

# Случайно выявленные образования в надпочечниках. Диагностика и врачебная тактика

**Е.Н. Гринёва, Л.В. Белоусова, И.В. Басек**

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

Гринёва Е.Н. — доктор медицинских наук, директор института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Белоусова Л.В. — заведующая эндокринологическим отделением № 2 ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Басек И.В. — кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом мультиспиральной компьютерной томографии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: grineva@almazovcentre.ru, grineva\_e@mail.ru (Гринёва Елена Николаевна).

## Резюме

Случайно выявленным образованием или инсиденталомой надпочечника называют бессимптомное образование надпочечника, выявленное с помощью визуализации области живота, выполненной по другим, не связанным с патологией надпочечника, причинам. Широкое использование таких диагностических процедур, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, привели к значительному увеличению выявления бессимптомных образований надпочечников. В связи с увеличивающимся ростом в практике врача числа пациентов с инсиденталомами надпочечника последние представляют проблему общественного здоровья. Большинство инсиденталом надпочечника доброкачественные, но необходимо тщательное обследование всех больных для исключения злокачественных и гиперфункционирующих его образований. Настоящий обзор посвящен оценке и ведению случайно выявленных образований надпочечников.

**Ключевые слова:** инсиденталома надпочечника, феохромоцитомы, субклинический синдром Кушинга, первичный альдостеронизм.

## Adrenal incidentalomas: diagnosis and management

**E.N. Grineva, L.V. Belousova, I.V. Basek**

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: grineva@almazovcentre.ru, grineva\_e@mail.ru (Elena N. Grineva, MD, DSc, the Director of the Institute of Endocrinology at Federal Almazov Medical Research Centre).

## Abstract

Adrenal incidentaloma is an unsuspected and asymptomatic mass, usually detected by an imaging study performed for other purposes. The widespread use of diagnostic ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging has resulted in the frequent incidental discovery of asymptomatic adrenal mass. Adrenal incidentalomas represent a public health challenge because they are increasingly recognized in current medical practice. The majority of adrenal incidentalomas are benign, but careful evaluation of all patients is warranted to be certain that malignant tumours and functional adenomas are not missed. The article reviews the presentation, evaluation and management of adrenal incidentalomas.

**Key words:** adrenal incidentalomas, pheochromocytoma, subclinical Cushing syndrome, primary aldosteronism.

*Статья поступила в редакцию: 01.12.13. и принята к печати: 10.12.13.*

### Введение

Широкое использование в медицинской практике таких методов визуализации, как компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) привели к обнаружению множества образований в различных органах при отсутствии клинических симптомов, указывающих на их патологию. Лидирующую позицию по частоте выявления образований занимают надпочечники. Образование надпочечника, выявленное при визуализации области живота, выполненной по причинам, не связанным с подозрением на его заболевание, принято называть случайно выявленным или адrenaльной инсиденталомой (инсиденталомой надпочечника) [1]. Частота выявления инсиденталом надпочечников по данным разных авторов варьирует от 1,1 до 32 % и зависит от используемых критериев диагностики, способа визуализации, наличия сопутствующих заболеваний. Так, при аутопсии лиц, причины смерти которых не связаны с заболеваниями надпочечников, их образования находят примерно в 2–8,7 % случаев [2–4]. С помощью КТ надпочечниковые инсиденталомы обнаруживают в среднем у 4 % обследованных, причем в 10–15 % случаев образования оказываются билатеральными [5–7]. Частота адrenaльных инсиденталом существенно увеличивается с возрастом обследуемых от 1 % и менее у лиц моложе 30 лет до 7 % и даже 10 % в возрасте старше 70 лет и при наличии сопутствующей патологии [3]. У детей случайно выявленные образования надпочечников практически не встречаются, у женщин их обнаруживают несколько чаще, чем у мужчин. Следует подчеркнуть, что при оценке образований надпочечников обычно принимают во внимание только те из них, размер которых равен или больше 1 сантиметра. Если учитывать образования меньших размеров, то число их значительно возрастает [2, 8, 9].

Анализ данных аутопсии, клинических исследований по этиологии образований в надпочечниках показывает, что основная масса надпочечниковых инсиденталом (до 80 %) — доброкачественные аденомы. Карциномы (первичные или вторичные, метастатические) составляют в среднем 10–14 %, однако разброс показателей встречаемости первичных и вторичных злокачественных опухолей надпочечников весьма значителен (0–21 %) и в значительной степени зависит от выбранной для анализа популяции больных [8, 10]. Прочие патологические изменения (кисты, липомы, нейрофибромы, гранулематозные, воспалительные процессы и так далее) встречаются редко.

Что касается гормональных нарушений, то, согласно метаанализу, выполненному Andoulakis и соавторами (2011), большинство адrenaльных инсиденталом (74 %) были нефункционирующими, в 7 % случаев обнаруживался субклинический синдром Кушинга (ССК), в 1,2 % — первичный альдостеронизм (ПА), в 4,7 % — феохромоцитома (ФЕО) [11]. Двусторонние образования надпочечников могут быть следствием развития в них метастатических или инфильтративных процессов, врожденной гиперплазии надпочечников, а также независимой от адренкортикотропного гормона макронодулярной гиперплазии [7, 8].

### Диагностика случайно выявленных образований надпочечников

Случайное выявление образования надпочечника является источником волнения для больного и трудной (и трудоемкой) клинической задачей для врача. Обследуя такого больного, врачу следует ответить прежде всего на 2 вопроса: 1) является ли данное образование гормонально активным? 2) не является ли данное образование злокачественным?

### Методы визуализации надпочечников и их роль в установлении этиологии случайно выявленных в них образований

Визуализация надпочечников с помощью УЗИ для выявления их образований затруднена, особенно у больных ожирением. Успех выявления надпочечникового образования во многом зависит от его размеров и от опыта врача, выполняющего исследования [12]. Именно поэтому большинство центров для верификации диагноза «инсиденталом надпочечника» используют КТ. К основным показателям, которые оцениваются при выполнении КТ надпочечников, относят размер образования, его плотность и структуру. Для улучшения визуализации используют внутривенное (болюсное) введение неионного контрастного вещества. Это позволяет дифференцировать различные виды патологических образований надпочечников. При этом оценивают показатели плотности опухолевой ткани по шкале Хаунсфилда до контрастного усиления, затем в артериальную, венозную фазу, а также в отсроченную фазу (через 10 минут после введения контрастного вещества). Такая методика дает возможность в некоторых случаях выявить этиологию образования (например, ФЕО) или установить его злокачественную природу. Многие исследователи считают размер образования важным признаком, отличающим злокачественные и доброкачественные опухоли надпочечника [11, 13, 14]. Так, продемонстрирова-

но, что большинство аденом надпочечника имеют размер менее 4 сантиметров в диаметре, в то время как образование надпочечника диаметром больше 6 сантиметров имеет очень высокую вероятность оказаться злокачественным [15]. Плотность образования до контрастного усиления, не превышающая 10 единиц Хаунсфилда, свидетельствует о доброкачественности процесса (по некоторым данным, даже с большей специфичностью, чем его размер) [13]. Показатели выведения контраста в отсроченную фазу контрастирования также используют для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных надпочечниковых масс. Так, бедные липидами аденомы (а они составляют 10–40 % всех аденом надпочечника) характеризуются быстрым выведением контраста. Злокачественные опухоли демонстрируют медленное выведение контраста [16]. Следует помнить, что часто ФЕО имеет КТ-признаки, напоминающие злокачественную опухоль. Увеличение образования в размерах может свидетельствовать о его злокачественной природе, в то время как отсутствие роста образования в ходе динамического наблюдения служит признаком его доброкачественности. Имеются, однако, сообщения о росте доброкачественных опухолей и об отсутствии увеличения размеров метастазов [17, 18].

МРТ надпочечников отличается большей стоимостью по сравнению с КТ и не имеет существенных преимуществ. Большинство образований надпочечников хуже визуализируются при МРТ, чем при КТ. В некоторых случаях МРТ дает дополнительную информацию и может быть использована в качестве уточняющей визуализирующей процедуры [8, 14].

Сцинтиграфия надпочечников не имеет широкого распространения в их диагностике. Некоторые гиперфункционирующие аденомы (синдром Кушинга, ПА) и многие нефункционирующие образования надпочечников способны связывать иодхолестерол (NP59), однако это дает мало информации в случае надпочечниковых инсиденталом. Сцинтиграфия всего тела с  $^{123}\text{I}$  метайодбензилгуанидином используется для выявления ФЕО вненадпочечниковой локализации [14, 19]. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении злокачественных образований надпочечников, но, между тем, имеет высокую стоимость и не обладает существенными преимуществами по сравнению с КТ. То же самое можно сказать и о ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) [14]. Вероятно, с появлением новых радиофармпрепаратов ПЭТ-КТ может занять одно из лидирующих мест в диагностике опухолей надпочечников.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) образования надпочечников и последующее цитологическое исследование может ответить на вопрос, получен ли материал из ткани надпочечника, или он принадлежит другому органу. Таким образом, ТАБ используют для диагностики метастатического поражения надпочечников [8, 14].

### **Гормональное обследование больных со случайно выявленными образованиями в надпочечниках**

Обследование больного с инсиденталомой надпочечника, таким образом, состоит не только в попытке найти признаки злокачественности образования, но и в биохимическом скрининге, направленном на выявление гиперпродукции гормонов. Независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ), проводят исключение субклинической гиперсекреции катехоламинов (ФЕО), автономной продукции кортизола (ССК), а при наличии АГ — еще и ПА.

Распространенность ФЕО среди инсиденталом надпочечников варьирует от 1,1 до 11 %, в среднем составляя 3 % [9, 18, 20]. Примерно 10 % ФЕО выявляются случайно, около 50 % больных ФЕО имеют нормальное артериальное давление. Несмотря на то, что большинство ФЕО имеют высокоспецифичные КТ-/МРТ-признаки, отсутствие последних не исключает заболевания [21]. Таким образом, выявлять ФЕО следует как у нормотензивных больных с образованиями в надпочечнике, так и в отсутствие специфических признаков опухоли на КТ. Определение свободных метанефринов в плазме крови — наиболее чувствительный (96–100 %) и специфичный (85–86 %) метод диагностики ФЕО, однако он не является широко распространенным [8]. Довольно точным методом (с меньшей, по сравнению с плазменными свободными метанефринами, чувствительностью, но большей специфичностью) считают также оценку суточной экскреции метанефринов. Нормальная суточная экскреция метанефринов практически исключает ФЕО. Однако, если имеются КТ-признаки, подозрительные на ФЕО, следует повторить измерение или выполнить оценку плазменных свободных метанефринов [15].

Согласно международным рекомендациям по диагностике синдрома Кушинга [22] избыточную продукцию кортизола следует подозревать при выявлении у больного хотя бы одного из следующих клинических симптомов, а именно: плеторы, проксимальной мышечной слабости, повышенной склонности к образованию синяков, широких (> 1 см) стрий. В качестве скринингового теста используют пробу с 1 мг дексаметазона. Уровень кортизола плазмы ниже

50 нмоль/л после назначения дексаметазона позволяет с высокой точностью исключить эндогенный гиперкортицизм. Необходимо помнить, однако, о довольно большом числе ложно-положительных результатов этой пробы (до 12,5 %), требующих выполнения подтверждающих тестов [8, 23].

Частота выявления субклинического эндогенного гиперкортицизма у лиц с инсиденталомиями надпочечников варьирует в широком диапазоне: от 5 до 20 % [8, 22]. Это вызвано различием в дизайне исследований, а также отсутствием единых диагностических критериев заболевания. Авторы, впервые описавшие ССК, предположили, что небольшая опухоль надпочечника способна продуцировать достаточное количество кортизола для супрессии адренокортикотропного гормона, но недостаточное для появления клинических симптомов гиперкортицизма [24]. Сегодня понятно, что ССК включает в себя гетерогенную группу, в которой секреция кортизола может варьировать от почти нормальных значений до явно повышенных. Это, безусловно, затрудняет диагностику заболевания. При субклиническом, так же как и при явном гиперкортицизме, основным скрининговым тестом служит проба с 1 мг дексаметазона. Однако трактовка результатов несколько отличается. Так, если при диагностике ССК с помощью супрессивного теста с 1 мг дексаметазона разграничивающим норму и патологию значением кортизола плазмы считать 50 нмоль/л (как при явном гиперкортицизме), то число ложно-положительных диагнозов ССК будет довольно высоким. Если за разграничивающее норму и патологию принять значение кортизола 138 нмоль/л, то, соответственно, значительно увеличится число ложно-отрицательных результатов. Для уменьшения числа неправильных диагнозов рекомендуют считать наличие ССК у больного маловероятным, если после приема 1 мг дексаметазона на ночь кортизол плазмы станет ниже 50 нмоль/л. Дополнительные диагностические тесты в этой группе больных не выполняют. Если в пробе с 1 мг дексаметазона уровень кортизола превышает 138 нмоль/л, диагноз ССК считают высоковероятным и рекомендуют проведение подтверждающих тестов. При получении промежуточных значений (50–138 нмоль/л) результат трактуют как неопределенный. Единого мнения о том, что делать с этой группой больных, нет. Ряд экспертов рекомендует повторение тестов всем больным этой группы через 3–6 месяцев, другие — только тем, которые имеют клинические симптомы, подозрительные на гиперкортицизм. В качестве дополнительного теста может быть использован классический тест с 2 мг дексаметазона [8].

ПА, согласно современным клиническим рекомендациям, исключают в случае сочетания у больного инсиденталомии надпочечника и АГ независимо от уровня калия. Данные о том, что ПА может вызывать гипокалиемию в отсутствие повышения артериального давления, повлекли за собой модификацию рекомендаций, заключающуюся в необходимости выявления этого синдрома у всех больных с гипокалиемией и/или АГ [25–27]. В качестве скринингового теста используют альдостерон-рениновое соотношение (АРС). В зависимости от единиц измерения альдостерона и метода оценки ренина, а именно: прямой ренин (ПР) или активность ренина плазмы (АРП), разграничивающее норму и патологию значение соотношения может быть разным. Так, если альдостерон измеряется в нг/дл и оценивается АРП (нг/мл/час), значение АРС выше 20–40 будет указывать на ПА. Если альдостерон измеряется в нг/дл и определяется ПР (нг/л), то диагностическим для ПА будет соотношение выше 3,8–5,7 [26, 28]. АРС можно рассчитать самостоятельно, если альдостерон и ренин имеют другие единицы измерения [29]. Большинство современных лабораторий сегодня предлагает уже рассчитанное ими АРС, в зависимости от единиц измерения и с учетом международных рекомендаций по диагностике ПА. Очень важными являются условия, в которых выполняется процедура определения гормонов. Так, забор крови для оценки АРС выполняют в сидячем положении больного (в котором он должен находиться в течение 15 минут до венопункции), и, по крайней мере, через 2 часа после того, как больной встал с постели. Гипокалиемия подлежит обязательной коррекции. Больному не ограничивают употребление соли, а наоборот, если он соблюдал низкосолевую диету, рекомендуют немного досаливать пищу. Получаемая больным лекарственная терапия должна быть, по возможности, модифицирована. За 6 недель до выполнения теста отменяют верошпирон. Большинство антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда,  $\beta$ -блокаторы, клонидин) оказывают влияние на АРС, затрудняющее его интерпретацию. Их рекомендуют отменять за 4 недели до процедуры. Желательно также отменить нестероидные противовоспалительные средства, калийсберегающие диуретики, тиазиды и амилорид. Для контроля АГ используют верапамил и/или  $\alpha$ -блокаторы (доксазозин). В случае невозможности отмены перечисленных выше антигипертензивных препаратов пробу проводят на них (верошпирон рекомендуют отменять в лю-

бом случае) и трактуют ее с учетом терапии [28]. Больным с повышенным АРС выполняют один из подтверждающих ПА диагностических тестов (например, инфузию 2 литров изотонического раствора в течение 4 часов). Значения альдостерона, полученные после инфузии изотонического раствора, выше 60 нг/мл (8,5 нг/дл), с довольно высокой точностью подтверждают автономную продукцию альдостерона [29]. Следует помнить, что плохо контролируемая АГ и гипокалиемия являются противопоказанием для выполнения этой диагностической процедуры. В случае повышения артериального давления во время инфузии рекомендуют использовать гидралазин. Для уточнения этиологии ПА и выделения тех его подтипов, которые могут быть излечены хирургически, выполняют двухстороннюю катетеризацию надпочечниковых вен с отдельным забором крови на альдостерон [30, 31]. Именно катетеризация надпочечниковых вен позволяет ответить на вопрос, является ли выявленное при КТ образование источником автономной продукции альдостерона (альдостеронпродуцирующей аденомой или односторонней гиперплазией), и рекомендовать адrenaлэктомию.

#### Лечение больных со случайно выявленными образованиями в надпочечниках

Больным с образованиями надпочечников, подозрительными на злокачественные, а также с ФЕО показана адrenaлэктомия [8, 9, 14, 18, 32].

При выявлении ФЕО необходимо помнить, что она может быть частью синдрома множественной эндокринной неоплазии и активно выявлять другие нейроэндокринные опухоли (в частности, медуллярный рак щитовидной железы, гиперпаратиреоз). Предоперационная подготовка больного ФЕО включает назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов за 1–2 недели для контроля АГ. Если на фоне терапии  $\alpha$ -блокаторами развивается тахикардия, добавляют  $\beta$ -блокаторы, но после полной блокады  $\alpha$ -рецепторов. После операции показано длительное наблюдение за пациентом. Это вызвано, прежде всего, тем, что в большинстве случаев сделать вывод о том, была ли ФЕО злокачественной, можно лишь при появлении метастазов [18].

Хирургическое лечение ПА выполняют только в тех случаях, когда причиной его является альдостеронпродуцирующая аденома или односторонняя гиперплазия. Сразу после операции из-за высокого риска развития гиперкалиемии необходима отмена препаратов калия и мониторинг его концентрации в плазме.

Немногочисленные данные о естественном течении ССК свидетельствуют о том, что даже

незначительный, но существующий в течение длительного времени, избыток кортизола приводит к появлению или ухудшению течения АГ, сахарного диабета, дислипидемии и остеопенического синдрома у пациентов с инсиденталомами надпочечников [33, 34]. Опубликованы также данные о том, что адrenaлэктомия улучшает метаболические показатели в этой группе больных [35]. Однако клинические исследования по сравнительной оценке влияния консервативной терапии и адrenaлэктомии у больных ССК на метаболические параметры не смогли продемонстрировать преимуществ хирургического лечения [1, 23]. Таким образом, на сегодняшний день нет определенности в лечебной тактике у больных с ССК. Большинство рекомендаций предписывают выполнение адrenaлэктомии при ухудшении течения АГ, сахарного диабета и других метаболических показателей [8, 9, 18].

Гормонально неактивные образования гипофиза, размер которых превышает 4 сантиметра, рекомендуют удалять из-за связанного с размером риска злокачественности. Больных с гормонально неактивными инсиденталомами надпочечников меньших размеров, без признаков злокачественности, обычно наблюдают. Повторную радиологическую оценку выполняют через 6 и 12 месяцев, при отсутствии данных за рост образования кратность визуализаций можно уменьшить до 1 раза в 2 года. Гормональную оценку повторяют ежегодно в течение 5 лет. Увеличение размера образования больше, чем на 1 сантиметр, или появление признаков гиперсекреции гормонов является основанием для обсуждения необходимости оперативного лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Литература

1. Aron D.C. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2001. — Vol. 2, № 3. — P. 335–342.
2. Young W.F. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 6. — P. 601–610.
3. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* — 1995. — Vol. 16, № 4. — P. 460–484.
4. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25, № 2. — P. 309–340.
5. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 149, № 4. — P. 273–285.

6. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — Vol. 29, № 4. — P. 298–302.
7. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 23, № 2. — P. 245–259.
8. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini P. et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma // *Eur J Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164, № 6. — P. 851–870.
9. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. 1–20.
10. Kim J., Bae K., Choi Y. et al. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma // *Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 28, № 1. — P. 20–25.
11. Andoulakis H., Kaltsas G., Piaditis G., Grossman A. The clinical significance of adrenal incidentalomas // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 41, № 5. — P. 552–560.
12. Yeh H.C. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses // *Am. J. Roentgenol.* — 1980. — Vol. 135, № 6. — P. 1167–1177.
13. Hamrahian A.H., Ioachimescu A.G., Remer E.M. et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 2. — P. 871–877.
14. ACR Appropriateness Criteria incidentally discovered adrenal mass. — 1996 (revised 2012) NGC:009245 American College of Radiology — Medical Specialty Society.
15. Kaltsas G., Chrisolidou A., Piaditis G., Kassi E., Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentalomas // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23, № 12. — P. 602–609.
16. Caoili E.M., Korobkin M., Francis I.R. et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT // *Radiology.* — 2002. — Vol. 222, № 3. — P. 629–633.
17. Pantaloni K.M., Gopan T., Remer E.M. et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor // *Endocr. Pract.* — 2010. — Vol. 16, № 4. — P. 577–587.
18. Zeiger M.A., Siegelman S.S., Hamrahian A.H. et al. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 2004–2015.
19. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Сибирский онкологический журнал.* — 2013. — Т. 60, № 6. — С. 56–63. / Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N. Methods of nuclear medicine in diagnosis of neuroendocrine tumours // *Siberian Oncology Journal [Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal].* — 2013. — Vol. 60, № 6. — P. 56–63 [Russian].
20. Stenström G., Svärdsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data // *Acta Med. Scand.* — 1986. — Vol. 220, № 3. — P. 225–232.
21. Motta-Ramirez G.A., Remer E.M., Herts B.R., Gill I.S., Hamrahian A.H. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2005. — Vol. 185, № 3. — P. 684–688.
22. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 5. — P. 1526–1540.
23. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G. et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 34, № 2. — P. 423–439.
24. Charbonnel B., Chatal J.F., Ozanne P. Does the cortico-adrenal adenoma with «pre-Cushing's syndrome» exist? // *J. Nucl. Med.* — 1981. — Vol. 22, № 12. — P. 1059–1061.
25. Medeau V., Moreau F., Trinquart L. et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 69, № 1. — P. 20–28.
26. 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.
27. 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].
28. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // *Clin. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 66, № 5. — P. 607–618.
29. Nishikawa T., Omura M., Satoh F. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism — The Japan Endocrine Society 2009 // *Endocr. J.* — 2011. — Vol. 58, № 9. — P. 711–721.
30. 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. — Vol. 93, № 4. — P. 1366–1371.
31. Vistel K., Grytaas M.A., Jorstad M.D. et al. Efficacy of adrenal venous sampling is increased by point of care cortisol analysis // *Endocr. Connect.* — 2013. — Vol. 2, № 4. — P. 236–242.
32. Kanagarajah P., Ayyathural R., Manoharan M. et al. Current concepts in the management of adrenal incidentalomas // *Urol. Ann.* — 2012. — Vol. 4, № 3. — P. 137–144.
33. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B. et al. Patients with subclinical Cushing's Syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 11. — P. 4872–4878.
34. Erbil Y., Ademođlu E., Ozbey N. et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery // *World J. Surg.* — 2006. — Vol. 30, № 9. — P. 1665–1671.
35. Chiodini I., Morelli V., Salcuni A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 6. — P. 2736–2745.