

112. Pospisilik J. A., Stafford S. G., Demuth H. U. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2677–2683.
113. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
114. Aschner P., Kipnes M. S., Luncsfort J. K. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2632–2637.
115. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2638–2643.
116. Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 2564–2571.
117. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P. J. et al. // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1556–1568.
118. Bosi E., Camisasca R. P., Collober C. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 890–895.
119. Pi-Sunyer F. X., Schweizer A., Mills D. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 132–138.
120. Nauck M. A., Meininger G., Sheng D. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 194–205.
121. Rosenstock J., Baron M. A., Dejager S. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 217–223.
122. Rosenstock J., Baron M. A., Camisasca R. P. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 175–185.
123. Ahren B., Pacini G., Foley J. F. et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1936–1940.
124. Mari A., Sallas W. M., He Y. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 4888–4894.
125. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
126. Demuth H. U., McIntosh C. H., Pederson R. A. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2005. — Vol. 1751. — P. 33–44.
127. Jeckson E. K., Dubinion J. H., Mi Z. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2008. — Vol. 35. — P. 29–34.
128. Deacon C. F., Carr R. D., Holst J. J. // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 130. — P. 1780–1794.
129. Barnett A. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60. — P. 1454–1470.
130. Drucker D. J., Nauck M. A. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1696–1705.
131. Gallwitz B. // *Minerva Endocrinol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 133–147.
132. Bachmann O. P., Kazda C., Gallwitz B. // *Diabetol. Stoffwechsel.* — 2007. — Bd 5. — S. 315–320.

Поступила 10.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.45-006.03-07

А. В. Устюгова, М. Ф. Калашникова, Д. Г. Бельцевич

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Широкое внедрение в практику неинвазивных визуализирующих диагностических методов привело к прогрессивному увеличению числа инциденталом — случайно выявляемых образований различной локализации, без клинических признаков заболевания. Инциденталомы надпочечников, гипопиза, легких, печени и других локализаций относят к так называемым болезням современных технологий. Выбор между активной и выжидательной тактикой в отношении пациентов с инциденталомами становится общемедицинской проблемой [4].

Инциденталома надпочечника — образование размеров более 10 мм, случайно обнаруженное при проведении визуализирующего исследования по показаниям, не связанным с подозрением на наличие патологии надпочечников [12, 13]. Впервые инциденталома надпочечника была описана в 1981 г. G. Geelhoed и C. Spiegel и, независимо, R. Prinz 1982 г. [10], к настоящему времени опухоли надпочечников стали одними из самых распространенных новообразований у человека. Так, при проведении ультразвукового исследования брюшной полости у здоровых людей инциденталомы надпочечника обнаруживаются в 0,1–0,42% случаев [10]. Если в качестве метода визуализации используются компьютерная или магнитно-резонансная томография, выявление инциденталом возрастает до 7% [3, 7].

Ряд исследователей отмечает закономерное увеличение распространенности инциденталом надпочечников с возрастом: в возрастной группе младше 30 лет они встречаются менее чем у 1%, в возрасте от 30 до 70 лет — у 3%, а в старшей возрастной

группе — почти у 10% [2]. Около 60% всех инциденталом надпочечников приходится на возрастную группу — $56 \pm 12,9$ года (F. Mantero, G. Arnaldi, 2000) [13].

Данные о структуре инциденталом надпочечников отличаются значительной вариабельностью. В литературе описано более 44 нозологий, идентифицированных при дальнейшем обследовании пациентов с инциденталомами надпочечника [10]. По мнению G. Mansmann и соавт. [10], большинство этих образований являются доброкачественными и гормонально-неактивными. По данным J. Kievit и соавт. [7], проанализировавших 16 публикаций (общее число обследованных 2770 пациентов), 83,4% инциденталом являются доброкачественными и гормонально-неактивными, в то же время первичный адренокортикальный рак составляет 4,6% (рис. 1).

По данным F. Mantero [10], при обследовании 380 пациентов с инциденталомами надпочечника только 75% инциденталом доброкачественны и гормонально-неактивны, доля адренокортикального рака составляет 12%.

Существенные различия в структуре инциденталом обусловлены разными критериями включения пациентов в исследования, а также объемом проводимого обследования.

Под скрининговым обследованием понимают применение диагностических методов у лиц, не имеющих на момент обследования клинических признаков выявляемого заболевания. Скрининговые обследования позволяют обнаружить явные и субклинические нарушения функции. Однако вопрос о необходимости проведения биохимического



Рис. 1. Структура инцидентом надпочечников [8].

1 — метастазы; 2 — адренокортикальный рак; 3 — феохромоцитома; 4 — кортикостерома; 5 — альдостерома; 6 — гормонально неактивные образования надпочечников — ГНОН.

скрининга среди больных с инцидентомами надпочечников остается открытым, поскольку критерии диагностики субклинических форм, в частности субклинического синдрома Кушинга, не сформулированы до настоящего времени, так же не определена тактика ведения этих пациентов.

Основным диагностическим направлением скринингового обследования пациентов с инцидентомами надпочечников является исключение гормональной активности образования, а именно: кортикостеромы, феохромоцитомы, альдостеромы.

Синдром Иценко—Кушинга, ассоциированный с инцидентомой надпочечника

Распространенность синдрома Иценко—Кушинга, ассоциированного с опухолью надпочечника, составляет 1,4:1 000 000, среди больных с инцидентомами надпочечников от 0,028 до 20%, в зависимости от используемых диагностических критериев идентификации субклинического синдрома Кушинга [10, 17].

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

Наиболее распространена малая дексаметазоновая проба (С. Meier, В. Biller, 1997 г.) [6]. Чувствительность данного теста составляет 98,1—100%, специфичность 80,5—98,9% [6]. Ложноположительные результаты возможны у пациентов, получавших препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона, или при повышении уровня стероидсвязывающего глобулина [6, 10].

Ряд авторов рекомендует для диагностики гиперкортицизма исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой (М. Неггеа и соавт., 1991 г.), чувствительность и специфичность данного метода составляют 94 и 93% соответственно [10].

В начале 90-х годов в литературе впервые появились сообщения о наличии у 5—6% пациентов с инцидентомами надпочечников нарушений взаимосвязи с гипоталамо-гипофизарно-адренало-

вой системе — так называемого субклинического или преклинического синдрома Кушинга. К 2005 г. доля таких пациентов в зависимости от протоколов исследования и диагностических критериев увеличилась до 20% (М. Terzolo и соавт., 2005 г.) [6, 10]. Некоторые исследователи считают субклинический синдром более предпочтительным определением, так как прогрессирование заболевания с развитием манифестного синдрома гиперкортицизма, по результатам исследований с продолжительным динамическим наблюдением таких пациентов, маловероятно [2].

В доступной литературе встречается целый ряд диагностических критериев для идентификации субклинической автономной гиперпродукции кортизола, ниже приведены некоторые из них.

Критериями диагностики субклинического синдрома Кушинга Национальной итальянской группы по изучению опухолей надпочечников (National Italian group of study on adrenal tumors) являются: 2 отклонения в рутинных исследованиях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (суточный ритм кортизола, АКТГ) [6].

N. Valli и соавт. (2001 г.), F. Holleman и соавт. (2005 г.) [6] в качестве скринингового теста для выявления субклинического синдрома Кушинга предлагают использование малой дексаметазоновой пробы. Некоторые авторы с целью уменьшения количества ложноположительных результатов предлагают использовать более высокие дозы дексаметазона — 2—4 мг [16].

Феохромоцитома, ассоциированная с инцидентомой надпочечника

Феохромоцитома — катехоламинпродуцирующая опухоль. Ее распространенность среди пациентов с инцидентомами надпочечника составляет, по данным разных авторов [1, 5] 1,5—23%, среди больных с артериальной гипертензией — 0,1—0,5% [1].

В связи с неспецифическими клиническими проявлениями прижизненная диагностика феохромоцитомы крайне сложна. В работе Mayo Clinic проведен ретроспективный анализ 40 078 аутопсий в период с 1928 по 1977 г. Феохромоцитома была обнаружена в 0,13%, из них в 76% случаев заболевание не было диагностировано при жизни [10].

Типичные клинические проявления феохромоцитомы (периодические головные боли, потливость и сердцебиение) могут отсутствовать. В то же время обнаружение асимптоматических феохромоцитом особенно важно, так как позволяет провести радикальное лечение на доклинической стадии. До последнего времени наиболее чувствительным методом диагностики (65—79%) являлось исследование катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после приступа [1]. Более перспективный метод лабораторной диагностики феохромоцитомы — определение в плазме и моче уровня фракционированных метанефринов. Чувствительность определения плазменных уровней метанефрина и норметанефрина 99% (96—100%), специфичность 89% (87—92%) [5].

Альдостерома, ассоциированная с инциденталом надпочечника

Классическим проявлением первичного гиперальдостеронизма является сочетание артериальной гипертензии, гипокалиемии, снижение активности ренина плазмы (АРП) и повышенная, не подавляемая плазменная концентрация альдостерона. Наличие одного из этих симптомов не позволяет достоверно диагностировать первичный гиперальдостеронизм, так как у части больных с первичным гиперальдостеронизмом может наблюдаться нормокалиемия, а снижение уровня АРП отмечается у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, а также у 5% здоровых лиц [10].

Распространенность альдостеромы среди инциденталом надпочечников, по данным разных исследователей, относительно невелика и составляет 0,6–3,8% [9, 18].

Использование соотношения концентрации альдостерона плазмы к АРП (А/АРП) впервые было предложено К. Hiramatsu и соавт. в 1981 г., в настоящее время этот диагностический тест рекомендован для скринингового обследования с целью исключения первичного гиперальдостеронизма. Протокол проведения теста: забор крови производится утром, не более чем через 30 мин нахождения в вертикальном положении. Тест обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для определения нарушений в системе ренин—ангиотензин—альдостерон (96,8; 94,1% соответственно [11, 13, 14].

При наличии сопутствующей терапии бета-блокаторами отмечается достоверное повышение соотношения концентрации альдостерона и АРП, что снижает специфичность диагностического теста, увеличивая процент ложноположительных результатов [10]. Прием ингибиторов АПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона приводит к снижению соотношения концентрации альдостерона к АРП, увеличивая долю ложноотрицательных результатов и уменьшая таким образом чувствительность диагностического теста [10, 14].

В то же время ряд исследователей (А. Tanabe и соавт., 2003; S. Petersenn и соавт. (2006) продемонстрировали, что данное соотношение имеет низкую воспроизводимость. Отсутствие стандартизации является основным методическим недостатком. Обработка плазменных образцов, особенно время инкубации и разбавление, различаются в разных лабораториях. У больных со сниженным уровнем ренина плазмы, например при низкорениновой артериальной гипертензии, соотношение имеет более низкий предел чувствительности [18].

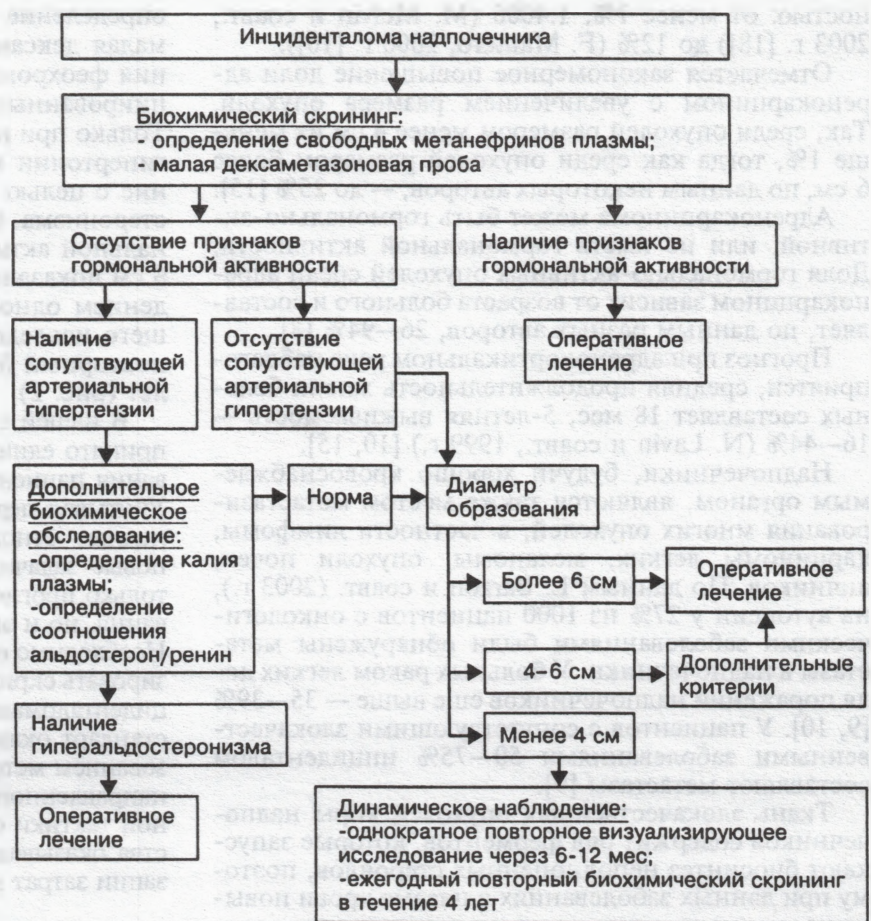


Рис. 2. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталом надпочечников по материалам научной конференции в Национальном институте здравоохранения США (4–6 февраля 2002 г., Bethesda, Maryland) [14].

Появление моноклональных антител к активному ренину позволило проводить прямое измерение концентрации активного ренина плазмы, независимо от уровня ангиотензиногена [18].

В рандомизированном исследовании N. Unger и соавт., (2004 г.) [18], в исследовании S. Petersen и соавт. (2006 г.) было 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 а амбулаторных условиях, независимо от положения в пространстве во время забора крови.

Адренокортикальный рак

Распространенность адренокортикального рака составляет от 0,6–2,0 до 4–12 случаев на 1 000 000 населения, по данным разных исследователей [10].

Карциномы коры надпочечников редки, но высокоинвазивны. На их долю приходится 0,05–0,2% всех случаев рака, заболеваемость составляет около 1,7 на 1 млн населения в год [9]. Данные о доле адренокортикального рака среди инциденталом надпочечников отличаются существенной вариабель-

ностью: от менее 1%, 1:4000 (M. Melvin и соавт., 2003 г. [18]) до 12% (F. Mantero, 2000 г. [10]).

Отмечается закономерное повышение доли аденокарцином с увеличением размера опухоли. Так, среди опухолей размером менее 4 см их меньше 1%, тогда как среди опухолей размером более 6 см, по данным некоторых авторов, — до 25% [15].

Аденокарцинома может быть гормонально-активной, или не иметь гормональной активности. Доля гормонально-активных опухолей среди аденокарцином зависит от возраста больного и составляет, по данным разных авторов, 26–94% [8].

Прогноз при аденокортикальном раке неблагоприятен, средняя продолжительность жизни больных составляет 18 мес, 5-летняя выживаемость — 16–44% (N. Lavin и соавт., 1999 г.) [10, 15].

Надпочечники, будучи хорошо кровоснабжаемым органом, являются также местом метастазирования многих опухолей, в частности лимфомы, карциномы легких, меланомы, опухоли почек, яичников. По данным L. Vazson и соавт. (2003 г.), на аутопсии у 27% из 1000 пациентов с онкологическими заболеваниями были обнаружены метастазы в надпочечники. У больных раком легких доля поражений надпочечников еще выше — 35–39% [9, 10]. У пациентов с сопутствующими злокачественными заболеваниями 50–75% инциденталом составляют метастазы [9].

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 дегидроэпиандростендион-сульфата, поэтому его определение, по мнению некоторых ученых, возможно в схеме скринингового обследования (S. Bornstein и соавт., 1999 г.) [10]. Однако чувствительность и специфичность этого диагностического теста не определена, соответственно он не может быть рекомендован для рутинного скринингового обследования [10, 13].

Данные о доброкачественности, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), не исключают малигнизации, поэтому ТАБ не может быть рекомендована как стандартная диагностическая процедура. ТАБ может быть использована для верификации метастатического поражения надпочечника при наличии в анамнезе злокачественных опухолей экстраадренальной локализации после исключения бессимптомного течения феохромоцитомы [9].

В 2002 г. в Национальном институте здравоохранения США состоялась научная конференция, посвященная тактике обследования и лечения пациентов с инциденталом надпочечников (4–6 февраля 2002 г., Bethesda, Maryland) [13]. В конференции принимали участие врачи различных специальностей: эндокринологи, хирурги, онкологи, морфологи, радиологи, эпидемиологи и др.

По результатам обсуждения был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с инциденталом надпочечников. Первоначально в рамках скринингового обследования проводятся

определение свободных метанефринов плазмы и малая дексаметазоновая проба с целью исключения феохромоцитомы и синдрома Кушинга, ассоциированных с инциденталом надпочечника. Только при наличии сопутствующей артериальной гипертензии показано дополнительное обследование с целью исключения первичного гиперальдостеронизма. В случае отсутствия признаков гормональной активности и размера образования менее 6 см показаны динамическое наблюдение с проведением однократного повторного визуализирующего исследования через 6–12 мес и ежегодный повторный биохимический скрининг в течение 4 лет (рис. 2).

В нашей стране до настоящего времени не было принято единого алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталом надпочечника. Учитывая переход системы здравоохранения на рыночные отношения, перед медициной появляются новые задачи, возникает необходимость оценки не только прогностического значения методов обследования, но и экономических затрат на их проведение. Необходимо обобщить накопленный опыт и оптимизировать скрининговое обследование пациентов с инциденталом надпочечников в России, разработать стандарт оказания медицинской помощи, с использованием методов клинко-экономического анализа, направленного на выбор экономически обоснованной тактики обследования с целью улучшения качества оказываемой помощи и поиска путей минимизации затрат на ее обеспечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. // Феохромоцитома. — М., 2005. — С. 47–70.
2. Bernini G. P., Moretti A., Oriandini C. et al. // Br. J. Cancer. — 2005. — Vol. 92, N 6. — P. 1109.
3. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. // Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 4. — P. 298–302.
4. Candel M. F., Flores B., Albarracin A. et al. // Cir. Esp. — 2006. — Vol. 79, N 4. — P. 237–240.
5. Eisenhofer G., Goldstein D. S., Walthers M. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2656–2666.
6. Holleman F., Endert E., Prummel M. F. et al. // Ned. J. Med. — 2005. — Vol. 63, N 9. — P. 348–353.
7. Kevit J., Haak H. R. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 28, N 1. — P. 69–90.
8. Kvacheniuk A. M. Lik. Sprava. — 2004. — N 2. — P. 39–42.
9. Lumachi F., Basso S. M., Borsato S. et al. // Anticancer Res. — 2005. — Vol. 25, N 66. — P. — 4562.
10. Mansmann G., Lau J., Balk Ethan et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 309–340.
11. Mulatero P., Milan A., Fallo F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2618–2623.
12. Nawar R., Aron D. // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 585–598.
13. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // NIH Consensus State SCI Statements. — 2002. — Vol. 19, N 2. — P. 1–23.
14. Sau-Cheung Tiu, Cheung-Hei Choi, CHIU-chUNG Shek et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 72–78.
15. Surgeon C., Shen W. T., Clark O. H. et al. // J. Am. Coll. Surg. — 2006. — Vol. 202, N 3. — P. 423–430.
16. Takuyuki Katabami, Ryusei Obi, Naoko Shirai et al. // Endocr. J. — 2005. — Vol. 52, N 4. — P. 463–469.
17. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinou N. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 5. — P. 471–482.
18. Unger Nicole, Schmidt Ingo Lopez, Pitt Christian et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 517–523.

Поступила 20.11.07