного или производимого эктопирован- ной опухолью), так и АКТГ-независимой над- почечниковой гиперсекрецией кортизола.

При опухолях надпочечников, сопровож- дающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является си- туация истинной инциденталомы, когда об- разование выявлено случайно. При развер- нутой клинической картине гиперкортициз- ма с яркими физикальными симптомами, как правило, топические исследования прово- дятся целенаправленно. Проблема инциден- талом надпочечника и гиперкортицизма наи- более актуальна с точки зрения субклини- ческого варианта этого заболевания.

Клиническая картина манифестного ги- перкортицизма достаточно яркая, тем не ме- нее спектр симптомов разнообразен, в на- чальных стадиях болезни возможны диаг- ностические заблуждения. Часть симптомов гиперкортицизма уникальна, можно выде- лить наиболее специфичные: красно- фио- летовые кожные стрии, плетора, мышечная слабость, кожные кровоизлияния без оче- видной травмы, необъяснимый обычными причинами остеопороз [12, 13]. Однако часть симптомов гиперкортицизма имеет высокую распространенность в популяции: ожирение, депрессия, диабет, артериальная гипертензия (АГ), менструальные расстрой- ства, за счет неспецифичности именно этих признаков гиперкортицизма могут возник- нуть диагностические затруднения. Целесо- образно рассмотрение гиперкортицизма как возможной причины этих симптомов, так как отсутствие в спектре дифференциального диагноза синдрома Кушинга приводит к поздней диагностике этого тяжелого забо- левания.

Субклинический гиперкортицизм (в за- рубежной литературе: пре-Кушинг синдром) характеризуется автономным (АКТГ-незави-

симым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих специфичных клинических призна- ков гиперкортицизма. По данным ряда ис- следований [4, 14–17], несмотря на отсут- ствие типичных клинических проявлений у этих пациентов значительно чаще выявля- ются избыточная масса тела, АГ, сахарный диабет, репродуктивные расстройства и ос- теопороз. L. Barzon и соавт. [18], R. Libe и со- авт. [19] сообщают о развитии в течение пер- вых 4 лет наблюдения субклинического ги- перкортицизма у пациентов с инцидентало- мой надпочечников.

До начала гормонального обследования для исключения ятрогенного гиперкортициз- ма необходимо изучение получаемой паци- ентом медикаментозной терапии.

Тяжесть проявлений ятрогенного гипер- кортицизма зависит от дозы, путей введения и продолжительности назначения препарата, перекрестных взаимодействий с другими препаратами [20]. Перед проведением любо- го биохимического тестирования необходи- мо изучение анамнеза в отношении текущего или недавнего использования глюкокортико- идов независимо от способа применения (перорального, ректального, ингаляционно- го, инъекционного, местного). В частности, часто не учитывают кожные крема (включаю- щие отбеливающие агенты), травяные лекар- ства, “тоники”, внутрисуставные и невраль- ные инъекции. Мегестрол (медроксипрогес- терона ацетат) является синтетическим про- изводным прогестерона, у которого выраже- на глюкокортикоидная активность, и в высо- ких дозах препарат может вызвать ятроген- ный синдром Кушинга [21]. Несоблюдение рекомендаций приводит к неоправданным исследованиям, ложным выводам, отсут- ствию прагматического эффекта.

В качестве первичного исследования ре- комендовано использование одного из тес- тов, индивидуально удобных для конкрет- ного пациента [22]:

- свободный кортизол суточной мочи (СКМ, 2 измерения);
- ночной кортизол слюны (2 измерения);
- дексаметазоновый (1 мг) подавляющий ночной тест (ДПТ-1);
- дексаметазоновый (2 мг) подавляющий 48-часовой тест (ДПТ-2).

Если показанием к первичной диагностике эндогенного гиперкортицизма является наличие инциденталомы надпочечников, то большинство исследователей в качестве первичного теста рассматривают ДПТ-1.

У здоровых людей назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением АКТГ и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит [23]. Более высокие дозы (1,5 или 2 мг) не улучшают точность теста [24].

Для радиоиммунного анализа диагностическими точками считают подавление кортизола сыворотки от 3,6 до 7,2 мг/дл (100–200 нмоль/л) [25], наиболее широко используемое диагностическое значение – менее 5 мг/дл (<140 нмоль/л) [26]. Однако при таком уровне отсечения у части пациентов с болезнью Иценко–Кушинга отмечается подавление кортизола в ответ на прием 1 мг дексаметазона, ложноотрицательный ответ возможен у 15% таких пациентов [27, 28]. Чтобы увеличить чувствительность, диагностическая точка для подавления кортизола сыворотки крови была снижена до 1,8 мг/дл (50 нмоль/л), при этом чувствительность ДПТ-1 составила более 95% [29]. При использовании высокочувствительного уровня отсечения 1,8 мг/дл специфичность закономерно снижается до 80%, и, наоборот, специфичность увеличивается при менее чувствительном диагностическом уровне 5 мг/дл (140 нмоль/л) [2]. Так как на этапе первичной диагностики необходимо использование теста с высокой чувствительностью, рекомендовано использование более строгого диагностического порога в 1,8 мг/дл.

Необходимо учитывать, что лабораторные проявления гиперкортицизма возможны при отсутствии истинного синдрома Кушинга и являются следствием повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, физиологической реакции при определенных патологических состояниях: психиатрические состояния (депрессия, панические расстройства), некомпенсированный диабет, алкоголизм. В этих наблюдениях может отмечаться умеренно выра-

женный гиперкортицизм и результаты первичных диагностических тестов (ДПТ-1, ДПТ-2, СКМ) оказываются ложноположительными и не всегда позволяют отвергнуть синдром Кушинга [30].

В клинических рекомендациях, посвященных диагностике эндогенного гиперкортицизма, изданных в 2008 г. [22], для первичной диагностики синдрома Кушинга настоятельно **НЕ** рекомендуется использование:

- случайных точек кортизола или АКТГ плазмы;
- 17-кетостероидов мочи;
- методов топической диагностики (УЗИ, КТ, МРТ);
- тестов, разработанных для дифференциальной диагностики причин гиперкортицизма (большая дексаметазоновая проба и т.д.).

Для подтверждения автономной функции опухоли используется исследование АКТГ в плазме, определение суточной экскреции кортизола, вечернего кортизола в слюне.

Феохромоцитома составляет около 5–7% инциденталом. На современном этапе развития диагностических методов многие авторы отмечают, что не менее 50% феохромоцитом изначально были выявлены как инциденталомы, и только около половины этих наблюдений сопровождалась АГ. Несмотря на определенные успехи в интерпретации радиологической семиотики феохромоцитомы, лабораторные исследования в подтверждении диагноза являются основополагающими.

Представления о гормональных исследованиях при феохромоцитоме, просуществовавшие до конца XX века, в большей степени были основаны на эмпирическом опыте, чем на принципах доказательной медицины. В настоящий момент эти положения пересмотрены в свете новых технических достижений и изменения патогенетического понимания метаболизма катехоламинов [31]. Катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно, зависит от внутриопухолевого синхронного синтеза фермента катехо-

ламин-О-метилтрансферазы. Метилирование активных ингредиентов опухолевой продукции по времени не зависит от выброса катехоламинов в сосудистое русло.

Исследования, проведенные в соответствии с этой концепцией, показали, что фракционированное определение метанефринов (т.е. раздельное определение метанефрина и норметанефрина, по показаниям – метокситирамина) в моче или плазме обладает наибольшей диагностической чувствительностью по отношению к изначальному (т.е. истинно опухолевому) количеству катехоламинов [32–38].

Чувствительность метода определения метилированных производных катехоламинов в моче составляет 99%, специфичность – 91% [39]. Плазменные метилированные катехоламины имеют чувствительность почти 99%, а специфичность 85–89% [40].

В настоящий момент отсутствует единое мнение о предпочтительности мочевого или плазменного определения уровня фракционированных метанефринов. Метанефрины плазмы определяются, как правило, в свободной форме (как и при продукции опухоли), тогда как мочевые фракции представлены конъюгированными сульфатными формами в результате реакции с желудочно-кишечными ферментами. Таким образом, уровень экскреции метанефринов определяется после деконъюгации. Это является объяснением того, что в некоторых исследованиях отмечают диагностические преимущества плазменного измерения по сравнению с мочевой экскрецией [32, 38]. Тем не менее выявленные различия несущественны по сравнению с преимуществами любого метода определения фракционированных метанефринов по отношению к ранее используемым методам определения катехоламинов.

Референсные значения для плазменных и мочевых фракционированных метанефринов должны прежде всего гарантировать оптимальную диагностическую чувствительность, специфичность теста оценивается во вторую очередь. Это объясняется потенциальной опасностью последствий пропущенного диагноза.

Снижение специфичности значительно увеличивает число ложноположительных ре-

зультатов, в связи с этим принятие серьезных лечебных решений должно базироваться на степени превышения верхней границы референсных значений. Незначительное превышение верхней границы как плазменных, так и мочевых фракционированных метанефринов связано с незначительной вероятностью феохромоцитомы, в то время как четырехкратное превышение ассоциируется с почти 100% вероятностью опухоли [31].

При сомнительных результатах гормональных исследований для повышения специфичности теста и верификации диагноза феохромоцитомы применяют сцинтиграфию с ¹²³МИБГ, определение хромогранина А и/или тест с клонидином.

Альдостерон-продуцирующая аденома (альдостерома). Несмотря на то что одной из хорошо известных причин АГ являлся первичный гиперальдостеронизм (ПГА), оценка распространенности последнего варьировала от 0,05 до 2%, что отчасти было связано с отсутствием надежного скринингового теста, а также переоценкой гипокалиемии и стойкой АГ как основных диагностических критериев ПГА [41]. Однако с внедрением в клиническую практику в 1981 г. К. Niigamatsu [42] определения соотношения концентрации альдостерона (КА) и активности ренина плазмы (АРП) выявляемость ПГА значительно возросла. По современным представлениям, распространенность ПГА у больных с АГ составляет до 17% (более чем в 10 раз!) и до 30% при вторичных (симптоматических) АГ.

Тем не менее, несмотря на обновленные эпидемиологические взгляды на распространенность всех форм ПГА, эпидемиологические данные в отношении альдостерон-продуцирующей аденомы (как одной из форм ПГА) остались прежними, а относительная встречаемость в процентном отношении среди форм ПГА даже снизилась до 10–15% (ранее оценивалась около 40% [43]).

В настоящее время альдостерон-рениновое соотношение (АРС) является самым распространенным методом скрининга ПГА. Многочисленные работы подтверждают диагностическое превосходство АРС в сравнении с отдельно применяемыми методами определения уровня альдостерона или калия (у

обоих показателей низкая чувствительность), ренина (низкая специфичность) [42, 44, 45].

Одним из важнейших вопросов, который затрагивают большинство авторов, это показания к определению АРС: при отсутствии АГ метод обуславливает большое количество ложноположительных результатов, связанных с регуляторными колебаниями КА и АРП при физиологической коррекции жидкостного и водно-электролитного баланса. В связи с этим наличие у пациента АГ является обязательным условием при формировании показаний к обследованию на наличие ПГА. Даже при инциденталоме надпочечников при отсутствии АГ определение АРС не показано.

Тем не менее достоверность АРС как основного лабораторного теста в диагностике ПГА, даже ограниченного строгими рамками показаний, до сих пор остается дискуссионной.

Это связано с плохой воспроизводимостью данного теста, а также с множеством факторов, влияющих на соотношение КА/АРП: прием лекарственных препаратов, положение больного, время забора крови, солевая диета и т.д. [46]. Несмотря на то что АРС – широко распространенный тест первичной диагностики ПГА, существуют значительные вариации в критическом диапазоне диагностических величин, связанные как с использованием различных единиц измерения, так и с отсутствием стандартизации проведения теста, что делает затруднительным формирование единых “точек разделения” (cut-off points) для ПГА (табл. 2).

Таким образом, вариабельность лабораторных показателей уровня КА и АРП, зависящая от применяемой методики забора крови, особенностей лаборатории, влияния лекарств, возраста и т.д., заставляет отказаться от жестких рекомендаций по диагностическому значению АРС. Тем не менее выбор более жестких параметров АРС позволяет достичь высоких показателей чувствительности теста, что крайне важно для первичной диагностики. Некоторое число ложноположительных заключений является основанием для дальнейшего обязательного обследования и уточнения диагноза с помощью высокоспецифичных тестов.

Не менее спорным является вопрос выбора теста, подтверждающего наличие ПГА. Из 4 существующих тестов (тест с пероральной натриевой нагрузкой, с физиологическим раствором, с флудрокортизоном, с каптоприлом) ни один не может быть предложен в качестве предпочтительного, что связано с вопросами безопасности нагрузочных тестов при АГ, сложностью выполнения теста с флудрокортизоном и низкой чувствительностью теста с каптоприлом. Тем не менее проведение теста, верифицирующего наличие ПГА, является обязательным, так как гипердиагностика альдостером привела, с одной стороны, к необоснованному применению дорогостоящих и инвазивных методов дифференциальной диагностики форм ПГА (сравнительный селективный венозный забор крови – ССВЗК), с другой – к необоснованным оперативным вмешательствам при гормонально-неактивных аденомах надпочечника, когда ССВЗК не проводился из-за так называемой очевидности альдостеромы.

Субклинические проявления других видов гормональной активности инциденталом, кроме перечисленных выше вариантов, крайне редки. При повышенной продукции половых гормонов клинические проявления достаточно яркие, обследование надпочечников проводится, как правило, целенаправленно. Исключение может составлять неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, которая может сопровождаться как односторонней, так и двусторонней надпочечниковой гиперплазией. Нет необходимости проводить пробу с АКТГ-стимуляцией и исследовать уровень предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) всем пациентам с инциденталомами. Исследование показано при двусторонних опухолях надпочечников и при наличии клинических проявлений гиперандрогении.

Определение злокачественного потенциала опухоли является не менее ответственной задачей для клинициста, столкнувшегося с проблемой инциденталомы надпочечника.

Как было показано, АКР может быть выявлен у 1,9–4,2% пациентов с инциденталомами. Для оценки вероятности АКР традиционно использовались 2 параметра: размер

Таблица 2. Диагностическое значение АРС в отношении ПГА в зависимости от методики определения КА, АРП, прямой концентрации ренина (ПКР) и единиц измерения (СИ или традиционные) (приводится по [1])

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

¹ Определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/ч) в ПКР (мЕд/л) – 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР конверсионный коэффициент 12.

² Наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения; 750, когда АРП в традиционных единицах, а альдостерон в СИ.

опухоли и скорость роста при динамическом наблюдении.

При современных методах **топической диагностики** (КТ, МРТ, УЗИ) чувствительность выявления опухолей надпочечника близка к абсолютным значениям (что собственно и является причиной огромного количества инциденталом). Тем не менее диагностическая ценность этих методов при межзолологической дифференциальной диагностике остается сомнительной, поэтому радиологическая семиотика опухолей надпочечников считается малоспецифичной.

Чувствительность метода топической диагностики в отношении АКР имеет определяющее значение, так как общеизвестно, что при постановке диагноза размер опухоли при АКР обратно пропорционален продолжительности жизни этих больных. При размере опухоли более 4 см около 25% образований являются злокачественными. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 4 см и более имеет чувствительность 92–94% [7], однако специфичность в отношении АКР оставляет желать лучшего.

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается с точки зрения определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника [5, 47].

Повышенная нативная плотность по КТ (большинство авторов диагностической точкой считают 10 ед.Н и выше) характерна:

- для новообразований из надпочечниковых тканей:

- АКР (обычно >25 ед.Н),

- феохромоцитомы (обычно >25 ед.Н),
- менее 30% всех доброкачественных аденом (как правило, более 3 см в диаметре);

- для опухолей из неспецифичных для надпочечника тканей:

- метастазов рака иной локализации (обычно >25 ед.Н),
- нейрогенных опухолей (нейробластома, шваннома, ганглионейрома) (обычно >25 ед.Н),
- лимфомы (лимфосаркомы) (обычно >25 ед.Н).

Пониженная нативная плотность по КТ (большинство авторов диагностической точкой считают плотность менее 10 ед.Н) характерна:

- для новообразований из надпочечниковых тканей:

- большинство доброкачественных аденом (гормонально-неактивные аденомы, альдостеромы, кортикостеромы);

- для образований из неспецифичных для надпочечника тканей:

- липомы, миелолипомы (обычно менее 20 ед.Н),
- кисты, гематомы, абсцессы.

С точки зрения оценки злокачественного потенциала наиболее актуален дифференциальный диагноз доброкачественных опухолей коры надпочечника с повышенной нативной КТ-плотностью и АКР, феохромоцитомой и метастатической карциномой. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контрастного вещества (wash-out), аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности, в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного ве-

щества. Снижение КТ-плотности через 10 мин после введения контрастного вещества более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазы свидетельствует о доброкачественной аденоме коры надпочечника. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям чувствительность при дифференциальном диагнозе аденом от феохромоцитомы, АКР и метастатической карциномы.

Необходимо отметить, что в отношении первичного гиперальдостеронизма диагностическая ценность как КТ, так МРТ и УЗИ мала: у этих методов нет специфичной семиотики в отношении дифференциального диагноза между альдостеромой и гормонально-неактивной аденомой коры надпочечника. Опираясь на данные КТ/МРТ при лабораторно подтвержденном диагнозе первичного гиперальдостеронизма, вероятность принятия ошибочного лечебного решения составляет 37,8% (данные метаанализа 950 пациентов [48]).

Отрицательной стороной метода является кратное увеличение лучевой нагрузки при трехфазном контрастировании. Последнее замечание особенно актуально в свете получения предварительных данных о возможных индуцированных опухолях в результате динамического наблюдения с помощью методов, сопряженных с лучевой нагрузкой [9]. Одним из факторов, снижающих значение трехфазной КТ, является возможная непереносимость пациентом контрастного вещества.

МРТ-семиотика АКР, феохромоцитомы и метастатического поражения надпочечника достаточно характерна – опухоли гиперинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени. Кортиковые аденомы в отличие от вышеперечисленных нозологий изоинтенсивны по отношению к печени на T2-взвешенных изображениях.

При сравнении диагностической ценности МРТ и КТ в отношении выявления опухолей надпочечников чувствительность методов практически идентично высока. Однако при определении злокачественного потенциала опухоли и дифференциальном диагнозе тканевой принадлежности наличие количественных характеристик КТ обладает

значительным преимуществом. При МРТ интенсивность сигнала сравнивается с интенсивностью сигнала печени. При изменениях печени (жировая дистрофия, воспалительная инфильтрация, фиброз) судить об истинной интенсивности сигнала опухоли надпочечника затруднительно. Визуально определяемые характеристики при МРТ имеют меньшую диагностическую значимость по сравнению с количественными критериями, определяемыми на различных фазах контрастирования при КТ.

Большую роль МРТ, как и УЗИ, имеет при динамическом наблюдении (контроль за размером и динамикой роста) в группе больных с новообразованиями надпочечников с доброкачественными опухолевыми критериями по данным КТ.

При использовании КТ, МРТ, УЗИ в равной степени возможны выявление участков некрозов, кровоизлияний, кальцинатов, неровного бугристого контура, оценка повышенной васкуляризации. Все перечисленные признаки характерны в большей или меньшей степени для АКР, метастатической карциномы, феохромоцитомы и практически не определяются при доброкачественных аденомах.

В отношении кистозных образований необходимо отметить большое количество ложноотрицательных заключений при МРТ и КТ. При УЗИ точность определения жидкостных структур гораздо выше и приближается к абсолютным показателям. Иногда отмечают патогномичную семиотику миелолипом при УЗИ – однородная гиперэхогенная структура надпочечника не встречается при других опухолевых вариантах.

Признак скорости опухолевого роста также может оцениваться как диагностический фактор: самая быстрая скорость характерна для АКР. В отдельных случаях отмечают увеличение размера опухоли за несколько месяцев наблюдения в 2 раза. В абсолютных значениях при АКР описано увеличение размеров от 3 до 10 см за 1 год. Приводятся наблюдения, когда при первичной КТ опухоль не определялась, а через 1 год при повторной КТ размер опухоли надпочечника составлял 12 см. Минимальный рост характерен для доброкачественных аденом – нес-

колько миллиметров в год. Скорость роста феохромоцитомы составляет 0,5–1 см в год, скорость роста метастатической карциномы варьируема, зависит от морфологического типа первичной опухоли.

Длительное обсуждение возможностей **пункционной биопсии** инциденталом связано с проблематичностью цитологического дифференциального диагноза. Широкое использование пункционной биопсии привело к большому числу ложноположительных заключений в отношении АКР. Специфичность исследования оказалась столь малой, что большинством авторов [7, 8, 49] применение метода ограничено дифференциальным диагнозом между опухолями из надпочечниковых тканей и неспецифическими для надпочечника образованиями. Иначе говоря, пункция опухоли надпочечника выполняется при анамнестических данных о раке иной локализации или подозрении на инфекционный процесс. Управляемая (УЗИ, КТ, МРТ) пункция относительно безопасна; у опытного специалиста осложнения составляют не более 3%, среди которых отмечают гематому, боль, гематурию, панкреатит, пневмоторакс, абсцесс надпочечника, гипертензивный криз при феохромоцитоме. В связи с последним осложнением авторы отмечают, что лабораторная диагностика гормональных изменений является первичной процедурой, и при подтверждении гормональной активности показаний к пункционной биопсии нет.

Параметры динамического наблюдения пациентов с инциденталомами являются предметом постоянных дискуссий. Повторная КТ обычно рекомендуется через 6, 12 и 24 мес после первичного выявления. При подозрительных данных КТ (высокая плотность) и небольшом размере опухоли (до 3 см) оптимальным считают интервал первичного наблюдения 3 мес. По данным W.F. Jr. Young [7], периодичность наблюдения больных с различными вариантами надпочечниковых опухолей лимитирована быстрым темпом роста, характерным для АКР. Наблюдение через более длительные промежутки времени целесообразно при небольших (< 3 см) низкоинтенсивных корковых опухолях. Так, по данным T. Sawood и соавт. [9], в результате двухлетнего наблюдения за

1000 пациентами (по критериям доброкачественной гормонально-неактивной опухоли надпочечников) не было выявлено ни одного АКР и альдостеромы, выявлен 1 метастаз рака, 2 феохромоцитомы и у 3 пациентов – субклинический гиперкортицизм. Считается, что исключение гормональной активности целесообразно проводить не менее 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

Таким образом, можно констатировать, что за последнее десятилетие достигнут определенный прогресс в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников, что связано в основном с успехами лабораторной диагностики, получением новых доказательных данных в межклинических исследованиях. Тем не менее остаются дискуссионные вопросы о критериях выбора лечебной тактики и характере динамического наблюдения.

Список литературы

1. Young W.F. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocr. Metab. Clin. N. Am.* 2000; 29:159–185.
2. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocr. Invest.* 2006; 29: 298–302.
3. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25:309–340.
4. Terzolo M., Pia A., Ali A. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 998–1003.
5. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R. et al. CT timeattenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 170: 747–752.
6. Pena C.S., Boland G.W., Hahn P.F. et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrastenhanced CT. *Radiology* 2000; 217: 798–802.
7. Young W.F. Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 601–610.
8. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocr.* 2003; 149: 273–285.
9. Cawood T.J., Hunt P.J., O'Shea D. et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review. *Eur. J. Endocr.* 2009; 161: 513–527.

10. *Etxabe J., Vazquez J.A.* Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin. Endocr. (Oxf.)* 1994; 40: 479–484.
11. *Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O.* et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001; 86: 117–123.
12. *Pecori G.F., Pivonello R., Ambrogio A.G.* et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin. Endocr. (Oxf.)* 2007; 66: 251–257.
13. *Ross E.J., Linch D.C.* Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2: 646–649.
14. *Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N.* et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *Wld J. Surg.* 2006; 30: 1665–1671.
15. *Chiadini I., Tauchmanova L., Torlontano M.* et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 5491–5494.
16. *Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A.* et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2000; 85: 1440–1448.
17. *Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B.* et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2002; 87: 4872–4878.
18. *Barzon L., Fallo F., Sonino N., Boscaro M.* Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocr.* 2002; 146: 61–66.
19. *Libe R., Dall'Asta C., Barbetta L.* et al. Longterm follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur. J. Endocr.* 2002; 147: 489–494.
20. *Samaras K., Pett S., Gowers A.* et al. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2005; 90: 4394–4398.
21. *Mann M., Koller E., Murgo A.* et al. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1651–1656.
22. *Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W.* et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2008; 93 (5): 1526–1540.
23. *Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A.* The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 647–672.
24. *Crapo L.* Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979; 28: 955–977.
25. *Cronin C., Igoe D., Duffy M.J.* et al. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1990; 33: 27–33.
26. *Invitti C., Pecori Giraldi F., de Martin M., Cavagnini F.* Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1999; 84: 440–448.
27. *Findling J.W., Raff H., Aron D.C.* The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89: 1222–1226.
28. *Gorges R., Knappe G., Gerl H.* et al. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J. Endocr. Invest.* 1999; 22: 241–249.
29. *Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B.* et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome—recommendations or a protocol for biochemistry laboratories. *Ann. Clin. Biochem.* 1997; 34 (Pt 3): 222–229.
30. *Yanovski J.A., Cutler G.B.Jr., Chrousos G.P., Nieman L.K.* Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *J.A.M.A.* 1993; 269: 2232–2238.
31. *Eisenhofer G.* et al. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine-metabolizing tumor. *Endocr. Pathol.* 2003; 14: 193–212.
32. *Gardet V.* et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1029–1035;
33. *Gerlo E., Sevens C.* Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. *Clin. Chem.* 1994; 40: 250–256.
34. *Guller U.* et al. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann. Surg.* 2006. 243: 102–107.
35. *Lenders J.W.* et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *J.A.M.A.* 2002. 287: 1427–1434.
36. *Raber W.* et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2957–2963.
37. *Sawka A.M.* et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 553–558.
38. *Unger N.* et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur. J. Endocr.* 2006; 154: 409–417.
39. *Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Гончаров Н.П.* и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов – патогномичный лабораторный признак феохромоцитомы. *Пробл. эндокринолог.* 2007; 1: 33–36.
40. *Erlic Z., Neumann H.* Familial pheochromocytoma. *Hormones* 2009; 1: 29–38.
41. *Young W.F.Jr.* Primary aldosteronism: management issues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 61–76.

42. *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. Int. Med.* 1981;141:1589–1593.
43. *Funder J.W.* et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2008. First published ahead of print June 13.
44. *McKenna T.J., Sequeira S.J., Heffernan A.* et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1991; 73: 952–957.
45. *Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G.* et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157.
46. *Montori V.M., Schwartz G.L., Chapman A.B.* et al. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin. Proc.* 2001. 76: 877–882.
47. *Hussain HK, Korobkin M.* MR imaging of the adrenal glands. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2004; 12: 515–544.
48. *Kempers M., Lenders J.* et al. Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 329–337.
49. *Mansmann G., Lau J., Balk E.* et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 309–340.
50. *Young W.F.Jr.* The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 601–610.