

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНСИДЕНТАЛОМОЙ НАДПОЧЕЧНИКА

М.Ф. Калашникова, А.В. Устюгова

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова ГОУ ВПО Росздрава

Контакты: Марина Федоровна Калашникова marina_kalash@mail.ru

Для корреспонденции: 119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, корп. 2, кафедра эндокринологии

Благодаря широкому распространению и доступности лабораторных и инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) в настоящее время актуален вопрос гипердиагностики эндокринных заболеваний. Врач-эндокринолог в рутинной практике все чаще сталкивается с проблемой выявления инсиденталомы надпочечника (случайно обнаруженное объемное образование, не имеющее клинической симптоматики). В случае диагностирования инсиденталомы необходимо дополнительное обследование пациента для исключения соответствующей эндокринной патологии. В статье представлены основные направления диагностического обследования пациентов с инсиденталомой надпочечника.

Ключевые слова: инсиденталомы надпочечника, феохромоцитомы, альдостеромы, кортикостеромы, субклинический синдром Кушинга, аденокортикальный рак, алгоритм скрининга

EXAMINATION OF PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMA

M.F. Kalashnikova, A.V. Ustyugova

Department of Endocrinology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Russian Agency for Health Care

Contact: Marina Fedorovna Kalashnikova marina_kalash@mail.ru

The problem of hyperdiagnosis of endocrine diseases is currently acute because of the widespread use and availability of laboratory and instrumental techniques (ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging). In routine practice, an endocrinologist more frequently faces a problem of identifying adrenal incidentalomas (an accidentally detectable space-occupying lesion without clinical symptoms). When an incidentaloma is found, an additional examination of the patient is required to exclude a respective endocrine disease. The paper describes the main lines of diagnostic examination of patients with adrenal incidentaloma.

Key words: adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, aldosteroma, corticosteroma, subclinical Cushing's syndrome, adrenocortical carcinoma, screening algorithm

В последние десятилетия в связи с широким внедрением в практику неинвазивных визуализирующих диагностических методов: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии — прогрессивно увеличивается число инсиденталом (от англ. incident — внезапный, случайный) — «случайно» выявляемых образований различной локализации без клинических признаков заболевания. Инсиденталомы надпочечников, гипофиза, легких, печени и других локализаций стали так называемыми болезнями современных технологий.

Структура инсиденталом надпочечников

Инсиденталомы надпочечника — образование размером более 10 мм, случайно обнаруженное при

проведении визуализирующего исследования по показаниям, не связанным с подозрением на наличие патологии надпочечников [1].

Впервые инсиденталомы надпочечника были описаны более 20 лет назад — в 1981 г. G.W. Geelhoed и C.T. Spiegel и независимо в 1982 г. R.A. Prinz, а к началу XXI в. опухоли надпочечников стали одними из самых распространенных новообразований у человека [2].

При проведении УЗИ брюшной полости в рамках скринингового обследования 40 000 здоровых людей у 0,1% были выявлены инсиденталомы надпочечника [3]. По другим данным, при выполнении УЗИ инсиденталомы надпочечника обнаружены у 0,42% пациентов с неспецифическими

симптомами и у 4,3% — с наличием в анамнезе опухолей экстраадrenalовой локализации [4]. Если в качестве визуализирующего метода использовались КТ или МРТ, выявление инсиденталом возрастало до 7% [3].

Ряд исследователей отмечают закономерное увеличение распространенности инсиденталом надпочечников с возрастом: у лиц младше 30 лет они встречаются менее чем в 1% случаев, в возрасте от 30 до 70 лет — в 3%, а у людей старшей возрастной группы эта цифра приближается к 10% [4–6].

Инсиденталомы надпочечников — крайне неоднородная по своему составу группа. В литературе описано более 44 нозологий, идентифицированных при дальнейшем обследовании пациентов с инсиденталомами надпочечников. По данным обследования 380 пациентов с инсиденталомами надпочечников [6], 85% случайно обнаруженных образований доброкачественны и гормонально-неактивны, доля аденокарцином составляет 12% (рис. 1). Авторы установили, что около 60% всех инсиденталом надпочечников приходится на возрастную группу $56 \pm 12,9$ года [6].

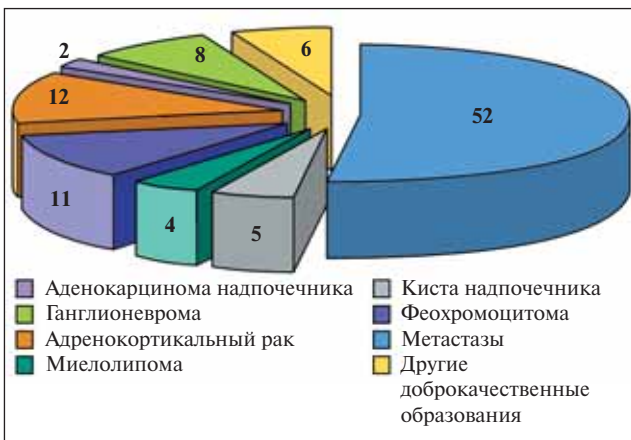


Рис. 1. Нозологическая структура 380 случаев (%) инсиденталом по результатам гистологических исследований. Приводится по [6], с изменениями

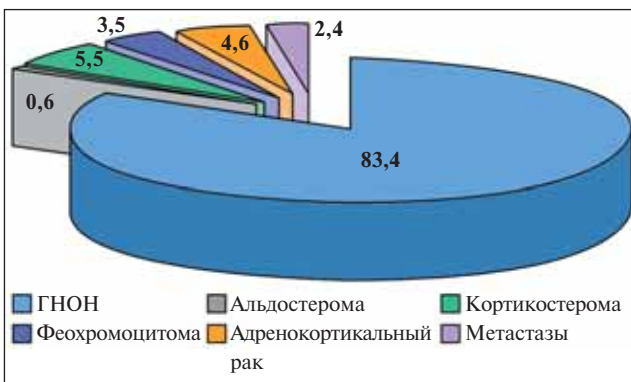


Рис. 2. Структура инсиденталом надпочечников (%). Приводится по [7], с изменениями. ГНОН — гормонально-неактивные опухоли надпочечников

По данным J. Kievit [7], на основе метаанализа 16 публикаций с общим числом пациентов 2770, 83,4% инсиденталом являются доброкачественными и гормонально-неактивными, в то же время первичный аденокортикальный рак составляет 4,6% (рис. 2).

Существенные различия в структуре инсиденталом обусловлены различными критериями включения пациентов в исследования, а также разным объемом проводимого обследования.

Принципы скринингового обследования

Под скрининговым обследованием понимают применение диагностических методов у лиц, не имеющих на момент проведения обследования клинических признаков выявляемого заболевания. Скрининговые обследования позволяют определить явные и субклинические нарушения функции. Однако вопрос о необходимости проведения биохимического скрининга среди больных с инсиденталомами надпочечников остается открытым, поскольку критерии диагностики субклинических форм, в частности субклинического синдрома Кушинга, не сформулированы до настоящего времени, также не определена и тактика ведения этих пациентов [8].

Основной задачей скринингового обследования пациентов с инсиденталомами надпочечников является исключение заболеваний, обусловленных гормональной активностью образования, а именно: кортикостеромы, феохромоцитомы и альдостеромы [9].

Синдром Иценко—Кушинга, ассоциированный с инсиденталомой надпочечника

Распространенность субклинического синдрома Иценко — Кушинга, ассоциированного с опухолью надпочечника, составляет 1,4:1 000 000, среди больных с инсиденталомами надпочечников — от 0,028 до 20% в зависимости от используемых диагностических критериев [8, 10].

В настоящее время для скрининга, с целью выявления избыточной секреции глюкокортикоидов, используется несколько методов.

Наиболее распространена малая дексаметазоновая проба (МДП) [10]. Стандартный протокол проведения МДП: после определения уровня общего кортизола в сыворотке крови в 8.00 производится однократный прием 1 мг дексаметазона в 23.00, на следующий день в 8.00 повторно проводится определение уровня общего кортизола в сыворотке крови. Интерпретация результатов МДП: проба является отрицательной, если уровень кортизола сыворотки крови после приема 1 мг дексаметазона составляет <50 нмоль/л либо в 2 раза меньше исходного [8, 10]. Чувствительность данного теста 98,1—100%, специфичность 80,5—98,9% [11].

Некоторые авторы рекомендуют для диагностики гиперкортицизма проводить исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой. Чувствительность и специфичность данного метода оцениваются как 94 и 93% соответственно [10].

Остальные биохимические тесты обладают меньшей чувствительностью и специфичностью. Так, исследование суточного ритма кортизола имеет чувствительность и специфичность 43 и 83% соответственно, а суточного ритма секреции адренокортикотропного гормона — 79 и 85%, и они не могут быть рекомендованы для проведения скринингового обследования [6].

В начале 90-х годов в литературе впервые появились сообщения о нарушениях взаимосвязи в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе у 5—6% пациентов с инсиденталомиями надпочечников. К концу 90-х годов доля таких больных возросла до 12—16%, что было обусловлено выделением так называемого субклинического или преклинического синдрома Кушинга [11]. К 2005 г. число таких пациентов в зависимости от протоколов исследования и диагностических критериев увеличилось до 20%. Ряд исследователей считают субклинический синдром более предпочтительным определением, так как в ходе большого числа исследований с продолжительным динамическим наблюдением таких пациентов было доказано, что прогрессирование заболевания с развитием манифестного синдрома гиперкортицизма маловероятно [3].

Реальная распространенность субклинического синдрома Кушинга у пациентов с инсиденталомиями надпочечников до настоящего времени не известна, так как не выработано единых критериев диагностики данного состояния [8].

Феохромоцитома, ассоциированная с инсиденталомией надпочечника

Феохромоцитома — катехоламинпродуцирующая опухоль. Распространенность феохромоцитомы среди пациентов с инсиденталомиями надпочечников составляет 1,5—23%, по данным различных авторов, среди больных с артериальной гипертензией (АГ) — 0,1—0,5% [12, 13].

Гистологически 10—13% феохромоцитом являются злокачественными. Двусторонняя локализация феохромоцитом встречается в 10% случаев, чаще всего в сочетании с семейными формами заболевания, ассоциированными с синдромами множественной эндокринной неоплазии IА и IВ типа, Хиппеля—Линдау и карциноидным синдромом [14].

Прижизненная диагностика феохромоцитомы в связи с неспецифическими клиническими проявлениями крайне сложна. Исследователями из Mayo

Clinic был проведен ретроспективный анализ 40 078 аутопсий, проведенных в период с 1928 по 1977 г. Феохромоцитома была выявлена у 0,13% пациентов, из них у 76% заболевание не было диагностировано при жизни [3].

Типичные клинические проявления феохромоцитомы: периодические головные боли, потливость и сердцебиение — могут отсутствовать. В то же время выявление асимптоматических феохромоцитом особенно важно, так как позволяет провести радикальное лечение на доклинической стадии. До последнего времени наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики (65—79%) являлось исследование катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после приступа повышения артериального давления [15]. Однако по своему определению этот метод применим только для пациентов с пароксизмальным типом АГ [13]. Истинная чувствительность этого метода зависит от того, сколько времени больной не мочился, что на практике почти никогда не учитывается. Значительно уступает в чувствительности (50—76%) определение катехоламинов в суточной моче [12]. Исследование экскреции ванилил-миндальной кислоты обладает низкой чувствительностью (65—69%) при высокой специфичности — до 95% [16]. Более перспективным методом лабораторной диагностики феохромоцитомы является определение в плазме и моче уровня фракционированных метанефринов. Уровень метанефринов служит интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч [13]. При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что содержание норметанефрина и метанефрина в моче может увеличиваться после тяжелой физической нагрузки, гипогликемии, вызванной введением инсулина, после приема препаратов, содержащих тироксин, при нефропатиях, гепатитах. Многие гипотензивные препараты не влияют на результаты исследования норметанефрина. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, по некоторым сообщениям достигающих 98% [12].

Альдостерома, ассоциированная с инсиденталомией надпочечника

Доля альдостером среди инсиденталом надпочечников, по данным различных исследователей, относительно невелика и составляет 0,6—3,8% [17, 18].

Классическим проявлением первичного гиперальдостеронизма является сочетание АГ, гипокалиемии, снижение активности ренина плазмы и повышенная, подавляемая, плазменная концентрация альдостерона. Наличие лишь одного из этих симптомов не позволяет достоверно диагностировать первичный гиперальдостеронизм, так как

у больных может наблюдаться нормокалиемия, а снижение уровня активности ренина плазмы отмечается у больных с эссенциальной АГ, а также у 5% здоровых лиц.

Наличие у пациентов с АГ в анамнезе спонтанных эпизодов гипокалиемии ($<3,5$ ммоль/л) требует исключения первичного гиперальдостеронизма. В то же время нормокалиемический вариант первичного гиперальдостеронизма встречается в 7—38% случаев [17].

Использование отношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы (А/АРП) впервые было предложено К. Hiramatsu и соавт. в 1981 г. В настоящее время этот диагностический тест рекомендован для проведения скринингового обследования с целью исключения первичного гиперальдостеронизма. Протокол проведения теста: забор крови производится утром после 30-минутного нахождения в положении сидя. Время нахождения в покое в данном тесте равно времени клиренса активного ренина и составляет 30 мин, клиренс альдостерона более продолжителен — около 4 ч. Результат: отношение концентрации альдостерона (нг/дл) к активности ренина плазмы (нг/мл/ч), превышающее 30, с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии (в той или иной мере) автономной гиперпродукции альдостерона и требует дополнительного обследования (проведения ортостатической пробы). Отношение >50 позволяет диагностировать наличие первичного гиперальдостеронизма [19, 20].

Тест обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для определения нарушений в системе ренин—ангиотензин—альдостерон (96,8 и 94,1% соответственно) [20].

При наличии сопутствующей терапии β -блокаторами отмечено достоверное повышение соотношения концентрации альдостерона и активности ренина плазмы, что снижает специфичность диагностического теста, увеличивая процент ложноположительных результатов. Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, антагонистов альдостерона приводит к снижению отношения А/АРП, увеличивая долю ложноотрицательных результатов и уменьшая, таким образом, чувствительность диагностического теста [22].

В то же время в других исследованиях продемонстрировано, что данное отношение имеет низкую воспроизводимость [21]. Обработка плазменных образцов, особенно в отношении времени инкубации, и разбавление отличаются в различных лабораториях. Отсутствие стандартизации является основным методическим недостатком. У больных со сниженной концентрацией ренина, напри-

мер при низкорениновой АГ, отношение имеет более низкий предел. Появление моноклональных антител к активному ренину позволило проводить прямое измерение концентрации активного ренина плазмы независимо от уровня ангиотензиногена [18].

По данным N. Unger и соавт. [15], S. Petersenn и соавт. [21], продемонстрировано, что в отличие от определения А/АРП соотношение концентрации альдостерона плазмы к концентрации ренина плазмы не зависит от суточного ритма. Авторы считают концентрацию ренина плазмы надежным и удобным критерием для проведения скринингового обследования пациентов на предмет первичного гиперальдостеронизма в амбулаторных условиях независимо от их положения в пространстве во время забора крови [15].

Адренокортикальный рак

Встречаемость адренокортикального рака составляет от 0,6—2,0 до 4—12 случаев на 1 млн, по сведениям разных исследователей [3, 15, 22].

Карциномы коры надпочечников редки, но отличаются высокой инвазивностью. На их долю приходится 0,05—0,2% всех случаев рака, заболеваемость составляет около 1,7 на 1 млн населения в год [22]. На КТ адренокарциномы — обычно большие, гетерогенные, неоднородной плотности образования с кальцификатами и некрозами.

Отмечено закономерное увеличение доли аденокарцином с ростом размера опухоли: среди опухолей диаметром <4 см — менее 1%, тогда как среди опухолей размером >6 см — до 25% [6].

Адренокарцинома может быть гормонально-активной или не иметь гормональной активности. Доля гормонально-активных опухолей среди адренокарцином зависит от возраста больного и составляет, по данным различных авторов, 26—94% [23]. Прогноз при адренокортикальном раке неблагоприятен: средняя продолжительность жизни больных составляет 18 мес, 5-летняя выживаемость — 16—44% [3].

Также надпочечники, будучи хорошо кровоснабжаемым органом, являются местом метастазирования многих опухолей, в частности лимфомы, карциномы легких, меланомы, опухоли почек, яичников. У пациентов с сопутствующими злокачественными заболеваниями 50—75% инсиденталом составляют метастазы [24].

Ткань злокачественных опухолей коры надпочечников содержит ряд ферментов, которые запускают биосинтез неполноценных стероидов, поэтому при данных заболеваниях в плазме крови повышена концентрация предшественников стероидных гормонов, что типично для ферментной блокады. При раке надпочечника нередко повышается уровень дегидроэпиандростендиона сульфата,

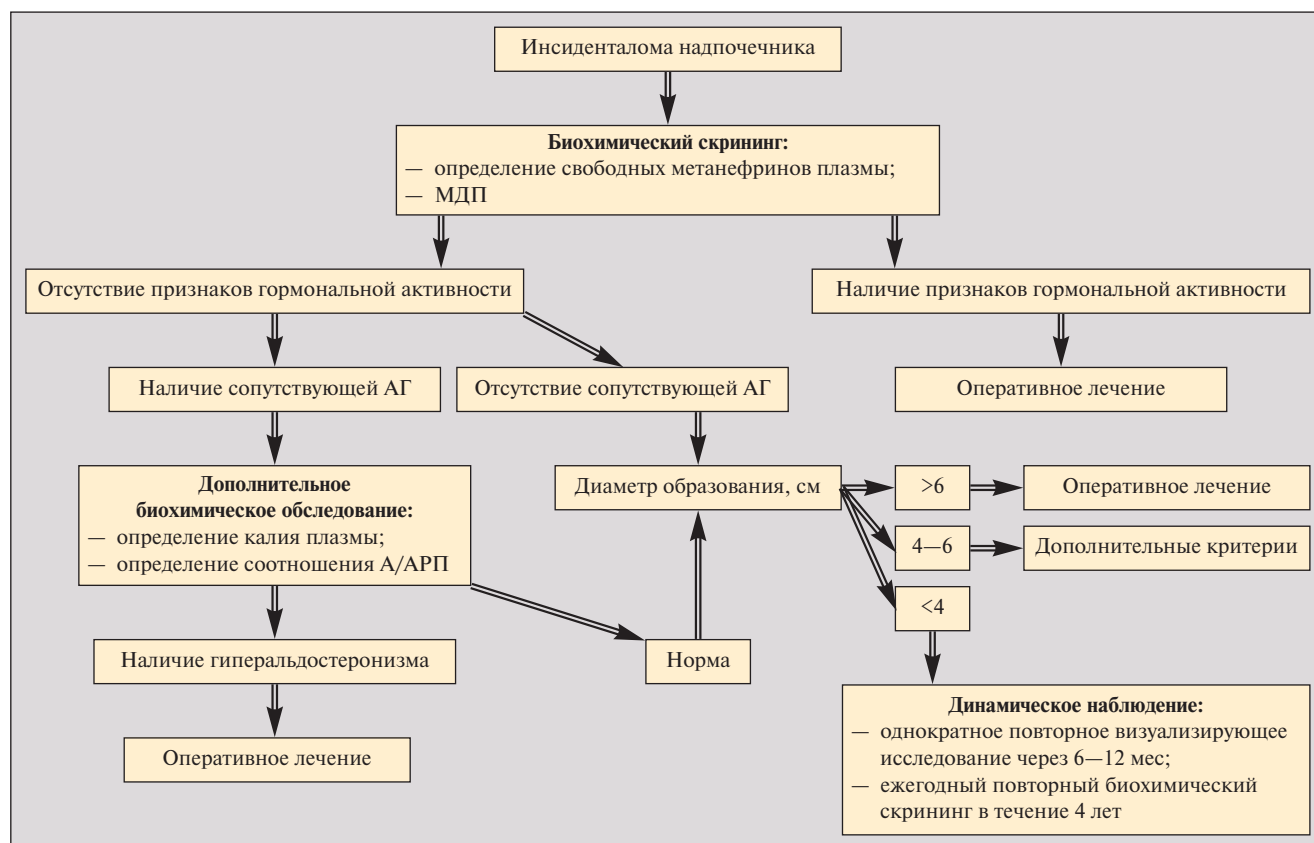


Рис. 3. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инсиденталомой надпочечников. Приводится по [1], с изменениями

поэтому его определение, по мнению некоторых ученых, возможно в схеме скринингового обследования [25], однако чувствительность и специфичность данного диагностического теста не определены, соответственно, он не может быть рекомендован для рутинного скринингового обследования [1].

Заключение о доброкачественном характере биоптата, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), не позволяет исключить злокачественный характер опухоли. Учитывая также высокий процент осложнений, развивающихся при проведении этой процедуры, ТАБ не рекомендована к применению в качестве стандартной диагностической процедуры при наличии инсиденталомы надпочечника [26]. ТАБ может быть использована для верификации метастатического поражения надпочечника при наличии в анамнезе злокачественных опухолей экстраадrenalной локализации после исключения бессимптомного течения феохромоцитомы.

Алгоритм скринингового обследования пациентов с инсиденталомой надпочечников

В 2002 г. в США состоялась научная конференция с участием врачей различных специальностей, в ходе которой был принят консенсус по тактике обследования и лечения пациентов с инсидентало-

мами надпочечников (State-of-the-Since Conference, 4—6 February 2002) [1]. Согласно консенсусу, первоначально в рамках скринингового обследования необходимо определение свободных метанефринов плазмы и проведение МДП для исключения феохромоцитомы и синдрома Кушинга, ассоциированных с инсиденталомой надпочечника. Только при наличии сопутствующей АГ показано дополнительное обследование в целях исключения первичного гиперальдостеронизма.

Также были определены продолжительность динамического наблюдения и кратность проводимого обследования: через 6—12 мес показано однократное повторное проведение визуализирующего исследования для оценки динамики размеров образования. При наличии роста образования ≥ 10 мм рекомендовано оперативное лечение в связи с отсутствием возможности исключения малигнизации.

Целесообразно проведение повторного ежегодного биохимического обследования в течение первых 4 лет после выявления инсиденталомы. При наличии признаков гормональной активности в ходе динамического наблюдения показано оперативное лечение, а при отсутствии этих признаков и роста заболевания в дальнейшем наблюдении необходимости нет (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). NIH Consens State Sci Stats 2002;19(2):1—25.
2. Candel M.F., Flores B., Albarracin A. et al. Adrenal incidentalomas. A disease on the increase [in Spanish]. Cir Esp 2006;79(4):237—40.
3. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004;25:309—40.
4. Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D. et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). Ann Intern Med 2003;138:424—9.
5. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocr Invest 2006;29(4):298—302.
6. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocr Metab 2000;85(2):637—44.
7. Kievit J., Haak H.R. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. Endocr Metab Clin North Am 2000;29(1):69—90.
8. Terzolo M., Bovio S., Pia A. et al. Subclinical Cushing's syndrome. Arq Bras Endocr Metab 2007;51:1272—9.
9. Linos D.A. Adrenal incidentaloma (adrenaloma). Hormones (Athenes) 2003;2(1):12—21.
10. 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 Endocr Metab 2008;93(5):1526—40.
11. Katabami T., Obi R., Shirai N. et al. Discrepancies in results of low and high dose dexametasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. Endocr J 2005;52(4):463—9.
12. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. J Clin Endocr Metab 2003;88:2656—66.
13. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина, 2005.
14. Майстренко Н.А., Довганюк А.С., Фомин Н.Ф., Ромашенко П.Н. «Гормонально-неактивные» опухоли надпочечников. СПб.: Элсби-СПб, 2001.
15. Unger N., Schmidt I.L., Pitt C. et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. Eur J Endocr 2004;150:517—23.
16. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J., Young W.F. Jr. 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 Endocrinol Metab. 2003;88:553—8.
17. Bernini G., Moretti A., Argenio G., Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocr 2002;146:523—9.
18. Vierhapper H. Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. Exp Clin Endocr Diabetes 2007;115(8):518—21.
19. Mulatero P., Milan A., Fallo F. et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocr Metab 2006;91:2618—23.
20. Tiu S.C., Choi C.H., Shek C.C. et al. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and test characteristics under different conditions of blood sampling. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling. J Clin Endocr Metab 2005;90:72—8.
21. Petersenn S., Unger N., Walz M.K., Mann K. Diagnostic value of biochemical parameters in the differential diagnosis of an adrenal mass. Ann N Y Acad Sci. 2006;1073:348—57.
22. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 2004;11:1—18.
23. Sturgeon C., Shen W.T., Clark O.H., et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? J Am Coll Surg 2006;202(3):423—30.
24. Aron D.C. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. Rev Endocr Metab Disord 2001;2(3):335—42.
25. Bornstein S.R., Stratakis C.A., Chrousos G.P. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. Ann Intern Med 1999;130:759—71.
26. Quayle F.J., Spitzer J.A., Pierce R.A. et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. Surgery 2007;142(4):497—502.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла новая книга



И.Н. Шевелев, А.О. Гуца. Дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника.

В книге обобщен опыт хирургического и консервативного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний шейного отдела позвоночника, представлена современная диагностическая и патофизиологическая концепция лечения этой патологии.

Монография содержит разделы, посвященные патологической анатомии и биомеханике шейного отдела позвоночника при развитии дегенеративно-дистрофических изменений. Большое внимание уделено неврологической диагностике и нейровизуализации дегенеративной компрессии спинного мозга и корешков. Включено описание хирур-

гических вмешательств при различной степени распространенности дегенеративного процесса и формировании специфического неврологического синдрома (в частности, синдрома позвоночной артерии).

Книга представляет интерес для широкого круга специалистов — нейрохирургов, вертебрологов, невропатологов, специалистов диагностического профиля, а также для врачей-реабилитологов, остеопатов и мануальных терапевтов.

Приобрести книгу можно в магазине «Медицинская книга» (Москва, Комсомольский проспект, 25), а также заказать в издательстве по телефону: 8(499) 929-96-19.

Стоимость книги — 1000 руб, с пересылкой — 1100 руб.