

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Л.И. Данилова

**АДРЕНАЛОВЫЕ ИНСИДЕНТАЛОМЫ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕБНЫЕ АЛГОРИТМЫ**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 616.45-006(075.9)

ББК 54.15я73

Д 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 3 от 23.04.2019

Автор:

Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор
медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Прохоров А.В., заведующий кафедрой онкологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», доктор
медицинских наук, профессор

Кафедра кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ»

Данилова Л. И.

Д 18

Адреналовые инсиденталомы в клинической практике:
дифференциально-диагностические критерии и лечебные алгоритмы:
учеб.-метод. пособие /Л.И. Данилова. – Минск: БелМАПО, 2019. – 20с.

ISBN 978-985-584-344-4

В учебно-методическом пособии обобщены современные представления о
диагностических критериях и лечебных подходах при адреналовых инсиденталомых.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ переподготовки по специальностям
"Эндокринология" (дисциплина "Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы,
надпочечников, половых желез"), "Общая врачебная практика" (дисциплина
"Внутренние болезни"); «Терапия» (дисциплина "Дифференциальная диагностика
эндокринных заболеваний"), а также повышения квалификации врачей-эндокринологов,
врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-
хирургов, врачей-онкологов.

УДК 616.45-006(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-584-344-4

© Данилова Л.И., 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
АДРЕНАЛОВЫЕ ИНСИДЕНТАЛОМЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ	6
КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АДРЕНАЛОВЫХ ИНСИДЕНТАЛОМ. ДИАГНОСТИКА	7
ЛЕЧЕНИЕ	14
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	18

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ –	адренокортикотропный гормон
ВДКН	врожденная дисфункция коры надпочечников
СД	сахарный диабет
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
ОТ	окружность талии
ИМТ	индекс массы тела
Хс	холестерол
Хс ЛПВП	холестерол липопротеинов высокой плотности
Хс ЛПНП	холестерол липопротеинов низкой плотности
Тг	триглицеролы
HU	Хаунсфилд единицы /Hounsfield units
HbA1C	гликированный гемоглобин
ESE	Европейское общество эндокринологов
BMD	минеральная плотность костной ткани
DHEAS/ДГЭАС	дигидроэпиандростерон сульфат
ТТ	общий тестостерон
17-ОН-прогестерон	17-гидроксипрогестерон

ВВЕДЕНИЕ

С развитием технологий визуализации внутренних органов и широким их использованием в клинической практике возросло количество случаев случайно обнаруживаемых образований в надпочечниках. Распространенность таких случайных находок в мире достигает 4,2%, из которых – более 85% являются нефункционирующими образованиями.

Термин «инсиденталома» был введен сравнительно недавно для обозначения таких случайных находок при визуализации внутренних органов, головного мозга «с иной целью», что отмечено в международном руководстве. В зависимости от локализации выделяют адреналовые, питуитарные инсиденталомы и т.д.

По мере нарастания интереса к проблеме инсиденталом и накопления клинического материала, создавались и обновлялись практические руководства и международные рекомендации. Европейское Общество Эндокринологов (European Society of Endocrinology) совместно с научным сообществом, занимающимся изучением адреналовых опухолей (European Network for the Study of Adrenal Tumors), в рекомендациях 2016 г. представили диагностический алгоритм дифференциальной диагностики после подтверждения визуализации аденомы надпочечника, включающий проведение короткого дексаметазонового теста с целью исключения синдрома Кушинга, фракционированное определение метанефринов в моче для исключения феохромоцитомы и оценку соотношения альдостерона и активности ренина плазмы (исключение первичного гиперальдостеронизма).

Остаются спорными трактовки минимальной функциональной активности визуализируемых адреналовых образований. Чаще речь идет о минимальной автономной секреции кортизола, что, как полагают, может быть ассоциировано с возрастанием частоты ряда системных эффектов (метаболических нарушений, ускорением темпов потери минеральной плотности костной ткани, частоты сосудистых катастроф).

В международном руководстве ESE обращено внимание на четкие критерии дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного образования надпочечников, важность исключения необоснованно дорогого мониторинга доброкачественных инсиденталом. Важный посыл медицинскому сообществу – решение вопроса о тактике ведения инсиденталомы должно приниматься мультидисциплинарной командой экспертов.

АДРЕНАЛОВЫЕ ИНСИДЕНТАЛОМЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Проблема инсиденталом в клинической практике затрагивает интересы разных специалистов, когда важно провести дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного генеза находки случайной визуализации, исключить или подтвердить его гормональную активность, включая автономную секрецию кортизола, определить лечебную тактику. В общих рекомендациях международного консенсуса – отмечена важность регистрации роста образования, его функциональной гормональной активности, возраста пациента для принятия решения об адреналовой хирургии [16].

Случайно визуализируемое образование надпочечника у ребенка или пожилого пациента должно насторожить специалиста в отношении более высокой вероятности его злокачественного характера. Проведение безконтрастного КТ или МРТ исследования на этапе скрининга и, в ряде случаев, принятие решения о незамедлительной эндокринной хирургии. ***Руководство ESE выступает против рутинной биопсии инсиденталомы, пока не получены доказательства наличия злокачественного заболевания в организме*** (раздел R 6.3.5).

Представляют клинический интерес результаты ретроспективного анализа 229 случаев адреналовых инсиденталом, обследованных в университетской клинике в период 2009-2014 гг. [11]. Тщательное изучение клинических данных, лабораторных тестов и записей радиологической визуализации позволило подтвердить наличие доброкачественной нефункционирующей инсиденталомы надпочечников у 85,2% (195) пациентов. Среди случаев функциональной активности адреналовых образований – у 8 (3,5%) обследованных имела место автономная секреция кортизола, 11 (4,8%) – альдостерона, в 15 (6,6%) – катехоламинов. Адреналэктомия была выполнена у 84 пациентов (36,8%). Наиболее частым патологоанатомическим диагнозом оказался диагноз адреналовой кортикальной неоплазии. Так, 32/38 пациентов имели аденому надпочечника (Weiss <4 критериев) и 6/38 – карциному (Weiss >4 criteria). Диагноз доброкачественной феохромоцитомы был подтвержден иммуногистохимически в 16 случаях, псевдокисты – в 12, метастазов – в 10, кровоизлияния – в 3-х, некроза – в одном случае, гиперплазии – 2-х, другое – 5.

Авторы обратили внимание на междисциплинарные аспекты диагностики и ведения пациентов с адреналовыми инсиденталомами.

Адреналовая инсиденталома

код МКБ-10: E27.9. Болезнь надпочечников неуточнённая;

Определение: инсиденталома (адреналовая) – случайно обнаруживаемое образование надпочечника при выполнении диагностического поиска и визуализации органов брюшной полости с иной целью.

Классификация инсиденталом

Выделяют единичные и множественные инсиденталомы.

По локализации – в одном надпочечнике или в обоих (моно- и билатеральные).

С отсутствием или наличием минимальной/субклинической гормональной активности (автономный минимальный гиперкортизолизм, субклинический гиперкортизолизм).

Ранее принятое деление инсиденталом в зависимости от размера (менее или более 2 см в диаметре/более 3 см и др.) потеряло свое значение в связи новыми технологиями визуализации (КТ), позволяющими верифицировать или заподозрить злокачественный характер образования исходя из исходной денситометрической плотности по шкале Хаунсфилда (HU>10 или <10).

Выделяют ассоциированные заболевания, наличие которых влияет на диагностический поиск (артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, остеопороз/остеопения, переломы тел позвонков).

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АДРЕНАЛОВЫХ ИНСИДЕНТАЛОМ. ДИАГНОСТИКА

Выделяют проявления автономного функционального гиперкортизолизма (минимального) в виде отсутствия классических признаков синдрома Кушинга, но наличия висцерального ожирения без стрий и диспластичности.

Отмечают более быструю потерю минеральной плотности костной ткани у лиц с адреналовыми инсиденталомами, метаболические нарушения (дислипидемия), развитие атеросклеротического процесса.

Диагностика

Обязательная	Дополнительная
<p>При случайном обнаружении адреналового образования проводят уточнение его возможной гормональной активности.</p> <p>Уточняют возможные клинические проявления заболеваний, при которых имеет место адреналовая локализация нейроэндокринной опухоли (кортикостерома, феохромоцитомы, альдостерома). Анализируют семейный анамнез, гинекологический анамнез у женщин (наличие или отсутствие вторичных нарушений менструальной функции).</p> <p>Проводят антропометрические измерения (рост, вес, ОТ, ИМТ)</p>	<p>Визуализация надпочечников, забрюшинного пространства – 3-х фазное КТ исследование с радиофармпрепаратом; КТ/ПЭТ.</p> <p>В рамках дифференциальной диагностики: визуализация гипофиза / МРТ с контрастированием (динамика накопления и выведения радиофармпрепарата)</p>
<p>Короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона.</p> <p>Определение DHEAS в сыворотке крови</p>	<p>Определение концентрации в суточной моче свободного кортизола (не менее 2-х измерений);</p> <p>определение суточной экскреции метанефрина и норметанефрина с мочой;</p> <p>определение соотношения альдостерона и активности ренина плазмы крови</p> <p>определение уровня суточной экскреции альдостерона с мочой</p>
<p>Измерение АД неоднократно</p>	<p>Денситометрия позвоночника, шеек бедренных костей</p>
<p>Биохимический анализ крови: Са 2++, Са общий, К+, Na+, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, HbA1c</p>	<p>Прием (осмотр, консультация) врача-онколога;</p> <p>прием (осмотр, консультация) врача-хирурга (эндокринного)</p>
<p>УЗИ надпочечников, органов малого таза; КТ исследование надпочечников (неконтрастное); ЭКГ</p>	<p>Прием (осмотр, врачебная консультация) врача-кардиолога</p>
<p>Общий анализ крови;</p>	

общий анализ мочи	
При билатеральных инсиденталоммах- гидроксипрогестерон сыворотки крови	17- АКТГ крови; нагрузочный тест с синактеном (исключение надпочечниковой недостаточности)

Диагностические критерии

Диагностические критерии инсиденталомы – наличие образования (образований) надпочечника (одного или обоих), обнаруженное случайно при отсутствии отчетливой клинической картины нейроэндокринного заболевания, КТ признаков злокачественности процесса и отсутствие анамнеза злокачественного заболевания (меланомы, тимомы и др.). Возможна минимальная функциональная автономия инсиденталомы (минимальная автономная секреция кортизола).

Инструментальные КТ критерии инсиденталом. Большинство адrenaловых инсиденталом – адrenaлoкoртикальнe адeнoмы с бoльшим содержанием липидов и при КТ исследовании характеризуются по шкале Хаунсфилда значениями денситометрической плотности <10 НУ (Хаунсфилд/Hounsfield units).

К лабораторным диагностическим критериям инсиденталомы относят: супрессия или низкие уровни ДГЭАС в сыворотке крови (ниже нижнего значения для используемого лабораторного набора).

Уровень кортизола в сыворотке крови более 50 нмоль/л (1,8 мкг/100 мл) после короткого супрессивного теста с 1 мг дексаметазона и уровень кортизола в слюне в поздние ночные часы (между 23 и 24 часами) более 4 нмоль/л (145 нг/100 мл) позволяют говорить о подтверждении активности адrenaлoвoгo гипeркoртизoлизмa.

Для адrenaловых инсиденталом с автономной секрецией кортизола предлагается отсекающее значение кортизола в ходе 1 мг теста с дексаметазоном более 50 нмоль/л (1,9 мкг/100 мл), но менее 138 нмоль/л (5.0 мкг/100 мл) (ESE 2016) [16].

В руководстве Европейского общества эндокринологов отдельно отмечено, что минимальная автономная секреция кортизола при инсиденталоммах не приводит к развитию синдрома Кушинга.

У индивидуумов с нормальными результатами тестов 1-ого этапа, и высокой вероятностью гиперкортизолизма, в том числе – в сочетании с

инсиденталомой либо при подозрении на циклическую форму синдрома Кушинга рекомендуется дальнейшее обследование эндокринологом.

При наличии нормальных результатов тестов и низкой вероятности синдрома Кушинга, но выявлении остеопении/остеопороза неуточненной этиологии, висцерального ожирения – рекомендуется повторное обследование через 6 месяцев.

При наличии хотя бы одного положительного теста (включая ложноположительные) и при подозрении на субклинический гиперкортизолизм рекомендуют до обследование под наблюдением эндокринолога для подтверждения или исключения диагноза.

Тест определения содержание свободного кортизола в суточной моче (UFC). Считается информативным, если величины UFC в 4 раза превышают нормальные значения 24 часового UFC (10-150 мкг/24ч).

На достоверность теста влияет аккуратность сбора суточной мочи и определение креатинина мочи, употребление избытка жидкости в течение всего периода сбора суточной мочи на свободный кортизол. Состояние почечных функций уточняют до старта теста с целью избегания ложноотрицательных результатов.

Ложноположительные результаты возможны у пациентов с морбидным ожирением, депрессией, возбуждением, алкоголизмом, иными состояниями, для которых характерен псевдо-Кушинг синдром.

Тесты с дексаметазоном. У здоровых лиц прием супрафизиологических количеств глюкокортикоидов супрессирует АКТГ и секрецию кортизола. При эндогенном синдроме Кушинга любого генеза имеет место отсутствие такой супрессии при приеме низких доз синтетического глюкокортикоида.

Короткий тест с 1 мг дексаметазона/DST. Ночной тест с дексаметазоном – простой скрининговый тест для выполнения в амбулаторных условиях. Доза дексаметазона в 1 мг дается между 23.00 -24.00 часами и уровень кортизолемии измеряется в интервале между 08.00-09.00 часами следующего утра.

Пороговые уровни кортизолемии после ночного теста с 1 мг дексаметазона варьируют в пределах 100-200 нмоль/л (3,6-7,2 µg/dl) в случае использования современных наборов. Отсекающее значение (cut off) для данного теста - 50 нмоль/л (<1,8 µg/dl), чувствительность теста 95%.

Ложноположительные результаты короткого ночного теста с 1 мг дексаметазона имеют место у 50% женщин, принимающих контрацептивные препараты.

Эстроген-содержащие препараты должны быть исключены у пациентки за 6 недель до проведения диагностических тестов.

Дифференциальная диагностика инсиденталом проводится с целью уточнения наличия или отсутствия минимальной гормональной активности адреналового образования, наличия функциональной автономии.

Исключают центральный гиперкортизолизм (смазанные, циклические формы заболевания). Минимальная функциональная активность (автономная секреция кортизола с субклиническим адреналовым гиперкортизолизмом) имеет место в 5-25% случаев инсиденталом надпочечников. Определение свободного кортизола в суточной моче и тест с 1 мг дексаметазона рассматривают как наиболее эффективные на 1-ом этапе верификации минимального функционального гиперкортизолизма (минимальной автономной «кушингоидной» активности) инсиденталомы.

При наличии артериальной гипертензии проводят диагностический скрининг для исключения феохромоцитомы, первичного гиперальдостеронизма.

Асимптомные феохромоцитомы встречаются в 5% адреналовых инсиденталом. *Скрининг на феохромоцитому при малых гомогенных инсиденталомах менее 10 HU – нецелесообразен.* Определение метанефрина (референсные значения <1,7 мкмоль) и нормметанефрина (референсные значения <4.0 мкмоль) в суточном количестве мочи позволяет исключить или подтвердить гормональную активность.

Скрининг на первичный гиперальдостеронизм проводят при малых размерах инсиденталомы, но наличии резистентной к антигипертензивной терапии артериальной гипертензии. Соотношение альдостерон/ренин более 800 и/или суточная экскреция альдостерона более 40 нмоль – говорят в пользу альдостеромы.

Билатеральные адреналовые инсиденталомы. Диагностический протокол идентичен таковому при унилатеральных инсиденталомах, включая клиническую и гормональную оценку образования (раздел R 6.1.2 ESE-2016 рекомендаций), исключение автономной секреции кортизола. Отдельно обращается внимание на целесообразность исключения врожденной адреналовой гиперплазии (врожденной дисфункции коры надпочечников) путем определения концентрации 17-гидроксипрогестерона, а также –

проведение тестов для исключения надпочечниковой недостаточности (оценка динамики кортизолемии в ходе короткого АКТГ/синактенового теста) при клинических или визуализационных подозрениях на инфильтративный процесс в надпочечниках или кровоизлияния.

При интерпретации повышенных величин 17-гидроксипрогестерона следует помнить, что причиной, помимо ВДКН, может быть продукция стероидных предшественников адреналовым образованием злокачественного генеза, либо макронодулярной адреналовой гиперплазией. В этих случаях низкий или супрессированный уровень АКТГ плазмы/сыворотки крови может помочь исключить врожденную адреналовую гиперплазию (ВДКН).

Билатеральное увеличение надпочечников вследствие метастатического процесса крайне редко приводит к надпочечниковой недостаточности (раздел R 6.3.6 ESE-2016 рекомендаций).

Панель экспертов в разделе R 5.3. *рекомендует воздерживаться от повторных гормональных исследований и тестов у пациентов с адреналовыми инсиденталомами при отсутствии изначальных отклонений и проявлений эндокринной активности – до момента появления клинических признаков эндокринной активности или усугубления сочетанных заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа) (+000).*

Рекомендация воздерживаться от систематического мониторинга гормональных тестов при исходном кортизоле крови равном или менее 50 нмоль/л (1,8мкг/100 мл) после короткого низкодозового теста с дексаметазоном (1 мг) основана на исследованиях, свидетельствующих, что развитие автономной секреции кортизола без клиники синдрома Кушинга имеет место исключительно редко – не более 0-11% всех нефункционирующих адреналовых инсиденталом.

Раздел R 5.4

Адреналовые инсиденталомы характеризуются отсутствием или наличием смазанной/неотчетливой симптоматики на фоне отсутствия или минимальной автономной гормональной активности образования.

«Обвинение» инсиденталомы во всех заболеваниях, имеющих место у пациента со случайно обнаруженным образованием надпочечника, порой ведет по ложному пути диагностики, необоснованно увеличивая затраты здравоохранения.

Формулировка диагноза с примерами.

Пример 1.

Инсиденталома правого надпочечника, размерами 1,5x1,0 см. Висцеральное ожирение 2 ст. (ИМТ 32 кг/м²) как компонент метаболического синдрома с гипертриациглицеролемией, артериальной гипертензией 1 ст., риск 4.

Пример 2.

Инсиденталома левого надпочечника, размерами 2,5x1,0 см. Предиабет (Нарушение гликемии натощак; HbA1c 6,0%). Артериальная гипертензия 2 ст., риск 4.

Пример 3.

Билатеральные инсиденталомы надпочечников, размерами 2,5x1,0 см и 1,5x3,0 (справа). Хронический аутоиммунный тиреоидит с сохраненной функцией и размерами щитовидной железы и функцией (ТТГ 2,5 мМЕ/л; св.Т4 16,0 пмоль/л). Дисгормональное состояние перименопаузального периода с легкими вегетососудистыми пароксизмами. Остеопения шейек бедренных костей. Дефицит витамина Д. Вторичный гиперпаратироз.

Цель лечения: Удаление инсиденталомы с верифицированной минимальной гормональной активностью или размерами более 4 см в диаметре (ESE), и/или увеличением размеров за 12 месяцев на 20% (или 0,8 см).

Показания для госпитализации:

- рост размеров инсиденталомы на 20% или 0,8-1,0 см за 12 месяцев;
- случайное обнаружение адреналовой инсиденталомы размерами менее 4 см, но необходимостью проведения дифференциально-диагностического поиска и выполнения диагностических нагрузочных тестов;
- наличие инсиденталомы, размерами менее 1 см, у пациента со злокачественной артериальной гипертензией (проведение дифференциально-диагностического поиска);
- наличие субклинических признаков гиперкортизолизма, соответствующих критериям целесообразности диагностического поиска;
- подготовка к эндокринной хирургии.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение инсиденталом. Адреналэктомия рассматривается в качестве стандарта лечения при унилатеральных образованиях надпочечников с клиническими признаками избыточной гормональной продукции (ESE-2016). Это касается первичного гиперальдостеронизма, феохромоцитомы, адреналового синдрома Кушинга.

Вместе с тем, в руководстве ESE четко обосновывается отсутствие целесообразности хирургического лечения при неактивных доброкачественных адреналовых инсиденталомах с очевидными признаками доброкачественности при их визуализации.

Обязательные условия принятия такого решения – доказательства доброкачественности при визуализации (раздел R 5.2) и отсутствие эндокринной активности (раздел R 5.2).

Был достигнут консенсус экспертов ESE с экспертами европейской группы по изучению опухолей надпочечников по важному аспекту – диаметру образования. Таким образом, если диаметр опухоли менее 4 см и имеют место доказательства доброкачественного характера образования при визуализации – необходимости хирургического лечения нет. В руководстве обращено внимание на возможность персонифицированного протокола ведения с принятием решения об адреналэктомии в случае размеров доброкачественной инсиденталомы выше 4 см, поскольку вероятность злокачественности образования возрастает по мере нарастания его размеров. Между тем, эксперты возражают против использования термина «отсекающее значение», так как решение должно приниматься индивидуально - абсолютной связи размера опухоли и риска злокачественности нет.

В разделе R 4.3 указано, что *лапароскопическая адреналэктомия выполняется у пациентов с унилатеральным образованием и наличием подозрения на злокачественных характер – радиологических признаков возможной злокачественности – при диаметре, равном или менее 6 см, но отсутствии признаков инвазии (+000).*

Раздел R 4.4. *Рекомендуется адреналэктомия с открытым доступом при унилатеральном адреналовом образовании с радиологическим подозрением на злокачественность процесса и признаками инвазии (+000).*

Раздел R 4.5. *Рекомендуют индивидуализированный подход к пациенту, который не укладывается в ни в одну из указанных категорий (+000).*

Раздел R 4.5. *Рекомендуют применение глюкокортикоидов в периоперативный период в общепринятых дозах («стресс-дозах») у всех пациентов, получающих хирургическое лечение по поводу опухоли надпочечника, если есть признаки автономной секреции кортизола.*

Указанная рекомендация обусловлена тем, что автономная секреция кортизола инсиденталомой приводит к супрессии АКТГ и развитию надпочечниковой недостаточности после удаления образования, даже если отсутствовали клинические признаки гиперкортизолизма. В последующем – необходимо титровать дозу глюкокортикоидов по персонифицированному сценарию для конкретного пациента.

Билатеральные инсиденталомы. В случае билатеральных инсиденталом с минимальной автономной секрецией кортизола, согласно ESE-2016 рекомендациям, двусторонняя адреналэктомия не проводится, если отсутствуют клинические и лабораторные признаки синдрома Кушинга.

В индивидуальных случаях, при нарастании клиники гиперкортизолизма, принятии во внимание возраста пациента, величины кортизолемии в ходе малого дексаметазонового теста, – предлагают удаление доминантного макроузла надпочечника, полагая, что есть параллелизм между размером узла и продукцией кортизола.

В рекомендациях обсуждается более высокая летальность и заболеваемость при двусторонней адреналэктомии, пожизненная зависимость от заместительной терапии, риски адреналового криза в течение жизни, несовершенства современной заместительной терапии по поводу первичной адреналовой недостаточности.

Эффективность унилатеральной адреналэктомии у пациента с билатеральной макронодулярной гиперплазией надпочечников, согласно имеющимся данным – минимальна, что позволяет обсуждать ее нецелесообразность [10].

У молодых пациентов с билатеральной макронодулярной гиперплазией надпочечников, семейным анамнезом заболевания - предполагают наличие aberrantных рецепторов. В этих редких случаях проводят мониторинг в динамике за гормональными показателями и, при возможности, верификацию активности рецепторов и характера мутации.

Диспансерное наблюдение

Пациент с инсиденталомой адреналовой локализации до окончательной верификации диагноза наблюдается по индивидуальному плану, исходя из фенотипа заболевания, размеров образования, наличия или отсутствия признаков гормональной активности. Оценивают динамику роста образования за 3-6-12 месяцев. При увеличении на 0,5-0,8 см за 12 месяцев, в зависимости от исходной картины визуализации, – рассматривается решение об оперативном лечении.

Наблюдение пациентов, которым не проводили хирургическое лечение.
В разделе R 5.1 рекомендаций указано, что эксперты выступают против мониторингования визуализационных данных у пациентов с четкими исходными критериями доброкачественности при визуализации и размерами инсиденталомы менее 4 см (+000).

Рассматриваемая рекомендация объединенной группы экспертов основана на результатах оценки данных 2300 пациентов, включенных в наблюдение [3, 9]. Ни одного случая злокачественности не было зарегистрировано при адреналовых инсиденталоммах с типичными чертами адренокортикальных аденом при исходной визуализации. Между тем ряд ***экспертов аргументируют повторное неконтрастное КТ или МРТ исследование через 6-12 месяцев при диаметре инсиденталомы более 4 см.***

Раздел R 5.1 рекомендаций включают предложение для случаев с промежуточными данными визуализации и отсутствием решения о хирургическом лечении, которое заключается в проведении ***неконтрастного КТ или МРТ исследования через 6-12 месяцев*** для исключения существенного роста.

Предлагается выполнение хирургической резекции, если образование увеличилось более, чем на 20% (или, по крайней мере, на 5 мм в своем наибольшем диаметре) за указанный период. Если рост ниже указанных критериев, дополнительное КТ/МРТ исследование рекомендуется через следующие 6-12 месяцев.

В тех случаях, когда остаются спорные трактовки данных визуализации и отсутствует абсолютная уверенность в доброкачественном характере инсиденталомы, – панель экспертов допускает КТ/МРТ мониторингование для более ранней верификации быстрого роста, что характерно для образований

злокачественного генеза. В свою очередь, отсутствие роста за 6-12 месяцев делает заключение о злокачественности маловероятным.

Используя критерий в 20% роста образования в наибольшем диаметре, что принято в большинстве онкологических исследований, панель экспертов сохраняет рекомендацию хирургического лечения при верификации роста инсиденталомы (на 20%). Вместе с тем, в обсуждении экспертов указаны ссылки на публикации о редких случаях минимального роста злокачественной адреналовой аденокарциномы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. / M.B. Elamin, M.H. Murad, R. Mullan, D. Erickson [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008. – Vol. 93(5). – P. 1553-1562.
2. Accuracy of new recommendations for adrenal incidentalomas in the evaluation of excessive cortisol secretion and follow-up. / A. Ruiz, T. Michalopoulou, F. Megia [et al.] // *Eur. J Clin. Invest.*, 2018. – Nov 9 :13048. Doi : 10.1111/eci.13048
3. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. / M.A. Zeiger, G.B. Thompson, Q.Y. Duh, A.H. Hamrahian [et al.] // *Endocr. Pract.*, 2009. – Vol. 15(Suppl 1). – P.1-20.
4. Boland, G.W.L. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 3. The algorithmic approach to definitive characterization of the adrenal incidentaloma / G.W.L. Boland // *Am J Roentgenol.*, 2011. – Vol. 196(2). – P. W109-W111.
5. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas / M. Debono, M. Bradburn, M. Bull, B. Harrison, R.J. Ross [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014. – Vol. 99(12). – P. 4462-4470.
6. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. / L. Canu, J.A.W. Van Hemert, M.N. Kerstens, R.P. Hartman [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab*, 2019. – Vol. 104(2). – P. 312-318 : doi :10.1210/jc.2018-01532.
7. Di Dalmazi, G. Adrenal adenomas, subclinical hypercortisolism, and cardiovascular outcomes / G. Di Dalmazi, R. Pasquali // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2015. – Vol. 22(3). – P.163-168.
8. Di Dalmazi, G. Adrenal Incidentaloma: Picking out the High-Risk Patients / G. Di Dalmazi // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 2018. – Oct 29 : DOI: 10.1055/a-0713-0598.
9. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome : comparison of four tests / R.A. Alwani, L.W. Schmit Jongbloed, F.H. de Jong, A.J. van der Lely [et al.] // *Eur. J Endocrinol.*, 2014. – Vol. 170(4). – P. 477-486.
10. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. / J.C. Andrews, H.J. Schunemann, A.D. Oxman, K. Pottie [et al.] // *J Clin. Epidemiol.*, 2013. – Vol. 66. – P. 726-735.
11. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography / N.M. Neary, O.J. Booker, B.S. Abel, J.R. Matta, N. Muldoon, N. Sinaii, R.I. Pettigrew, L.K. Nieman, A.M. Gharib // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013. – Vol. 98(5). – P. 2045-2052.
12. Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal

masses – a systematic review and meta-analysis. / J. Dinnes, I. Bancos, L. Ferrante di Ruffano, V. Chortis [et al.] // *Eur. J Endocrinol.*, 2016. – Vol. 175. – P. R51-64.

13. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma / M. Terzolo, A. Stigliano, I. Chiodini, P. Loli [et al.] // *Eur. J Endocrinol.*, 2011. – Vol. 164(6). – P. 851-870.

14. Low DHEAS: A Sensitive and Specific Test for the Detection of Subclinical Hypercortisolism in Adrenal Incidentalomas. / M.C. Deneded, A.K. Annamalai, O. Prankerd-Smith, N.Freeman [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017. – Vol. 102. – P.786-792.

15. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. / M. Fassnacht, W. Arlt, I. Bancos, H. Dralle, J. Newell-Price [et al.] // *Eur. J Endocrinol.*, 2016. – Vol. 175(2). – P. G1-G34 : doi : 10.1530/EJE-16-0467.

16. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk / L. Tauchmanova, R. Rossi, B. Biondi, M. Pulcrano [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002. – Vol. 87(11). – P. 4872-4878.

17. Primary malignant tumors of the adrenal glands / M.Q. Almeida, J.E. Bezerra-Neto, B.B. Mendonca [et al.] // *Clinics (San Paolo)*. – 2018 Dec 10; 73 (suppl 1) :e756s. doi : 10.6061/clinics/2018/e756s.

18. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study / G. Di Dalmazi, V. Vicennati, E. Rinaldi, A.M. Morselli-Labate [et al.] // *Eur. J Endocrinol.*, 2012. – Vol. 166(4). – P. 669-677.

19. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. / Y. Akehi, H. Kawate, K. Murase, R. Nagaishi // *Endocr. J.*, 2013. –Vol. 60(7). – P.903-912.

20. Sandrev, A. Recommendations for the management of adrenal incidentalomas: what is pertinent for radiologists? / A. Sandrev // *Br. J Radiol.*, 2017. – Vol. 90(1072) :20160627. Doi : 10.1259/bjr.20160627.

21. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? / G. Di Dalmazi, R. Pasquali, F. Beuschlein, M. Reincke // *Eur. J Endocrinol.*, 2015. – Vol. 173(4). – P. M61-M71.

22. Terzolo, M. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. / M. Terzolo, A. Pia, G. Reimondo // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., 2011. – Vol. 76 (1). – P. 12-18.

23. The diagnosis of Cushing's syndrome: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. / L.K. Nieman, B.M. Biller, J.W. Findling, J. Newell-Price [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008. – Vol. 93(5). – P. 1526-1540.

24. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. / M. Debono, A. Prema, T.J. Hughes, M. Bull, R.J. Ross [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013. – Vol. 98(6). – P. 2383-2391.

Учебное издание

Данилова Лариса Ивановна

АДРЕНАЛОВЫЕ ИНСИДЕНТАЛОМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
И ЛЕЧЕБНЫЕ АЛГОРИТМЫ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.04.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»

Печ. л. 1,19. Уч.- изд. л. 0,90. Тираж 100 экз. Заказ 63.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

