

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ИНЦИДЕНТАЛОМА
НАДПОЧЕЧНИКОВ (ДИАГНОСТИКА
И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА).
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА**

Москва
2015

СОДЕРЖАНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ	4
II. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	4
III. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОНП	5
1. КТ НАДПОЧЕЧНИКОВ	5
2. МРТ	5
3. ПЭТ	5
4. УЗИ	5
IV. ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	6
1. КОРТИКОСТЕРОМА	6
2. ФЕОХРОМОЦИТОМА	7
3. АЛЬДОСТЕРОМА	7
4. АНДРОГЕНПРОДУЦИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЬ	8
5. ЭСТРОГЕНПРОДУЦИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЬ НАДПОЧЕЧНИКА	8
V. АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК	9
VI. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ КАРЦИНОМА	9
VII. ДВУСТОРОННИЕ ОНП	9
VIII. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНП	9
IX. ЛЕЧЕНИЕ	11
X. НАБЛЮДЕНИЕ	11
XI. МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТОВ	11
1. ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ	11
2. ФЕОХРОМОЦИТОМА	13
3. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ	14

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

А – альдостерон
АГ – артериальная гипертензия
АКР – аденокортикальный рак
АКТГ – аденокортикотропный гормон
АПА – альдостерон-продуцирующая аденома
АРП – активность ренина плазмы крови
АРС – отношение альдостерон/ренин (альдостерон-рениновое соотношение)
БДП – большая дексаметазоновая проба
БИК – болезнь Иценко-Кушинга
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
ГКС – глюкокортикостероиды
ДГЭА-С – дегидроэпиандростеронсульфат
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм
К – кортизол
КРГ – кортикотропинрилизинг гормон
КТ – компьютерная томография
МЙБГ – метайодбензилгуанидин
МРТ – магнитно-резонансная томография
НП – надпочечники
ОНП – образование надпочечника
ПБ – пункционная биопсия
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
ПКР – прямая концентрация ренина
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СД – сахарный диабет
СИК – синдром Иценко-Кушинга
ССК – субклинический синдром Кушинга
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФХЦ – феохромоцитома
НУ- единица Хаунсфилда

• Для выражения качества определенных рекомендаций использованы термины «**рекомендовано**» для тезисов, выработанных на основании подавляющего большинства мнения экспертов (помечается как 1) и «**предлагается**» для рекомендаций, которые не сопровождаются подавляющей поддержкой экспертов (помечается как 2). По критериям доказательной медицины обозначение $\Theta\Theta\Theta$ использовано при низком уровне доказательности рекомендации, $\Theta\Theta\Theta\Theta$ — при среднем, и $\Theta\Theta\Theta\Theta\Theta$ — при высоком, $\Theta\Theta\Theta\Theta\Theta\Theta$ — при абсолютном.

ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

I. ВВЕДЕНИЕ

Инциденталом (incidental — внезапный, случайный) надпочечника (НП) — это образование надпочечника(-ов) (ОНП), выявленное при визуализирующем обследовании не по поводу патологии НП, а в связи с другими причинами[1]. ОНП могут оказаться как гормонально-неактивными (около 70%), так и гормонально-активными, могут исходить из различных зон НП или иметь неспецифическую органную принадлежность, иметь доброкачественную или злокачественную природу. В каждом случае выявления ОНП должна рассматриваться вероятность наличия его гормональной активности и злокачественного потенциала.

При ОНП необходимо дифференцировать следующие морфологические варианты заболеваний:

- **Адренокортикальные образования:** рак, аденома
- **Опухоли мозгового вещества надпочечников:** феохромоцитомы
- **Метастазы в надпочечник**
- **Другие образования:** киста, гематома, липома, миелолипома, нейрофиброма, нейробластома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), гемангиома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, тератома, амилоидоз, абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии (туберкулез и т.д.), эхинококкоз, криптококкоз и т.д.
- **Псевдонадпочечниковые образования** (ошибочные заключения о наличии ОНП): образования почки, поджелудочной железы, селезенки, желудка, печени, лимфатических узлов, кровеносных сосудов.

II. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Оценить точную распространенность и число случаев ОНП в популяции достаточно сложно. Тем не менее, по данным аутопсийных исследований их распространенность составляет 1,4—8,7%. Необходимо помнить, что в аутопсийных исследованиях не учитываются случаи удаленных при жизни опухолей. Большинство выявляемых образований составляли опухоли небольших размеров. Распространенность образований более 1,5 см составляет 1,8%, а доля образований более 6 см — 0,025%. По данным компьютерной томографии (КТ) случайные ОНП выявляются у 0,6—4,4% обследованных пациентов, 79% из них — менее 2 см. Отмечается увеличение числа выявления ОНП с возрастом пациентов — среди лиц старше 50 лет их частота составляет 3—7%, тогда как у обследованных до 30 лет только 0,2%. Двусторонние ОНП встречаются в 2—10% всех случаев[2].

Доказано, что большинство ОНП - доброкачественные аденомы, которые составляют ~ 80 % всех опухолей. Феохромоцитомы (ФХЦ) выявляются, по разным данным, в 1,5 — 23 % случаев, тогда как адренокортикальный рак (АКР) в 1,2 — 12 %. Такие большие различия в частоте выявления ФХЦ, АКР и других опухолей, зависят от критериев включения и дизайна различных исследований [3]. Таблица 1.

Таблица 1. Частота выявления различных типов ИН [2].

Тип	%	Интервал (%)
Клинические исследования		
1. Аденома	80	33–96
гормонально-неактивная	75	71–84
кортикостерома	12	1–29
альдостерома	2,5	1,6–3,3
ФХЦ	7	1,5–14

АКР	8	1,2–11
2. Метастазы	5	0–18
Хирургические исследования		
1. Аденома	55	49–69
гормонально-неактивная	69	52–75
кортикостерома	10	1–15
альдостерома	6	2–7
ФХЦ	10	11–23
АКР	11	1,2–12
2. Миелолипома	8	7–15
3. Киста	5	4–22
4. Ганглионеврома	4	0–8
5. Метастазы	7	0–21

III. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОНП

1. КТ надпочечников

При выявлении на КТ ОНП необходимо оценить их размер, форму, топическое расположение и определить плотность в неконтрастную фазу. На КТ доброкачественные образования НП обычно гомогенные, плотность их невысока (менее 10—15 HU), контур достаточно четкий (1|0000). Однако около трети доброкачественных ОНП (ДОНП) могут не иметь низкой «неконтрастной плотности». Для проведения дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей коры НП предлагается использовать показатели КТ плотности как в нативную фазу, так и на разных фазах выведения контраста (1|0000). Снижение КТ плотности через 10 минут после введения контраста более, чем на 50% свидетельствует в пользу ДОНП. Однако, при оценке показателей полувыведения контраста при КТ у опухолей с изначально низкой плотностью специфичность метода значительно ниже [4].

2. МРТ

МРТ не имеет преимуществ перед КТ надпочечников. ДОНП на T2-взвешенных изображениях имеют пониженную плотность (изоинтенсивны относительно печени) в сравнении с другими вариантами образований. При динамическом МРТ-исследовании НП с гадолинием определяется выраженное накопление контраста и его более медленное высвобождение при злокачественных новообразованиях, по сравнению с доброкачественными[4].

3. ПЭТ

Дорогостоящий метод исследования. Проведение ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) наиболее чувствительно в отношении злокачественных поражений.

4. Ультразвуковое исследование

Как правило, метод позволяет выявлять ОНП размерами более 1 см, при этом необходима высокая квалификация специалиста. УЗИ исследование имеет большое значение в диагностике кист надпочечников и миелолипом. Существуют патогномичные УЗИ признаки таких образований: гиперэхогенная, однородная структура. При убедительном диагнозе (миелолипома, киста), подтвержденном КТ и УЗИ, ежегодное лабораторное обследование не требуется, рекомендовано наблюдение (УЗИ, размер). При больших размерах и молодом возрасте пациента,

возможно, рассмотрение вопроса о хирургическом лечении. Особое внимание к кистозным образованиям, так как похожие признаки (участки некроза и кровоизлияний) могут быть при феохромоцитоме [4]!

Размер образований НП — важный критерий дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей. Вероятность злокачественной опухоли возрастает при больших размерах образований. Таблица 2.

Таблица 2. КТ и МРТ семиотика некоторых типов образований надпочечников [5].

	ДОНП	АКР	ФХЦ	Метастаз
Размер (d)	< 3 см	>4 см	>3 см	обычно <3 см
Форма	Округлая, четкий контур	Неправильная, нет четкого контура	Округлая, овальная, четкий контур	Овальная, нечеткий, прерывистый контур
Структура	Гомогенная	Гетерогенная, с участками различной плотности	Гетерогенная с жидкостными участками	Гетерогенная с участками различной плотности
Сторона выявления	Одиночная или двусторонняя	Одиночная или двусторонняя	Одиночная или двусторонняя	Двусторонняя
Неконтрастная плотность	<10 HU	>10-25 HU	>10-25 HU	>10-25 HU
Васкуляризация в контрастную фазу	–	+	+	+
Изменение плотности через 10 мин выведения контраста	>50%	<50%	<50%	<50%
T2взвешенные изображения	=	+	+++ наиболее гиперинтенсивны	+
Некрозы, кальцинаты, кровоизлияния	редко	часто	часто	Встречается не всегда
Рост	Медленный (менее 1 см в год)	Быстрый (более 2 см в год)	Медленный (0,5-1 см в год)	Различный

Примечание: HU—единица Хаунсфилда.

IV. ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

1. Кортикостерома

Кортикостерома — доброкачественная опухоль коры НП, является вариантом эндогенного АКТГ-независимого гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга). При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является ситуация, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топические исследования проводятся целенаправленно для диагностики клинического варианта заболевания (поражение НП или гипопиза, АКТГ-эктопический синдром).

К основным клиническим признакам гиперкортицизма относят:

1. диспластическое ожирение — перераспределение подкожно-жировой клетчатки в верхнюю половину туловища с отложением жира в надключичных областях, шейных позвонках, при сравнительно тонких конечностях, «лунообразное лицо»
2. трофические изменения кожных покровов, появление багровых стрий
3. артериальная гипертензия, тахикардия
4. вторичный гипогонадизм (ранний симптом)
5. нарушение углеводного обмена (стероидный диабет)
6. миопатия
7. электролитные нарушения — гипокалиемия (при эктопической АКТГ-секреции уровень калия практически всегда понижен, что может быть очень полезным в дифференциальной диагностике, до 10% пациентов с кортикотропиномой, также, имеют гипокалиемию), иногда гипернатриемия.
8. оппортунистические и грибковые инфекции вследствие вторичного иммунодефицита
9. системный остеопороз
10. гиперпигментация кожных покровов (АКТГ-эктопический синдром)

Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5—20% больных со случайными находками в надпочечниках. Субклинический гиперкортицизм (пре-Кушинг синдром, СГК) характеризуется автономным (АКТГ—независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма. Однако, у пациентов с СГК значительно чаще выявляется избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, репродуктивные расстройства и остеопороз. Также, в 1,5% случаев СГК переходит в развернутый синдром Иценко-Кушинга (СИК) в течение года. Существуют противоречия о необходимости оперативного лечения синдрома субклинического гиперкортицизма, выявленного у больных с инциденталомой надпочечника. Необходимо выполнение рандомизированных клинических испытаний, для выработки оптимальной лечебной тактики(2|0000). Наиболее редко встречается синдром циклического гиперкортицизма с эпизодической гиперсекрецией кортизола, при этом промежутки между пиками варьируют от нескольких дней до многих месяцев. При нормальных тестах и обоснованном подозрении на циклический вариант гиперкортицизма рекомендуется повторное тестирование, по возможности скорректированное по времени с манифестацией или усилением клинических признаков (2|0000) [7].

2. Феохромоцитома

ФХЦ надпочечника — образование исходящее из мозгового слоя надпочечника и продуцирующее катехоламины. Внадпочечниковая ФХЦ (параганглиома) в зависимости от производной ткани может быть как гормонально-активной, так и гормонально-неактивной. Ранее считалось, что обязательным клиническим признаком ФХЦ является кризовая АГ, однако, по современным представлениям, заболевание может протекать и без повышения АД или характеризоваться, наоборот, эпизодами гипотонии [9]. Иногда подъемы АД могут быть настолько кратковременными, что их не успевают фиксировать.

В настоящее время известно, что более 30—40% ФХЦ могут иметь генетическую причину развития [9]. Таким образом, для всех пациентов с феохромоцитомой необходимо рассмотреть вопрос о генетическом обследовании (1|0000).

Наследственная ФХЦ ассоциируется со следующими патологиями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН 2 типа), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL) и семейные параганглиомы. В последние годы открыты новые малоизученные мутации генов *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDH5/SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *MAX* и *HIF2A*. Генетически-детерминированные феохромоцитомы чаще диагностируют у пациентов младше 40 лет и, как правило, отличаются мультифокальным и двусторонним поражением.

Семейные параганглиомы обусловлены мутацией генов *SDHB* (большая часть), *SDHD*, *SDHA* и *SDHC*. При этом синдроме около 70% ФХЦ имеют вненадпочечниковую локализацию и, почти всегда, норадреналиновый (норметанефриновый) тип секреции.

ФХЦ в рамках болезни фон Гиппеля-Линдау характеризуются также, норадреналиновым типом секреции опухоли. Вненадпочечниковые поражения встречаются в 30% случаев. Другие проявления заболевания — гемангиоматоз сетчатки, гемангио- и нейробластомы ЦНС, кисты (поликистоз) или рак почки, мелкокистозная трансформация, нейроэндокринные опухоли и рак поджелудочной железы.

Сочетание ФХЦ с медуллярным раком щитовидной железы при синдроме МЭН 2 типа, обусловлен мутацией гена *RET*, ответственного за синтез тирозинкиназы. Вненадпочечниковая локализация и злокачественная феохромоцитома описываются в единичных наблюдениях (казуистически редко). Преимущественный тип опухолевой секреции – адреналиновый (метанефриновый). Другие клинические проявления синдрома: гиперпаратиреоз (МЭН 2А типа), ганглионейроматоз слизистых ЖКТ и марфаноподобная внешность (МЭН 2В типа).

Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа), ассоциирована с множеством нейроэндокринных опухолей (нейрофибром) внутренней и наружной локализации. Синдром нейрофиброматоза I типа диагностируется по типичным кожным проявлениям. При этом заболевании феохромоцитома встречается в 20-35% случаев. Частота вненадпочечникового поражения около 50%[8].

3. Альдостерома

Альдостерома – образование надпочечника автономно продуцирующее альдостерон. Всегда характеризуется наличием АГ (2 и 3 стадии по JNC). Соответственно, предпринимать обследование, с целью выявления гиперальдостеронизма, у пациента без АГ не целесообразно(1|0000).

В 35–75% случаев у пациентов может наблюдаться гипокалиемия, проявляющаяся мышечной слабостью, парезами, парестезиями и судорогами.

У 50–70% пациентов вследствие дистрофических изменений почечных канальцев, нефросклероза на фоне АГ и межпочечного воспаления интерстиция почки на фоне гипокалиемии («гипокалиемическая почка») наблюдается никтурия, полиурия, гипоизостенурия[10].

4. Андрогенпродуцирующая опухоль, секреция ДГЭА-сульфата

Для большинства случаев инциденталом характерен низкий уровень ДГЭА-сульфата. Это исследование позволяет исключить андрогенпродуцирующую опухоль НП, такие образования сопровождаются яркой клиникой у женщин — развитие признаков вирилизации, однако у мужчин единственным проявлением такого образования может быть усиление половой потенции. Высокий уровень ДГЭА-сульфата выявляется, также, при адренокортикальном раке[2].

5. Эстрогенпродуцирующая опухоль надпочечника

Опухоли надпочечников, секретирующие эстрогены, встречаются редко, чаще у детей. Однако, из общего количества феминизирующих опухолей 40-50% встречаются у взрослых мужчин, тогда как у женщин такие опухоли не описаны, что видимо, связано с трудностью диагностики признаков повышенной феминизации организма у женщин.

Наиболее частым симптомом заболевания у мужчин является гинекомастия, наблюдаемая в 98% случаев. Развивается атрофия яичек, снижается либидо и потенция, уменьшается рост бороды и усов.

Диагностическими критериями является сниженный уровень гонадотропинов на фоне высокой секреции эстрагенов[2].

V. АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЙ РАК

Несмотря на то, что рак НП встречается редко, его течение крайне агрессивное и прогноз неблагоприятен. Функционально- активные карциномы выявляются у 62% пациентов с АКР. Наиболее частое проявление гормональной активности – гиперкортицизм, встречаются симптомы смешанной гормональной активности.

Для оценки вероятности АКР используется два параметра: размер опухоли и ее радиологическая семиотика. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 5 см и более имеет чувствительность 92–94%, однако ее специфичность в отношении АКР низка. АКР составляет около 2% случаев среди опухолей размерами до 4 см, 6% среди опухолей 4,1–6 см и 25% среди опухолей более 6 см. Однако, использование только размера ОНП в качестве критерия злокачественности может привести к пропуску случаев АКР малых размеров. На сегодняшний день продолжительность жизни больных с АКР после хирургического лечения составляет менее 50% за 5 лет[11].

VI. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ КАРЦИНОМА

Метастатическая карцинома выявляется у половины пациентов с инциденталомами, у которых в анамнезе 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 рака известен. В другом случае рекомендовано проведение ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ(1|0000) [6,10].

VII. ДВУСТОРОННИЕ ОНП

При выявлении двусторонних образований в НП необходимо дифференцировать: метастатическое поражение НП (1|0000), гиперплазию (или формирование гормонально-неактивной аденомы) НП при врожденной дисфункции коры надпочечников (фиксируется повышенный уровень 17-ОНпрогестерона), истинное двустороннее ОНП и инфильтративные поражения НП. Важно при двусторонних изменениях в НП исключить не только повышенную их функцию, но и надпочечниковую недостаточность[4].

VIII. ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНП

1. Опрос пациента (жалобы; сопутствующие и перенесенные заболевания; семейный анамнез)

2. Осмотр и физикальное обследование пациента

2. Общеклинические обследования

- биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, АСТ, АЛТ, креатинин

- клинический анализ крови

3. ЭКГ

4. Консультация кардиолога (при необходимости)

5. **Гормональное обследование (1 этап – поликлиническое звено)** - исключение гормональной активности ОНП высокочувствительными тестами

- **анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин (1|0000)** (при повышении уровня метилированных производных катехоламинов более, чем в 3 раза проведение дополнительных тестов (2 этап) нецелесообразно (1|0000)).

- **исследование кортизола сыворотки крови утром в ходе малой дексаметазоновой пробы или ночного дексаметазонового теста (НДТ1) или анализ суточной мочи на свободный кортизол (двукратное определение) или исследования вечернего кортизола в слюне (двукратное определение) или ПТД2(1|0000). Таблица 4.**

- **определение соотношения альдостерон/ренин (АРС) (1|000):** альдостерон, активность ренина плазмы крови или прямая концентрация ренина. Обследование проводится только у пациентов с АГ!

- определение эстрадиола, ЛГ, ФСГ, тестостерона, ДГЭА-сульфата, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) по показаниям

6. Гормональное обследование (2 этап – поликлиническое звено или стационарное обследование)—высокоспецифические подтверждающие тесты или дополнительные исследования при сомнительных результатах предыдущих тестов («серая зона»). При необходимости, проводятся в стационаре.

- при сомнительном результате первичного гормонального обследования для исключения феохромоцитомы (анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин): **Тест с Клонидином** или **анализ крови на Хромогранин А** или повторить через некоторое время (не более 6 месяцев) предыдущее исследование, максимально исключив факторы оказывающие влияние на результат [8].

- при сомнительном результате («серая зона») первичного гормонального обследования для исключения эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) выполняются другие диагностические тесты первого этапа (1|000). Также, возможно проведение комбинированного теста **ПТД2+ кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ)**. Однако, в настоящее время КРГ в РФ не зарегистрирован. Для подтверждения автономной функции опухоли (для дифференциальной диагностики форм ЭГ) используются исследование АКТГ в плазме, большая дексаметазоновая проба (БДП), тесты с КРГ, десмопрессин (препарат в виде раствора для инъекций, в настоящее время, в РФ не зарегистрирован) и др. Таблица 5.

- при сомнительном («серая зона») или положительном результате первичного гормонального обследования для исключения первичного гиперальдостеронизма (АРС) проводится **тест с физиологическим раствором** или **тест с каптоприлом** (низкая информативность) или **тест с флудрокортизоном** или **тест с пероральной натриевой нагрузкой**(1|000). Таблица 9. Тесты с флудрокортизоном и натриевой нагрузкой в РФ практически не применяются. Тест с постуральной нагрузкой («**Маршевая проба**»), в настоящее время, считается вспомогательным в диагностике альдостеромы при нерезультативном ССВЗК и наличии односторонней опухоли надпочечника (проводится в стационаре) (1|000). В ряде случаев может возникнуть необходимость проведения нескольких подтверждающих тестов, суммарная оценка динамики А, АРП позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз первичного гиперальдостеронизма (ПГА).

7. Исследования для уточнения **латерализации автономной** секреции при двусторонних ОН или при подозрении на двустороннюю секрецию.

- **Сцинтиграфия с I¹²³-метайодбензилгуанидином** (при феохромоцитоме) (2|000). Также, в сомнительных и трудных диагностических случаях при диагностике феохромоцитомы применяют **ПЭТ с использованием 11С-гидроксиэфедрина, 11С-адреналина, 11С-фенилэфрина и 6-18F-флюородопамина**(2|000).

- **Сравнительный стимулированный селективный забор крови из надпочечниковых вен** (при первичном гиперальдостеронизме). Проводится в стационаре.

8. Пункционная биопсия используется для проведения дифференциальной диагностики между неспецифическими для НП образованиями (метастазы, инфекционные поражения) и опухолями из тканей НП. Цитологическая дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований НП достаточно трудна, однако, применение иммуноцитохимического анализа позволяет улучшить результаты исследования. ПБ небезопасная процедура и может осложниться пневмотораксом, забрюшинным кровотечением, гематомой НП, абсцессом, панкреатитом, диссеминированием ракового процесса при АКР, гипертензивным кризом и смертью при феохромоцитоме. Проведение ПБ оправдано у пациентов с подтвержденным злокачественным заболеванием (2|000), у которых НП – жи-

даемое место метастазирования и в том случае, если обнаружение метастазов в НП может повлиять на выбор лечения и прогноз заболевания. При подтверждении в ходе лабораторного обследования гормональной активности образования НП показаний к пункционной биопсии нет[1,2,5].

IX. ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая поставленный диагноз, определяется дальнейшая тактика ведения пациента: наблюдение или различные варианты лечения (операция, специфическое противовоспалительное лечение, химиотерапия).

Если при доказанной гормональной активности образования НП предпочтительный метод лечения—оперативный (1|000), то при гормонально-неактивном образовании лечебная тактика зависит от признаков «злокачественности» образования и его размеров. С учетом низкой информативности пункционной биопсии НП для выявления первичного рака НП в диагностике используются КТ/МРТ-признаки злокачественного потенциала опухоли. Таблица 2.

X. НАБЛЮДЕНИЕ

Для динамического наблюдения за размерами гормонально-неактивных ОНП ежегодно проводят КТ/МРТ надпочечников, в некоторых случаях, используют УЗИ. Длительное наблюдение за пациентами с нефункционирующими образованиями в НП показывает, что у 5–30% они увеличиваются в размерах. В течение 4-х лет ежегодно необходимо проводить повторное гормональное обследование. По мнению большинства специалистов, основные исследования должны быть направлены на исключение эндогенного гиперкортицизма и феохромоцитомы(1|000).

XI. МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТОВ

1. Эндогенный гиперкортицизм

Диагностические тесты для подтверждения ЭГ

- **НДТ1** – основной скрининговый тест для исключения ЭГ. Методика проведения: в 23 ч пациент принимает per os 1 мг Дексаметазона, в 8 ч утра следующего дня определяют кортизол в крови. В норме кортизол снижается менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) (2|000). Тест неинформативен при алкогольной зависимости, депрессии, приеме некоторых лекарственных препаратов (см.Таблицу 3), острых заболеваниях и инфекциях.

- **ПТД2** – рекомендован для исключения ССК, при ожирении, психических заболеваниях. Методика проведения: Дексаметазон назначается по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч (2 мг/сутки), кортизол в крови определяют в 9 ч утра (через 6 ч после приема последней дозы Д). В норме кортизол снижается менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

- исследование уровня **вечернего кортизола в слюне**, двукратное определение (95% чувствительность, 88–95% специфичность). В норме показатели кортизола в слюне в 23–24 ч составляют 145 нг/дл (4 нмоль/л), метод ELISA. Влияние на показатель возраста пациентов, сопутствующих заболеваний изучено не до конца, однако, у больных с депрессивными расстройствами, страдающих СД в сочетании с АГ может быть его повышение. У пациентов, принимающие препараты лакрицы, использующих жевательный табак или курящих, а так же на фоне стресса может определяться повышенный уровень кортизола в слюне. Использование кремов или гелей для полости рта с ГКС так же могут изменять результаты анализа.

- исследование **кортизола в суточной моче** (двукратное определение) – при эндогенном гиперкортицизме отмечается его повышение. Пациентам должны быть объяснены правила сбора суточной мочи: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая первую утреннюю после следующей ночи. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. Необходимо избегать избыточного приема жидкости (не более 5 литров в сутки), не принимать ГКС-содержащие препараты (Преднизолон и метилпреднизолон обладают перекрестной реактивностью с кортизолом, дексаметазон нет), окрашивающие мочу пищевые продукты и лекарства. Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность. Ложноотрицательные результаты встречаются в 5–10%, в небольшом числе встречаются ложноположительные результа-

ты (у большого числа пациенток с синдромом поликистозных яичников). Если имеется несколько нормальных результатов исследования уровня свободного кортизола мочи, наличие эндогенного гиперкортицизма маловероятно. Однако расчет соотношения кортизол/креатинин может быть более надежным методом.

- исследование **вечернего кортизола крови** (23ч) при эндогенном гиперкортицизме отмечается его повышение (как правило, более 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л)). В настоящее время, рассматривается как дополнительный тест, подтверждающий гиперпродукцию кортизола в организме. У пациентов, принимающие антиконвульсанты, результаты ПТД1 могут быть неинформативны (см. выше). В этих случаях используется определение вечернего кортизола крови (показатель менее 50 нмоль/л исключает заболевание)[7].

Таблица 3. Лекарственные препараты, влияющие на показатели кортизола и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма.

Механизм действия	Препараты
Препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона за счет индукции фермента СYP3A4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона за счет снижения активности фермента печени СYP3A4	Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин
Препараты, повышающие уровень кортизол-связывающего глобулина (ложноположительное повышение кортизола крови)	Эстрогены, митотан
Препараты, прием которых приводит к ложноположительным результатам определения св. кортизола в суточной моче	Карбамазепин, фенофибрат, синтетические ГКС, препараты, ингибирующие 11βHSD2 (препараты лакрицы, солодки, карбенексолол)

Таблица 4. Подтверждающие ЭГ тесты, применяемые в особых клинических случаях.

Заболевание, состояние	Используемые методы исследования для диагностики ЭГ
Беременность	Суточный анализ мочи на св. кортизол. Уровень св. кортизола в 1-м триместре остается в пределах нормы, повышается во 2-м и 3-м триместре, однако повышение показателя более, чем в 3 раза от верхней границы нормы подтверждает диагноз.
Эпилепсия	Определение показателей вечернего кортизола слюны, крови, св. кортизола в суточной моче.
ХПН	Предпочтительнее ПТД1 – подавление кортизола на пробе исключает диагноз, однако отсутствие снижения кортизола в ходе пробы достоверно подтвердить диагноз не может. Нормальные показатели вечернего кортизола так же делают диагноз маловероятным. Анализ св. кортизола в суточной моче не информативен – содержание кортизола в моче снижается при снижении клиренса креатинина до 60 мл/мин, значительно уменьшается при 20 мл/мин
Циклический ЭГ	Предпочтительнее использование определения св. кортизола в суточной моче, вечернего кортизола в слюне, чем ПТД. Результаты ПТД м.б. в норме у таких пациентов. Для постановки диагноза тесты проводят в период манифестации симптомов и в период отсутствия клинических проявлений.
Субклинический ЭГ	При подозрении на синдром субклинического гиперкортицизма рекомендовано использование НДТ1 , исследование суточной мочи на свободный кортизол нецелесообразно. Повышенный ночной сывороточный кортизол, подавленный уровень АКТГ и/или ДГЭА-сульфат подтверждают диагноз синдрома Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников. Измерение АКТГ и ДГЭА-сульфата не является методом первичной диагностики, однако может служить косвенным признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Таблица 4. Основные тесты для дифференциальной диагностики форм ЭГ. БДП.

• ночная проба: определение кортизола в 8ч утра, прием 8 мг Дексаметазона в 23 ч, исследование кортизола в крови в 8 ч утра следующего дня	• кортизол в крови более 1 мкг/дл говорит об автономной секреции кортизола. Снижение уровня кортизола в крови более, чем на 50% (80%) от исходного свидетельствует о БИК, при кортикоостероме и АКТГ-эктопическом синдроме снижения не происходит
• классическая проба Лиддла: прием Дексаметазона в дозе 2 мг каждые 6 часов (в 9.00; 15.00; 21.00; 03.00) в течение 48 часов (всего 16 мг). Кортизол в моче исследуется исходно и на второй день приема Дексаметазона.	• при БИК кортизол снижается на 50 % и более, при кортикоостероме и АКТГ-эктопическом синдроме проба отрицательная

2. Феохромоцитома

Определение в плазме свободных фракций метанефрина и норметанефрина—наиболее чувствительный метод (89,5–100 %), при специфичности 79,4 %–97,6 %. Пациент должен находиться 30 минут в горизонтальном положении, далее, также, в положении лежа проводят забор крови (2|0000). Преимущественные технологии определения: жидкостная хроматография с масспектрометрией и электрохимический метод (2|0000).

Определение фракционированных метанефринов в суточной моче менее чувствительный метод (85,7–97,1 %) при специфичности (68,6–95,1 %). При этой методике обязательно определяют креатинин, в целях исключения ошибок при сборе анализа. Сбор суточной мочи проводят в трехлитровую стеклянную емкость с применением консерванта 10 мл 6 N соляной кислоты; первую утреннюю порцию мочи выливают, отмечают время; всю последующую мочу в течение суток собирают в трехлитровую стеклянную емкость с консервантом, последний раз—утром следующего дня в то же самое время; измеряют полученный объем в миллилитрах. Трехкратное превышение уровня верхней границы нормы может с большой долей вероятности предполагать наличие феохромоцитомы, что не требует проведения дополнительных лабораторных тестов и следующая задача – топическая диагностика опухоли.

Ложноположительные результаты могут быть вызваны использованием некоторых лекарственных препаратов или определенными состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства). Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний является, в своем роде, высокоспецифичным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов. Таким образом, первичное обследование целесообразно проводить без отмены лекарственных средств оказывающих влияние на результаты исследования метанефринов, за исключением ингибиторов КОМТ. Таблица 5.

Таблица 5. Лекарства, которые могут вызвать ложное изменение уровня плазменных и мочевых метанефринов.

Лекарства	Метилированные катехоламины	
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин)	+++	–
Неселективные альфа-адреноблокаторы (феноксibenзамин)	+++	–
Бета-блокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, лабеталол)*	+	+
Ингибиторы MAO (фенелзин, транилципромин, селегилин и др.)	+++	+++
Симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, амфетамин, альбутерол и др.)	++	++
Парацетамол	++	–
Ингибиторы КОМТ	снижение!	снижение!

Примечание. +++ значительное увеличение; ++ умеренное увеличение; + незначительное увеличение; – минимальное увеличение или отсутствие увеличения.

Проведение **теста с Клонидином** (Клофелин, Гемитон, Катапрес) целесообразно при получении результатов фракционированных метанефринов плазмы в пределах «серой зоны» (до 4-х кратного повышения от верхней границы нормы или для мочевых фракций менее 1500 мкг/сутки норметанефрина и менее 750 мкг/сутки метанефрина). Тест используется для повышения специфичности метода определения фракционированных метанефринов плазмы и мочи, так как с высокой вероятностью выявляет ложноположительные результаты. Центральный агонист альфа-2-адренорецепторов понижает тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако не способен подавить секрецию катехоламинов в опухоли. Согласно стандартной

методике, производится базальный забор крови и через 3 часа после приема Клонидина в дозе 0,3 мг на 70кг массы тела. Утром в день проведения пробы и накануне вечером пациенту отменяют, по возможности, все гипотензивные препараты которые он принимал ранее. В настоящее время, нет единого диагностического критерия для оценки теста с Клонидином. Большинство исследователей критерием для исключения феохромоцитомы считают снижение плазменного норметанефрина в пределах нормального диапазона. Специфичность метода, по данным некоторых исследований доходит до 100%, а чувствительность до 98%.

В сомнительных случаях («серая зона»), также, можно использовать измерение сывороточного уровня **Хромогранина А**, общий нейроэндокринный маркер. Данный показатель повышен у 86 % пациентов с феохромоцитомой. Показатель более 100 нг/мл может считаться положительным относительно наличия опухоли. Специфичность данного метода в отношении выявления феохромоцитомы равна 89%, чувствительность — 87%[8].

3. Первичный гиперальдостеронизм

Определение **АРС** производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 часов (до 10ч утра), перед забором крови пациент должен сидеть (лежать) в течение 5–15 минут. До выполнения теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты (в течение 2–3 дней), необходима коррекция гипокалиемии. Главным условием исследования является отмена на 4 недели препаратов значительно влияющих на АРС: спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, другие диуретики и продукты из корня лакрицы (солодки). Если результаты АРС на фоне отмены вышеупомянутых средств не являются диагностическими, необходимо исследование АРС на фоне отмены других гипотензивных средств, в том числе и НПВС на 2 недели. Так как эстроген-содержащие препараты могут понизить уровень ПКР, что обусловит ложноположительный результат АРС, необходимо использовать уровень АРП.

Отмена всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможна у пациентов с умеренной гипертензией. При тяжелом течении АГ рекомендована замена на гипотензивные препараты минимально влияющие на АРС[10]. Таблица 6

Таблица 6. Препараты, оказывающие минимальное влияние на уровень альдостерона, которые рекомендуются для контроля АД во время проведения диагностических тестов на ПГА.

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90-120 мг два раза в день	Используется отдельно или в комбинации с другими препаратами из этой таблицы
Гидралазин (апрессин)	Вазодилататор	10-12,5 мг два раза в день с титрованием дозы до эффективной	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Празозина гидрохлорид	Блокатор α1-адрено-рецепторов	0.5–1 мг два–три раза в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!
Доксазозина мезилат	Блокатор α1-адрено-рецепторов	1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!
Теразозина гидрохлорид	Блокатор α1-адрено-рецепторов	1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!

Для исключения артефактов забор крови должен отвечать следующим условиям:

- осуществляется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно)
- избегать сжимания кулака
- набирать кровь не ранее, чем через 5 секунд после снятия жгута
- сепарация плазмы не позднее 30 минут после забора крови
- перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, т.к. холодной режим увеличивает активность ренина плазмы (АРП)), после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке.

Таблица 7. Диагностическое значение АРС, подтверждающее диагноз ПГА, в зависимости от методики определения альдостерона, АРП, ПКР и единиц измерения (СИ или традиционные).

	АРП нг/мл/час	АРП пмоль/л/мин	ПКР1 мЕд/л	ПКР1 нг/л
Альдостерон нг/дл (1 нг/дл = 10пг/мл = 27.7 пмоль/л в СИ)	20 30 ² 40	1,6 2,5 3,1	2,4 3,7 4,9	3,8 5,7 7,7
Альдостерон пмоль/л	750 ² 1000	60 80	91 122	144 192

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

Таблица 8. Факторы, вызывающие ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты АРС.

Фактор	Альдостерон	Ренин	АРС
β-блокаторы	↓	↓↓	↑ (Л+)
центральные α2-миметики	↓	↓↓	↑ (Л+)
НПВС	↓	↓↓	↑ (Л+)
Калий-теряющие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калий-сберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы АТ-рецепторов	↓	↑	↓ (Л-)
Ca ²⁺ -блокаторы	→↓	↓↑	↑ (Л-)
(группа дигидропиридинов)			
Ингибиторы ренина	↓	↓АРП, ↑ПКР	↓ (Л+)
Гипокалиемия	↓	→↑	↓ (Л-)
Гиперкалиемия	↑	→↓	↑ (Л+)
Ограничение натрия	↑	↑↑	↓ (Л-)
Избыток натрия	↓	↓↓	↑ (Л+)
Пожилой возраст	↓	↓↓	↑ (Л+)
ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

Таблица 9. Тесты подтверждающие ПГА.

Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация результатов	Комментарии
Тест с физиологическим раствором	положение лежа за 1 час до начала утренней (с 8:00 - 9.30) 4-х часовой в/в инфузии 2 л 0.9% NaCl. Кровь на активность ренина или прямой ренин, альдостерон, кортизол, калий определяется в базальной точке и через 4 часа.	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне > 10 нг/дл. «Серая зона» между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелой неконтролируемой препаратами АГ, ХПН, декомпенсированной сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой, некомпенсированной гипокалиемии. Считается наиболее информативным подтверждающим ПГА тестом. Как правило проводится в стационаре, т.к. требует контроля АД и состояния больного, однако, допустимо и амбулаторное проведение.
Тест с каптоприлом	Пациент не менее 1 часа находится в положении сидя/ лежа, затем – прием 25-50 мг каптоприла. Забор крови на ренин, альдостерон и кортизол исходно и через 1-2 часа (все это время пациент сидит/лежит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более чем на 30 % от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА может отмечаться некоторое снижение альдостерона.	Сообщается о большом числе ложноотрицательных и сомнительных результатов. Возможно амбулаторное проведение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grumbach M et al. NIH State-of-the-Science Statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). NIH Consens State Sci Statements (2002) Feb 4–6; 19(2) 1–23.
2. Terzolo M et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. European Journal of Endocrinology (2011); 164; 851–870.
3. Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Бельцевич Д.Г., Ремизов О.В. Впервые выявленные объемные образования надпочечников. Диагностика и дифференциальная диагностика. - Пособие для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М. (2009) - 66 стр.
4. Korivi B et al. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses World J Radiol (2013) March 28; 5(3): 88-97.
5. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. Clinical practice. N.Engl.J.Med. (2007) 356:601-610.
6. Zeiger M et al. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines, Endocr Pract. (2009);15(Suppl 1).
7. Nieman L et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2008), 93(5): 1526–1540.
8. Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma J Clin Endocrinol Metab (2014), 99(6):1915–1942.
9. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. А.Н. Тюльпаков д.м.н., М.А. Лысенко к.м.н.- Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии.-2013-№3-с.19-26.
10. Funder J et al; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. (2008);93:3266-81.
11. Berruti A et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. (2012); 23(7): 131-138.