8. *Корякина Е. В., Белова С. В.* // Науч.-практ. ревматол. — 2001. — № 1. — С. 16—19.
9. *Мягкова М. А.* Естественные антитела к низкомолекулярным соединениям. — М., 2001.
10. *Насонова В. А.* // Consilium medicum. — 2002. — Т. 1. № 1. — С. 25—28.
11. *Родионова Т. И.* // Пробл. эндокринол. — 1997. — № 6. — С. 46—51.
12. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение) — М., 1996.
13. *Серебряков В. Г.* Ревматоидный артрит и системная красная волчанка, сочетающиеся с поражением щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
14. *Серебряков В. Г.* // Ревматология. — 1991. — № 1. — С. 30—33.
15. *Стачинская В. Г.* Функционирование щитовидной железы и ее изменение под влиянием длинноволновых УФ облучений и индуктотермии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1971.
16. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер.с англ., — М., 1989.
17. *Фоломеева О. М., Лобарева Л. С., Ушакова М. А.* и др.// Науч. практ. ревматол. — 2001. — № 1. — С. 15—21.
18. *Хетагурова З. В.* Функциональное состояние гипофиза, периферических эндокринных желез и пути коррекции основных гормональных нарушений у больных РА: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
19. *Шульгина В. Ю., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А.* // Клин. и экспер. тиреоидол. — 2006. — Т. 2. — № 4. — С. 21—30.
20. *Fransis R. M., Sutcliffe A. M., Scane A. C.* // Chapman and Hall Medical. — London, 1998. — P. 29—51.
21. *Goh K. L., Wang F.* // Ann. Rheum. — 1986. — Vol. 45. — P. 579—583.
22. *Greenspan S. L., Greenspan F. S.* // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 750—758.
23. *Hesse D. G., Tracey K. J., Fong Y.* et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1988. — Vol. 166. — P. 147—153.
24. *Papanikolaou D. A.* // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 128. — P. 127—137.
25. *Parmentier M., Libert F., Maenhaut C.* et al. // Science. — 1989. — Vol. 246. — P. 1620—1622.
26. *Peter J. B.* // Diagn. Med. — 1981. — N 4. — P. 19—27.
27. *Robbins J., Rall J. E., Rawson R. W.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1956. — Vol. 16. — P. 573—579.
28. *Sakata S., Matsuda M., Ogawa T.* et al. // Clin. Endocrioal. (Oxford). — 1994. — Vol. 41, N 3. — P. 365—370.
29. *Thomas D. J. B., Young A., Gorsuch A. N.* et al. // Ann. Rheum. Dis. — 1983. — Vol. 42. — P. 297—300.
30. *van Deventer S. J., Buller H. R., ten Gate J. W.* et al. // Blood. — 1990. — Vol. 76. — P. 2520—2526.
31. *Waijer C., Dickens B., Meslin E. M.* // Can. Med. Assoc. J. — 1997. — Vol. 156. — P. 1153—1157.
32. *Yoshida H., Amino N., Yagawa R.* et al. // J. clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 46. — P. 859—862.

Поступила 07.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.45-006.88-07

Г. А. Мельниченко, А. В. Устюгова, М. Ф. Калашникова, М. В. Авксентьева

АЛГОРИТМ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра эндокринологии лечебного факультета, курс стандартизации здравоохранения ММА им. И. М. Сеченова

На основе клинико-экономического анализа разработан алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников.
Проведена комплексная клинико-экономическая оценка эффективности скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников в условиях сложившейся практики, определены средняя стоимость проведения скринингового обследования больного с инциденталомой надпочечника и стоимость одного выявленного случая в условиях сложившейся практики.
На основе клинико-экономического анализа разработан и научно обоснован алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников, использование которого при высокой клинической эффективности позволит значительно сократить затраты на проведение скрининга.

Ключевые слова: *инциденталома надпочечника, феохромоцитома, гиперкортицизм, альдостерома*

Integrated clinical and economic analysis of the efficiency of screening was made in patients with adrenal incidentalomas under the established practical conditions; the average cost of screening of a patient with adrenal incidentalomas and the cost of one detected case were determined under these conditions.
Based on the clinical and economic analysis, the authors have elaborated and scientifically substantiated an algorithm for screening of patients with adrenal incidentalomas, the use of which will permit, with high clinical efficacy, a significant reduction in the cost of screening.

Key words: *adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, hypercorticism, aldosteroma.*

Широкое внедрение в практику ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии привело к прогрессивному увеличению числа инциденталом (от англ. incident — внезапный, случайный) — случайно выявляемых образований различной локализации без клинических признаков заболевания [5, 6]. В связи с этим сформировалась новая группа пациентов с потенциально повышенным риском развития злокачественных опухолей, а при локализации инциденталомы в железах внутренней секреции — также и эндокринных заболеваний, обусловленных гормональной активностью образования [10].

В случаях, когда раннее выявление заболевания (до возникновения симптомов или признаков, по поводу которых больные впоследствии обратились бы за медицинской помощью) и своевременно начатое лечение позволяют улучшить прогноз, целесообразно проведение скрининга. Однако такие исследования требуют существенных материальных затрат, которые можно считать рациональными только при улучшении результатов лечения заболеваний, выявленных при скрининге. В то же

Таблица 1

Проведенное скрининговое обследование 63 пациентов с инциденталомами надпочечников в условиях сложившейся практики в 2006 г.

Наименование исследования	Количество больных	
	абс.	%
С целью исключения синдрома Иценко—Кушинга, ассоциированного с инциденталомой надпочечника		
Определение суточного ритма кортизола	9	14,3
Определение суточного ритма кортизола и АКТГ	3	4,7
Однократное определение кортизола плазмы	14	22,2
Определение суточной экскреции кортизола	7	11,1
Однократное определение кортизола плазмы и суточной экскреции кортизола	4	6,3
Определение суточного ритма кортизола, суточного ритма АКТГ и суточной экскреции кортизола	6	9,5
Проведение МДП, определение суточного ритма АКТГ, кортизола и суточной экскреции свободного кортизола	2	3,2
Проведение МДП и определение суточного ритма кортизола плазмы	2	3,2
Данное обследование не проводилось	16	25,4
С целью исключения феохромоцитомы, ассоциированной с инциденталомой надпочечника		
Определение суточной экскреции метанефрина, норметанефрина и ВМК	15	23,8
Определение суточной экскреции метанефрина, норметанефрина	31	49,2
Определение суточной экскреции адреналина, норадреналина, ВМК	2	3,2
Измерение экскреции адреналина, норадреналина, ВМК в течение 3 ч после гипертонического криза	5	7,9
Данное исследование не проводилось	10	15,9
С целью исключения альдостеромы, ассоциированной с инциденталомой надпочечника		
Однократное определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы	31	49,2
Проведение маршевой пробы	16	25,4
Однократное определение активности ренина плазмы	1	1,6
Однократное определение концентрации альдостерона плазмы	1	1,6
Данное исследование не проводилось	14	22,2

Примечание. МДП — малая дексаметазоновая проба; ВМК — ванилилминдальная кислота.

время зачастую не хватает достоверных данных, как о частоте развития клинических проявлений и неблагоприятных исходов у пациентов с бессимптомным течением заболеваний, так и о преимуществах раннего лечения перед лечением, начатым при наличии симптомов [7, 8].

В условиях клинической практики сложился следующий подход к скрининговому обследованию пациентов с инциденталомами надпочечников: при выявлении инциденталомы проводят биохимический скрининг с целью исключения синдрома гиперкортицизма, первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы [1, 9]. Вопрос о злокачественном характере образования решается в процессе динамического наблюдения при наличии быстрого роста образования [11]. При этом объем обследования и последовательность проведения биохимических тестов в разных учреждениях и даже в одном учреждении у разных пациентов значительно различаются.

Комплексная оценка клинической и экономической эффективности различных подходов к проведению скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников в России не проводилась, что и определило цель настоящего исследования — разработка алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников на основе клинико-эпидемиологического и клинико-экономического анализа.

Проведено ретроспективное клиническое исследование на базе ФГУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) Росмедтехнологий с целью оценки эффективности скрининга в условиях сложившейся практики.

Материалы и методы

В исследование были включены истории болезни 396 пациентов, находившихся на стационарном обследовании и/или лечении по поводу инциденталомы надпочечника в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий с 1996 по 2006 г.

Критерием включения в исследование являлось наличие инциденталомы надпочечника одно- или

Таблица 2

Частота различных нозологических форм в исследуемой выборке пациентов с инциденталомами надпочечников

Диаметр инциденталомы (число больных)	Феохромоцитома		Альдостерома		Адренокортикальный рак		Синдром Иценко—Кушинга	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 4 см (n = 295)	6	2,0	4	1,4	0	0	1	0,3
4—6 см (n = 63)	5	7,9	0	0	0	0	1	1,6
Более 6 см (n = 38)	6	15,8	0	0	7	18,4	0	0
Всего (n = 396)...	17	4,3	4	1,0	7	1,8	2	0,5

Рис. 1. Распределение пациентов по методам проведенного обследования с целью исключения феохромоцитомы, ассоциированной с инциденталомами надпочечников, в период с 2003 по 2006 г.

двусторонней локализации. Критериями исключения служили: гипокалиемия, клинические проявления гиперкортицизма (стрии, матронизм и др.), гинекомастия, вирильный синдром, наличие в анамнезе злокачественных опухолей экстраадреналовой локализации, синдромов множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типа.

Среди включенных в исследование пациентов было 135 мужчин и 261 женщина в возрасте от 18 до 79 лет, средний возраст составил 51 ± 11,4 года. Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия зарегистрирована у 305 пациентов, что составило 77% от общего числа историй болезни, продолжительность гипертонического анамнеза составляла от 1 года до 22 лет, в среднем 6,22 ± 4,6 года.

Всем больным за время госпитализации проводилось обследование в связи с наличием инциденталомы. Продолжительность госпитализации пациентов с инциденталомами надпочечников с целью проведения скрининга составила от 1 до 43 дней, в среднем 12,5 ± 7,5 дня.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования наглядно продемонстрировали отсутствие единых алгоритмов обследования пациентов с инциденталомами надпочечников в условиях сложившейся практики. У разных пациентов использовались различные методы исключения гормонально-активных образований (табл. 1), не прослеживалось унифицированных подходов к последовательности проведения диагностических тестов, объем обследования значительно варьировал.

По результатам проведенного ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования была обнаружена следующая частота различных заболеваний среди пациентов с инциденталомами (табл. 2): в 4,3% случаев выявлена феохромоцитома, в 1,0% — альдостерома, в 0,5% — синдром Иценко—Кушинга, у 1,8% пациентов был обнаружен адренокортикальный рак. 92,4% образований

Таблица 3

Результаты анализа "затраты—эффективность" различных стратегий скринингового обследования пациентов с инциденталомой надпочечника

Объем биохимического скрининга	Стоимость обследования, руб.	Клиническая эффективность скрининга				Показатель затраты/эффективность, руб/эффект (стоимость 1 выявленного случая)
		количество выявленных случаев	количество упущенных случаев	доля выявленных	количество ложно-положительных результатов	
Обследование с целью исключения феохромоцитомы						
Определение суточной экскреции конъюгированных метанефринов	1491	417	343	54,9	104	35 755
Определение суточной экскреции катехоламинов	745,5	370	390	48,7	1311	40 297
Определение суточной экскреции катехоламинов + метанефринов	2236,5	363	397	47,2	67	62 298
Обследование с целью исключения кортикостеромы						
Определение суточной экскреции	495,94	47	713	6,1	605	99 136
Проведение МДП	820,16	49	711	6,5	244	167 380
Обследование с целью исключения альдостеромы						
Определение соотношения концентрация альдостерона плазмы/активности ренина плазмы	1081,03	93	667	12,3	316	111 446
Маршевая проба	2162,06	97	663	12,8	184	222 893
Комплексное скрининговое обследование						
Определение суточной экскреции и метанефринов, проведение МДП + А/Р	3392,19	559	201	67,6	664	66 004
Определение суточной экскреции метанефринов проведение МДП + проба	4473,20	563	197	67,8	532	87 719
Определение суточной экскреции метанефринов, и проведение МДП	2311,16	466	294	61,4	348	49 490

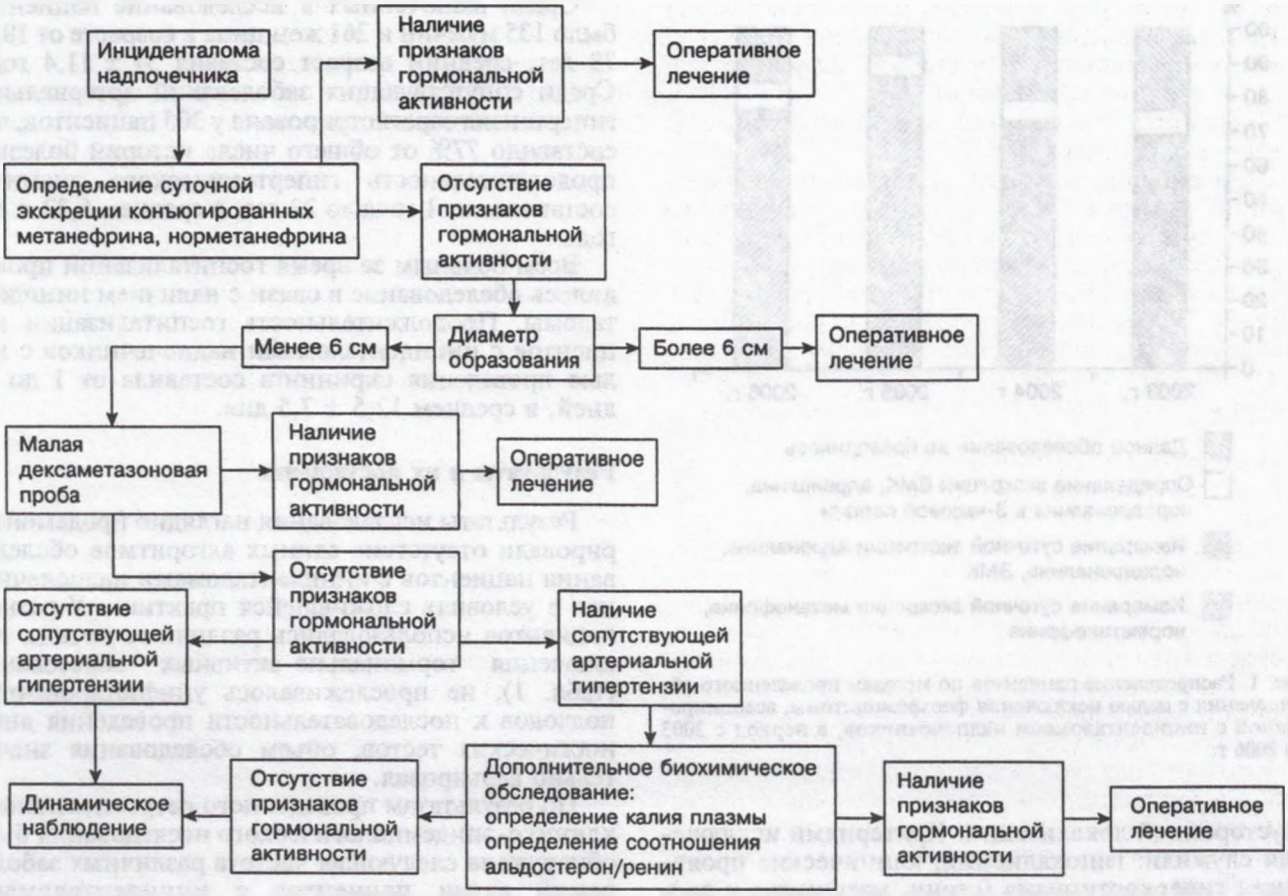

Рис. 2. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников.

были гормонально-неактивными и не имели признаков злокачественности.

Частота выявления патологии зависела от размера образования: среди инциденталом диаметром более 6 см гормонально-неактивных и не имеющих признаков злокачественности было всего 65,8%, а образования меньших размеров были клинически незначимыми в 90—96% случаев.

На втором этапе работы был проведен анализ стоимости и эффективности скрининга в условиях сложившейся практики. Расчет затрат проводили на основании тарифов на медицинские услуги в учреждении здравоохранения федерального подчинения; учитывали только расходы на диагностические тесты, поскольку расходование других ресурсов не зависело от тактики скрининга. В расчеты были включены только пациенты, обследованные в период с 2004 по 2006 г. Выбор временого промежутка обусловлен внедрением в 2004 г. методики определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина и норметанефрина в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, что кардинальным образом повлияло на объем скрининга (рис. 1).

Всего за период с 2004 по 2006 г. включительно было обследовано 174 пациента с инциденталомами надпочечников. Средняя стоимость скринингового обследования 1 пациента за период с 2004 по 2006 г. включительно составила 4648,5 ± 864 руб. Стоимость 1 выявленного случая составила 73 530,93 руб.

Был проведен клинико-экономический анализ "затраты/эффективность" основных стратегий скрининга, сложившихся в практике. С использованием данных о частоте различных заболеваний среди пациентов с инциденталомами, полученных в ходе ретроспективного исследования, была построена модель проведения скринингового обследования гипотетической когорты из 10 000 пациентов с инциденталомами надпочечников, оценены стоимость и эффективность различных вариантов скрининга, рассчитана стоимость выявленного случая и показатель "затраты/эффективность" (стоимость 1 выявленного клинически значимого случая заболевания) [1, 3, 12].

Модель строили на следующих положениях:

1. Ни один из диагностических тестов, используемых для скрининга, не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, поэтому каждая из альтернативных стратегий приводит к распределению пациентов на 4 группы в зависимости от результатов теста: истинно положительные, ложноположительные, истинно отрицательные и ложноотрицательные. Из них только истинно положительные результаты позволяют правильно поставить диагноз и могут расцениваться как выявленные случаи заболевания.

2. Эффективность скрининга определяется долей клинически значимых образований от всех клинически значимых образований, потенциально существующих (ожидаемых) в когорте больных,

которые могут быть выявлены при использовании каждой из анализируемых стратегий; клинически значимыми являются гормонально-активные или злокачественные образования.

Результаты, полученные при анализе модели, представлены в табл. 3.

Согласно полученным результатам, при использовании стратегии исключения феохромоцитомы путем определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина стоимость 1 выявленного случая минимальна (см. табл. 3). Эффективность стратегий скрининга, направленных на исключение синдрома Иценко—Кушинга и альдостеромы, очень низка — доля выявленных клинически значимых случаев составляет 6—13%. Стоимость 1 выявленного случая для этих стратегий существенно выше, чем для исключения феохромоцитомы и комплексного скрининга.

Таким образом, по результатам проведенного клинико-экономического анализа, наиболее оправданной тактикой на первом этапе скринингового обследования пациентов с инциденталомами является исключение феохромоцитомы. Данный вывод основывается на следующих положениях: 1) среди гормонально-активных опухолей надпочечников только у феохромоцитомы описан бессимптомный вариант течения заболевания; 2) прогностическая ценность диагностических тестов в рамках скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников только для суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина превышает 50%; 3) показатель "затраты/эффективность" для данной стратегии является минимальным.

Полученные результаты клинико-экономического исследования были положены в основу алгоритма скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников (рис. 2).

Первым этапом скрининга рекомендуется исключение феохромоцитомы путем определения суточной экскреции конъюгированных метанефрина, норметанефрина. С учетом чувствительности и специфичности данного теста 97 и 82% соответственно на данном этапе будут выявлены 54,9% всех клинически значимых случаев.

Вторым этапом при размере образования более 6 см целесообразно осуществление оперативного вмешательства из-за высокой вероятности злокачественности образования без проведения дополнительного обследования в рамках скрининга. По данным F. Mantero и соавт. [8] при использовании размера инциденталомы более 6 см в качестве критерия злокачественности чувствительность и специфичность составляют 74 и 73% соответственно. В результате на данном этапе будут выявлены 17,5% всех клинически значимых случаев.

При размере образования менее 6 см рекомендовано проведение МДП с целью исключения гиперкортицизма. С учетом чувствительности и специфичности данного теста — 99 и 89% соответственно — на данном этапе будут выявлены еще 6,4% всех клинически значимых случаев.

Третьим этапом, только для пациентов с наличием в анамнезе артериальной гипертензии, целесообразно однократное определение соотношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы с целью исключения альдостеромы. С учетом чувствительности и специфичного данного теста (94 и 70% соответственно) на данном этапе будут выявлены 12,2% всех клинически значимых случаев.

При выявлении признаков гормональной активности на любом из этапов скрининга показано оперативное лечение [2, 4]. При отсутствии признаков гормональной активности по результатам скрининга показано динамическое наблюдение.

Таким образом, суммарная клиническая эффективность данного алгоритма скрининга составит 91%.

При моделировании обследования когорты из 10 000 пациентов с использованием данного алгоритма средняя ожидаемая стоимость скринингового обследования составит 2445,15 руб., стоимость 1 выявленного случая — 35 332,37 руб.

Таким образом, использование данного алгоритма является экономически обоснованной тактикой скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников, поскольку позволяет при высокой клинической эффективности значительно сократить затраты на проведение скрининга по сравнению со сложившейся практикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Синатулина В. А.* // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 42—47.
2. *Ветшев П. С., Шкроб О. С., Кондрашин С. А.* и др. // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 4—10.
3. *Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С., Сура М. В.* Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П. А. Воробьева. — М., 2004.
4. *Майстренко Н. А., Довганюк В. С., Фомин Н. Ф., Ромащенко П. Н.* "Гормонально-неактивные" опухоли надпочечников. — СПб., 2001.
5. *Candel M. F., Flores B., Albarracin A.* et al. // Cir. Esp. — 2006. — Vol. 79, N 4. — P. 237—240.
6. *Geelhoed G. W., Druy E. M.* // Surgery. — 1982. — Vol. 92. — P. 866—874.
7. *Mansmann G., Lau J., Balk E.* et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 309—340.
8. *Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 637—644.
9. *Grumbach M. M., Biller B. M., Braunstein G. D.* et al. // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 424—429.
10. *Nawar R., Aron D.* // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12. — P. 585—598.
11. NIH State of the Science Statement of management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") // NIH Consens State SCI Statement. — 2002. — Vol. 19, N 2. — P. 1—23.
12. *Walley T., Haycox A., Boland A.* Pharmacoeconomics. — Toronto, 2004.

Поступила 30.01.08