

ОДНОСТОРОННЯЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© А. Шевз*, Д.Г. Бельцевич, А.Р. Елфимова, Д.А. Деркач, А.Н. Романова, А.К. Эбзеева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ОБОСНОВАНИЕ. На сегодняшний день хирургическое лечение является единственным эффективным способом лечения гиперкортицизма при макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников (МДГН). Ввиду двустороннего узлового поражения надпочечников наиболее часто в Российской Федерации выполняется двусторонняя адреналэктомия, которая сопряжена с необходимостью пожизненного приема заместительной терапии. Конечные результаты исследований зарубежных авторов по эффективности односторонней адреналэктомии (ОА) при МДГН неоднозначны.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность ОА у пациентов с МДГН, сопровождающейся функционально-автономной продукцией кортизола (ФАПК) и манифестной формой синдрома Иценко–Кушинга (СК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В условиях хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» ОА проведена 44 пациентам с МДГН и манифестной формой СК (n=21), а также ФАПК с коморбидными состояниями (n=23). Произведена оценка динамики лабораторных показателей (кортизол в ходе ночного подавляющего теста (ПДТ1), кортизол суточной мочи (СКМ), адренокортикотропный гормон (АКТГ)), а также течения сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), обменных нарушений) до и через 6 мес после хирургического вмешательства. Определен cut-off уровень кортизола крови (8:00–9:00) в течение первых суток после ОА как предиктора развития надпочечниковой недостаточности (НН) в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ремиссия наблюдалась у 40/44 (91%, 95% доверительный интервал (ДИ) 78–97%) пациентов. Медиана наблюдения — 18 [12; 36] мес. Через 6 мес после ОА статистически значимо изменились лабораторные показатели: уровень кортизола после ПДТ1 снизился с 466 [173; 652] до 86 [61; 149] нмоль/л, $p < 0,01$, СКМ уменьшился с 840 [468; 1892] до 267 [204; 432] нмоль/сут, $p < 0,01$, в то время как показатель АКТГ повысился с 1 [1; 2,1] до 8,3 [2,6; 15,0] пг/мл, $p < 0,01$, что свидетельствует об эффективности ОА. Были получены статистически значимые изменения в ИМТ (до ОА — 30,8 [27,5; 34,4], после — 28,5 [23,9; 32,2] кг/м²; $p < 0,01$). При анализе эффекта ОА на углеводный обмен зафиксировано уменьшение уровня HbA_{1c} с 7,0 [6,3; 7,7] до 6,0 [5,6; 6,7] % ($p < 0,01$). После операции наблюдалось улучшение течения АГ: антигипертензивные препараты были полностью отменены в 27,7% случаев, снижение количества антигипертензивных препаратов потребовалось в 44,4% случаев. Уровень кортизола в раннем послеоперационном периоде менее 325 нмоль/л обладает высокой прогностической ценностью в отношении НН (AUC=0,96).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОА может быть рекомендована в качестве первого этапа лечения при манифестной форме МДГН в связи с высокой вероятностью длительной ремиссии гиперкортицизма, улучшения течения коморбидных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макронодулярная гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга; односторонняя адреналэктомия.

UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

© Anastassia Chevais*, Dmitriy G. Beltsevich, Alina R. Elfimova, Dmitriy A. Derkach, Alina N. Romanova, Aminat K. Ebzeeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: To date, surgical treatment is an effective treatment of hypercortisolism in primary bilateral macronodular hyperplasia (PBMAH). Due to the bilateral lesion, the most common treatment in Russia is the bilateral adrenalectomy, which requires the appointment of hormone replacement therapy. The results of various studies on the effectiveness of unilateral adrenalectomy (UA) in PBMAH are rather discordant.

AIM: The objective of the study was to assess the outcomes of UA in patients with PBMAH, accompanied by mild autonomous cortisol excess (MACE) or overt Cushing's syndrome (CS).

MATERIALS AND METHODS: 44 patients with PBMAH and a manifest form of CS (n=21) MACE with comorbid conditions (n=23) underwent UA in the surgical department of the Endocrinology Research Centre. The dynamics of laboratory parameters (cortisol after overnight dexamethasone suppression test (cortisol ONDST) urinary free cortisol (CKM), ACTH), as well as the course of comorbid diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension (AH), metabolic disorders) were assessed before and after 6 months of surgical intervention. The cut-off level of blood cortisol (8:00–9:00) during the first day after OA was determined as a predictor of the development of adrenal insufficiency (AI) in the early postoperative period.

RESULTS: 6 months after OA, laboratory parameters improved in 40/44 (91%, 95% CI: 78%–97%) cases: cortisol ONDST decreased from 466 [173; 652] to 86 [61; 149] nmol/l, $p < 0.01$, CKM dropped from 840 [468; 1892] to 267 [204; 432] nmol/day,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

$p < 0.01$), while ACTH increased gradually from 1 [1; 2.1] to 8.3 [2.6; 15.0] pg/ml, $p < 0.01$), which indicates the effectiveness of UA. Statistically significant changes in BMI were also obtained (before UA — 30.8 [27.5; 34.4], after — 28.5 [23.9; 32.2] kg/m² ($p < 0.01$)). When analyzing the long-term outcomes of UA on carbohydrate metabolism, a decrease in the level of HbA_{1c} from 7.0 [6.3; 7.7] to 6.0 [5.6; 6.7] %, ($p < 0.01$) was observed. Further, there was an improvement in the course of AH. After UA, antihypertensive therapy was completely discontinued in 27.7% of cases, and a reduction in the number of antihypertensive drugs was carried out in 44.4%. The level of cortisol in the early postoperative period less than 325 nmol/l was the strongest factor predicting the potential adrenal failure (AUC=0.96).

CONCLUSION: UA can be recommended as the first line treatment of PBMAH with CS due to the high probability of long-term remission of hypercortisolism and improvement in the course of comorbid diseases.

KEYWORDS: *bilateral macronodular adrenal hyperplasia; Cushing's Syndrome; unilateral adrenalectomy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Значительная часть гормонально-активных образований надпочечников встречается у работоспособной части населения и сопровождается развитием тяжелой артериальной гипертензии (АГ), метаболических нарушений, сопряженных с высоким риском развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. В настоящее время остаются нерешенными проблемы должной диагностики, лечения и разработки персонализированного ведения таких больных. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) — редкое заболевание надпочечников, которое характеризуется образованием множественных узлов, как правило, превышающих размер 1 см. Доля МДГН в структуре заболеваемости инциденталомиями составляет 10–12%. Данные двусторонние образования надпочечников делятся в зависимости от гормональной активности на активные и неактивные формы. Среди МДГН нередко выявляется феномен функционально автономной продукции кортизола (ФАПК). Однако, несмотря на отсутствие в большинстве случаев яркого течения синдрома Иценко–Кушинга (СК), длительное влияние избытка кортизола в ряде случаев может оказывать медленный, но, тем не менее, разрушительный эффект на многие системы организма человека [1, 2]. В метаанализе Y. Elhassan и соавт. отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФАПК. Более того, избыток массы тела/ожирение и нарушения углеводного обмена наблюдались в 2 раза чаще у пациентов с ФАПК, чем у пациентов с гормонально-неактивными формами [3].

Тактика ведения пациентов с СК при МДГН прошла три последовательных исторических этапа. Первым являлась тотальная адреналэктомия (ТА), которая выполнялась всем пациентам с данной патологией при условии наличия манифестного СК. Данный объем оперативного вмешательства был в первую очередь обусловлен приблизительно равнозначными опухолевыми изменениями в обоих надпочечниках. Неоспоримым преимуществом ТА является достаточно быстрое достижение эффекта. Однако значительными недостатками оказываются необходимость пожизненного приема заместительной терапии и достаточно высокий риск смерти от острой надпочечниковой недостаточности (НН). По данным L. Nieman и соавт., 10-летняя смертность после ТА по поводу МДГН составила около 10%. Основной трудностью является подбор оптимальной индивидуальной дозы гидрокортизона и флудрокортизона. Несмотря на использование адекватных доз заме-

стительной терапии, достаточно большое количество пациентов имеют признаки хронической НН, включающие тошноту, усталость, гриппоподобные миалгии и артралгии и другие [1].

Несомненно, большим и многообещающим прорывом явилось открытие аберрантных и эутопических рецепторов в узлах МДГН. Взамен ТА всем пациентам выполнялись многочисленные стимуляционные тесты, направленные на выявление вышеуказанных рецепторов с целью подбора таргетной медикаментозной терапии. Однако врачебное сообщество столкнулось с рядом проблем, связанных, во-первых, с трудоемкостью тестов (необходимость трехдневной подготовки пациентов перед их выполнением, а также госпитализации), во-вторых, с отсутствием валидации метода, а также ошибок в ходе выполнения, в-третьих, дороговизной и быстрым использованием эффекта лечения у четверти пациентов.

В 2015 г. E. Debillon и соавт. опубликовали результаты односторонней адреналэктомии (ОА) у пациентов с манифестным гиперкортицизмом при МДГН, по данным которой в ходе 5-летнего периода наблюдения у всех 15 прооперированных пациентов наблюдалась стойкая ремиссия гиперкортицизма, что, соответственно, свидетельствовало о высокой эффективности односторонней операции, несмотря на двусторонний характер поражения [4]. В последующем было проведено менее десятка исследований на различных размерах выборок. В большинстве работ послеоперационная ремиссия после ОА достигалась в 90% случаев, однако необходимо отметить, что наличие ремиссии различается в опубликованных исследованиях [4–8]. Наибольший интерес представляют противоречащие предыдущим результатам данные недавнего ретроспективного исследования W. Wang и соавт. Медиана наблюдения составила 28 мес. Признаки СК регрессировали у 70,8% пациентов, однако в 55,2% (64/116) случаев был зафиксирован биохимический рецидив, что потребовало выполнения контралатеральной адреналэктомии 43 пациентам [9].

Таким образом, представляется актуальной оценка эффективности ОА как метода лечения гиперкортицизма при МДГН, особенно в условиях отсутствия подобных исследований на отечественных выборках.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности ОА у пациентов с гиперкортицизмом при МДГН:

- определение времени безрецидивной выживаемости после ОА;

- определение cut-off уровня кортизола крови (8:00–9:00) в течение 1-х суток после ОА как предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, госпитализированные в отдел хирургии в период с января 2014 по декабрь 2022 гг.

Исследуемые популяции

Оценка эффективности ОА у пациентов с гиперкортицизмом при МДГН.

- Определение времени безрецидивной выживаемости после ОА.

Критерии включения. Установленный и верифицированный диагноз МДГН с ФАПК и манифестным СК, перенесенная ОА.

Были сформированы показания к хирургическому лечению.

1. СК с бессимптомным течением:

- при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
- сниженном уровне адренокортикотропного гормона (АКТГ) (<1 пг/мл).

2. Манифестная форма СК:

- при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
- сниженном уровне АКТГ (<5 пг/мл);
- наличии «больших признаков гиперкортицизма».

3. ФАПК (субклиническая форма СК) с выраженными коморбидными состояниями:

- при отсутствии подавления в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (>50 нмоль/л);
- сниженном уровне АКТГ (<5 пг/мл);
- наличии/прогрессировании неспецифических проявлений — АГ, сахарного диабета (СД), ожирения, остеопороза.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, врожденная дисфункция коры надпочечников, подозрение на злокачественное новообразование надпочечниковой локализации, двусторонние феохромоцитомы, беременность, тяжелые, угрожающие жизни сопутствующие состояния и заболевания, прием препаратов глюкокортикоидов, а также лекарственных веществ, потенциально влияющих на уровни кортизола в крови/суточной моче и изменяющих результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма, отказ от участия в исследовании на любом этапе.

- Определение cut-off уровня кортизола крови (8:00–9:00) в течение первых суток после ОА как предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН.

Критерии включения. Установленный и верифицированный диагноз МДГН с ФАПК и манифестным СК, перенесенная ОА.

Критерии исключения: в дополнение к вышеуказанным критериям исключения в данный анализ не включены

пациенты, у которых в раннем послеоперационном периоде выявлены клинические признаки острой НН, потребовавшие внутривенного введения 100 мг гидрокортизона.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки — сплошное включение пациентов.

Дизайн исследования

Описание дизайна исследования.

1. Определение времени безрецидивной выживаемости после ОА:

- одноцентровое;
- интервенционное;
- динамическое (пациенты проходили обследование каждые 6 мес);
- ретроспективное (минимальный срок наблюдения — 3 мес, максимальный — 82 мес);
- одновыборочное;
- неконтролируемое.

2. Определение cut-off уровня кортизола крови после ОА:

- одноцентровое;
- наблюдательное;
- одномоментное;
- проспективное (в течение 3 сут после оперативного вмешательства);
- одновыборочное;
- неконтролируемое.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам проведена односторонняя эндоскопическая адреналэктомия (трансабдоминальным или ретроперитонеальным доступом) в условиях комбинированной анестезии. При персистенции заболевания в раннем послеоперационном периоде (отсутствие НН и/или выраженного падения уровня кортизола крови, определенного в течение 1-х суток после проведенной ОА) или развитии рецидива СК вторым этапом проводилась контралатеральная ТА. Оперативное лечение манифестных форм СК при МДГН проведено в сроки не позднее 2 мес с момента установки диагноза.

Методы

Все участники осматривались врачом-исследователем для оценки соответствия критериям включения/исключения. План обследования пациента: сбор жалоб, анамнеза жизни, заболевания, семейного анамнеза, физикальное обследование больного. ИМТ рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m — масса тела (кг); h — рост (м). Всем пациентам с сопутствующей АГ проводилась консультация кардиолога ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для установления степени гипертонической болезни (ГБ), стадии АГ для инициации/коррекции антигипертензивной терапии.

Всем пациентам выполнялась КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT660 фирмы General Electric. Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм. При необходимости выполнялось внутривенное болюсное контрастирование йомепролом 400 мг/мл.

Для подтверждения/исключения СК при МДГН всем пациентам проводились:

- исследование уровня кортизола в сыворотке крови, в том числе на фоне вечернего приема 1 мг дексаметазона, уровень АКТГ выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. *Забор крови из периферической вены* (АКТГ, кортизол) выполнялся в утреннее время (8:00–9:00). *Референсные значения лаборатории*: АКТГ — 7–66 пг/мл, кортизол в ходе ПДТ1 — менее 50 нмоль/л;
- исследование уровня свободного кортизола вточной моче (СКМ) — иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией эфиром. *Сбор суточной мочи* осуществлялся пациентом в течение 24 ч в одну емкость. После завершения сбора мочи собранный материал перемешивался, образец мочи объемом не менее 50 мл доставлялся в лабораторию, при этом учитывался общий объем мочи. *Референсные значения лаборатории*: СКМ — 60–413 нмоль/сут.

При наличии у пациента нецелевых показателей глюкозы плазмы крови натощак, для подтверждения/исключения наличия нарушений углеводного обмена, в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями проводился оральный глюкозотолерантный тест. При установленном диагнозе СД исследовался уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D10 (BioRad Laboratories, США) с использованием наборов того же производителя по стандартной методике. *Референсные значения лаборатории*: HbA_{1c} — 4,0–6,0 %.

Общий объем узлового поражения надпочечников считался путем сложения объемов всех узловых образований с обеих сторон. Измерение каждого узла надпочечника проводилось не менее чем в трех сечениях (длина/ширина/высота). Расчет объема опухолевой ткани осуществлялся по формуле для нахождения объема сфер ($V_{сф}$), который равняется четверть третьим произведения его радиуса (r) в кубе и числа π :

$$V_{сф} = 4/3 \pi r^3.$$

Для узлов эллипсоидной формы расчет объема проводился по формуле:

$$V_{элл} = 4/3 \pi abc,$$

где a , b , c — полуоси эллипсоида. В случае наличия конгломератных образований надпочечников объем оценивался по максимальным суммарным размерам.

Ремиссия устанавливалась при условии развития клинических признаков НН и/или значительном снижении утреннего уровня кортизола.

Диагноз верифицирован при гистологическом исследовании в соответствии с Международной гистологической классификацией заболеваний надпочечника (ВОЗ, 2022).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и с помощью языка программирования python. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q1; Q3]$, категориальных — абсолютными и относительными частотами в виде $n (\%)$. ДИ для частот рассчитаны методом Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение 3 независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода Спирмена.

Для анализа времени до события использовали регрессионный анализ Кокса.

Для нахождения отрезных точек с целью прогноза клинических исходов использовали ROC-анализ. Отрезные точки выбирались с помощью индекса Юдена.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Поправка Бонферрони применялась путем коррекции критического уровня значимости (P_0) при множественных сравнениях. Статистические тенденции — значения между P_0 и 0,05 соответственно.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России вынесено заключение об одобрении проведения клинического исследования, протокол №17 заседания локального этического комитета от 28 октября 2020 г. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях отдела хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено 44 ОА. Среди прооперированных пациентов манифестная форма СК диагностирована у 21 (47,7%) соответственно, у 23 (52,3%) пациентов — ФАПК с коморбидными состояниями. Средний возраст пациентов составил 53 года, соотношение женщин и мужчин ~4:1. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Для оценки эффективности оперативного лечения был проведен сравнительный анализ пациентов до и через 6 мес после ОА по лабораторным показателям (кортизол после ПДТ1, СКМ и АКТГ), также оценен эффект лечения на ИМТ и течение АГ, углеводный обмен (HbA_{1c} , изменение количества сахароснижающих препаратов). Результаты представлены в таблице 2.

Гормональное обследование. В период 6-месячного наблюдения получены статистически значимые изменения в лабораторных показателях: снизился уровень кортизола после ПДТ1 с 466 [173; 652] до 86 [61; 149] нмоль/л ($p < 0,01$), в равной степени получено значительное снижение в показателе СКМ: до — 840 [468; 1892], после — 267 [204; 432] нмоль/сут ($p < 0,01$), при этом

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=44) на момент включения в исследование

Признак		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Мужской пол		44	10 (22,7)
Возраст, лет		44	53 [45; 64]
Манифестный СК		44	21 (47,7)
ИМТ, кг/м ²		44	30,8 [27,5; 34,4]
Объем опухолевой ткани, см ³		44	27,9 [17,9; 49,2]
Кортизол после ПДТ1, нмоль/л		44	496,5 [295,5; 691,5]
АКТГ, пг/мл		44	1,00 [0,00; 2,05]
АКТГ	АКТГ <1 пг/мл	44	23 (52,3)
	АКТГ 1,1–5 пг/мл		21 (47,7)
СКМ, нмоль/сут		43	992,0 [474,0; 1895,0]
СД		44	18 (40,9)
HbA _{1c} , %		22	7,0 [6,3; 7,7]
Количество сахароснижающих препаратов	0	44	31 (70,4)
	1		9 (20,4)
	2		2 (4,5)
	3		2 (4,5)
Инсулины		18	4 (22,2)
АГ		44	42 (95,4)
Стадия АГ	1	42	1 (2,3)
	2		39 (92,8)
	3		2 (4,6)
Степень ГБ	1	42	1 (2,3)
	2		27 (64,2)
	3		14 (33,3)
Количество антигипертензивных препаратов		42	3 [2; 4]

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов до и после операции (n=44)

Признак	До операции		Через 6 мес после операции		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Кортизол после ПДТ1, нмоль/л	16	466 [173; 652]	16	86 [61; 149]	<0,001 ¹
СКМ, нмоль/сут	22	840 [468; 1892]	22	267 [204; 432]	<0,001 ¹
АКТГ, пг/мл	30	1 [1; 2,1]	30	8,3 [2,6; 15,0]	<0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²	44	30,8 [27,5; 34,4]	44	28,5 [23,9; 32,2]	<0,001 ¹
HbA _{1c} , %	22	7,0 [6,3; 7,7]	22	6,0 [5,6; 6,7]	<0,001 ¹
Количество получаемых сахароснижающих препаратов	44	0 [0; 1]	44	0 [0; 1]	0,109 ¹
АГ, n (%)	39	37 (95%)	39	27 (69%)	0,004 ²

Примечание. ¹ — критерий Вилкоксона; ² — критерий Мак-Немара. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$.

зафиксирована нормализация утреннего АКТГ: до — 1 [1; 2,1], после — 8,3 [2,6; 15,0] пг/мл ($p<0,01$).

Отдаленные клинические исходы сопутствующих заболеваний оценивались у 40 пациентов с подтвержденной ремиссией заболевания. Медиана наблюдения составила 18 [12; 36] мес.

Углеводный обмен. На дооперационном этапе диагноз СД установлен в 45% случаев (18/40). Улучшение

углеводного обмена через 6 мес после ОА зафиксировано у 16/18 пациентов (88,8%). Динамика снижения уровня HbA_{1c} составила около 1%: до ОА — 7,0 [6,3; 7,7], после ОА — 6,0 [5,6; 6,7] ($p<0,01$). Прием лекарств прекращен полностью у 1 пациента (5,5%), уменьшение количества сахароснижающих препаратов потребовалось у 2 пациентов (11%). Пациентам, находившимся на базис-болюсной инсулинотерапии (4/18), в отдаленном периоде была

Таблица 3. Сравнительный анализ групп с наличием и отсутствием ремиссии (n=44)

Признак	Ремиссия есть		Ремиссии нет		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Объем остаточной ткани, см ³	40	6,0 [1,6; 18,7]	4	6,2; 7,4; 11,1; 16,5;	0,527
Удаленная опухолевая ткань, %	40	72,3 [58,9; 94,1]	4	44,6; 59,3; 73,5; 76,6	0,403
Кортизол после ПДТ1 до операции, нмоль/л	40	466 [291; 718]	4	408; 503; 559; 639	0,918
СКМ до операции, нмоль/сут	39	900 [468; 1779]	4	1892; 2134; 3124; 5063	0,011
АКТГ до операции, пг/мл	40	1,1 [0,0; 2,1]	4	0; 1; 1; 1,4	0,501
Уровень кортизола в 1-е сутки, нмоль/л	31	271,0 [188,0; 380,0]	4	566; 628; 741; 829	0,002

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$.

снижена суточная доза инсулинов в 88,8% случаев (3/4), соответственно у 1 больного (11,2%) была продолжена в том же объеме.

Артериальная гипертензия. После ОА наблюдалось значительное улучшение показателей АД. Из 36 пациентов с АГ до операции антигипертензивные препараты были отменены у 10 пациентов (27,7%) после хирургического лечения. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов снижено в 44,4% случаев (16/36), при этом терапия оставлена в прежнем объеме у четверти пациентов (9/37).

Масса тела. В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в уменьшении массы тела. ИМТ снизился с 30,8 [27,5; 34,4] до 28,5 [23,9; 32,2] кг/м² ($p<0,01$).

Произведен анализ факторов, потенциально влияющих на возможность достижения ремиссии СК, среди которых: объем остаточной опухолевой ткани, процент удаленной опухолевой ткани, дооперационные уровни кортизола в ходе ПДТ1, СКМ, АКТГ. Однако статистически значимого влияния на исследуемый параметр в нашей работе выявлено не было (табл. 3).

В связи с получением данных о статистически значимом влиянии уровня кортизола, определенного в течение 1-х суток после ОА, на ремиссию заболева-

ния ($p=0,002$), проведен ROC-анализ с целью оценки диагностической значимости данного показателя. AUC составила 0,992 (95% ДИ 0,929–1,000), что свидетельствует о высокой диагностической эффективности. Согласно индексу Юдена, была выбрана точка cut-off, равная 566 нмоль/л. ROC-кривая представлена на рисунке 1.

Операционные характеристики точки cut-off 566 нмоль/л:

- чувствительность — 97% (95% ДИ 90–97%);
- специфичность — 100% (95% ДИ 46–100%);
- прогностичность положительного результата — 100% (95% ДИ 93–100%);
- прогностичность отрицательного результата — 80% (95% ДИ 36–80%).

Таким образом, при уровне кортизола, более или равном 566 нмоль/л, вероятность отсутствия ремиссии будет составлять не менее 93%.

В послеоперационном периоде также проводилась оценка развития НН как одного из критериев эффективности ОА, а также длительности ремиссии. НН развилась у 26/44 (59% 95% ДИ 43–74%) пациентов. Длительность НН составила 6 [3; 12] мес. Ремиссия развилась у 40/44 (88%, 95% ДИ 78–97%) пациентов. ДИ для частоты рассчитан методом Клоппера-Пирсона, при этом длительность ремиссии составила 12 [8; 36] мес.

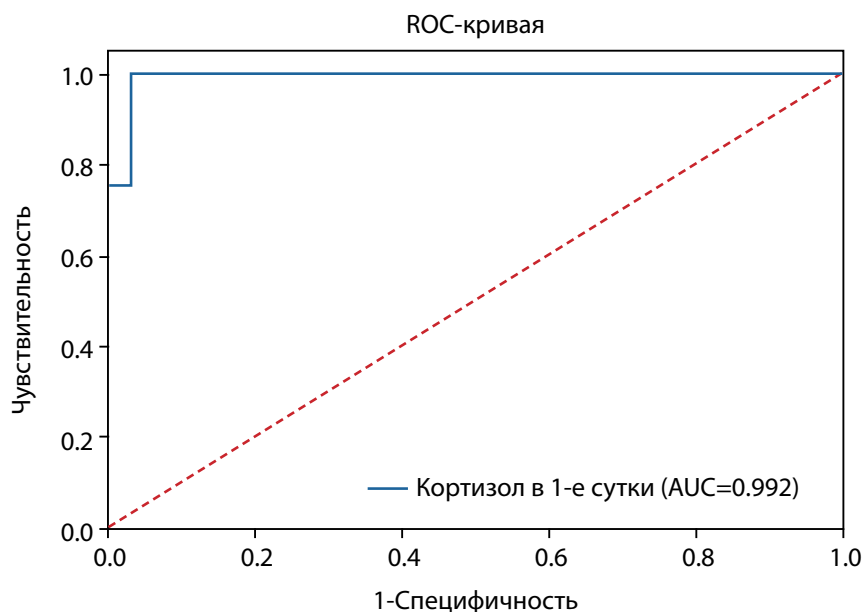


Рис. 1. ROC-анализ уровня кортизола в 1-е сутки для диагностики ремиссии.

Таблица 4. Сравнительный анализ групп с наличием и отсутствием НН (n=44)

Признак	НН есть		НН нет		p, критерий Манна-Уитни
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Объем остаточной ткани, см ³	26	4,0 [1,2; 19,8]	18	7,2 [5,1; 14,8]	0,676
Удаленная узловатая ткань, %	26	70,2 [51,6; 94,3]	18	73,0 [62,4; 80,8]	0,543
Кортизол после ПДТ1 до операции, нмоль/л	26	633 [300; 707]	18	424 [263; 639]	0,417
СКМ до операции, нмоль/сут	25	760 [474; 1652]	18	1402 [505; 2134]	0,252
АКТГ до операции, пг/мл	26	1,1 [0,0; 2,0]	18	1,0 [0,0; 2,8]	0,703
Уровень кортизола в 1-е сутки, нмоль/л	17	189,4 [113,0; 220,0]	18	421,5 [325,0; 566,0]	<0,001

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/6=0,008$.

Таблица 5. Матрица классификации 35 пациентов с наличием и отсутствием НН по уровню кортизола в 1-е сутки с точкой cut-off, равной 325 нмоль/л

	НН есть	НН нет
Кортизол <325 нмоль/л	17	4
Кортизол ≥325 нмоль/л	0	14

По результатам анализа можно заключить, что развитие НН не зависит от объема остаточной ткани ($p=0,67$) или от доли удаленной узловатой ткани ($p=0,543$). Гормональные показатели до операции также не позволяют спрогнозировать вероятность развития НН. В результате сравнительного анализа было показано, что уровень кортизола в 1-е сутки после операции статистически значимо ниже в группе с НН. Сравнительный анализ представлен в таблице 4.

С учетом полученных данных оценена диагностическая значимость определения уровня кортизола в 1-е сутки в качестве предиктора развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН. ROC-кривая представлена на рисунке 2.

Получена высокая диагностическая эффективность изучаемого предиктора — площадь под кривой (AUC)=0,961 (95% ДИ 0,894–1,000). Согласно индексу Юдена, была выбрана точка cut-off, равная 325 нмоль/л.

Матрица классификации cut-off точки представлена в таблице 5.

Операционные характеристики точки cut-off:

- чувствительность — 100% (95% ДИ 83–100%);
- специфичность — 78% (95% ДИ 62–78%);
- прогностичность положительного результата — 81% (95% ДИ 67–91%);
- прогностичность отрицательного результата — 100% (95% ДИ 79–100%).

Таким образом, вероятность НН при уровне кортизола в 1-е сутки менее 325 нмоль/л составляет 67–91%, при уровне, большем или равном 325 нмоль/л, НН не будет с вероятностью от 79% до 100%.

По результатам сравнительного анализа между группами с различными формами СК при МДГН выявлено отсутствие статистически значимых различий по исходу ОА: ремиссия ($p=0,269$), развитие и длительность НН ($p=0,717$ и $p=0,152$ соответственно), показателям гормонального

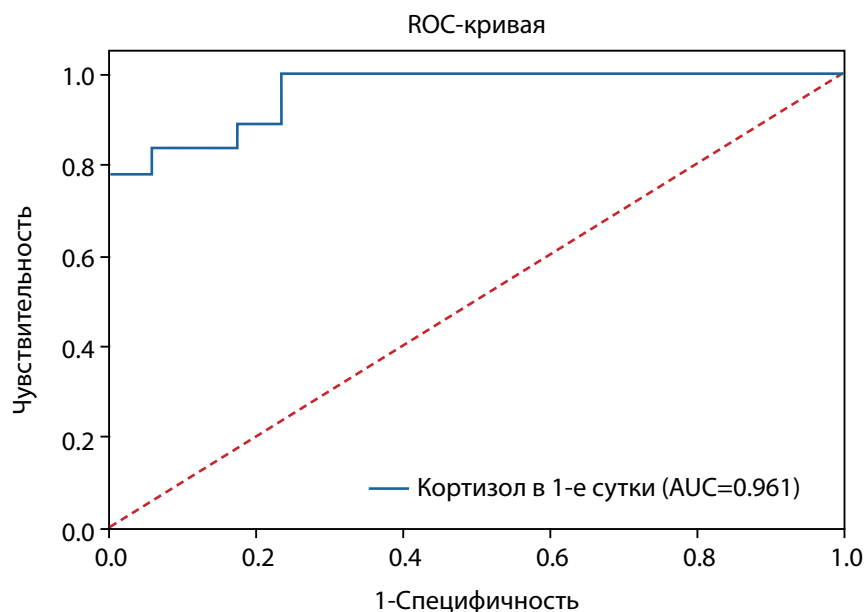


Рис. 2. ROC-анализ уровня кортизола в 1-е сутки в качестве предиктора развития надпочечниковой недостаточности после ОА.

Таблица 6. Сравнительный анализ пациентов с манифестным СК и ФАПК (n=44)

Признак	Манифестный СК		ФАПК		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	
Ремиссия	21	18 (86)	23	22 (96)	0,269 ³
НН	21	13 (62)	23	13 (57)	0,717 ²
Длительность НН, мес	13	6 [6; 12]	13	4 [2; 9]	0,152 ¹
ΔКортизол после ПДТ1, нмоль/л	8	-492 [-589; -153]	8	-111 [-334; -74]	0,083 ¹
ΔСКМ, нмоль/сут	11	-793,0 [-2075,0; -428,3]	11	-280,0 [-826,0; 11,0]	0,088 ¹
ΔАКТГ, пг/мл	14	2,95 [0,90; 9,00]	16	8,80 [5,05; 16,00]	0,056 ¹
ΔHbA _{1c} , %	9	-0,7 [-2,5; -0,3]	13	-0,6 [-1,1; -0,4]	0,947 ¹
ДИМТ, кг/м ²	21	-2,4 [-4,7; -1,2]	23	-2,1 [-4,3; -0,5]	0,275 ¹
ΔКоличества получаемых сахароснижающих препаратов	21	0 [0; 0]	23	0 [0; 0]	0,780 ¹

Примечание. ¹ — критерий Манна-Уитни; ² — критерий χ^2 ; ³ — точный двусторонний критерий Фишера. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/9=0,006$.

обследования: кортизол в ходе ПДТ1 ($p=0,083$), СКМ ($p=0,088$) и АКТГ ($p=0,056$). В равной степени полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимого влияния процента удаленной ткани надпочечника ($p=0,403$) или объема остаточной узловой ткани ($p=0,527$) на исход ОА. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения гормонально-активных форм МДГН является хирургическое вмешательство. В результате анализа данных, полученных в ходе текущего исследования, можно заключить, что ОА приводит к благоприятным результатам хирургического лечения у пациентов с СК при МДГН даже в случае высоких предоперационных уровней общего и свободного кортизола и/или значительно объема опухолевой ткани.

Полученные результаты демонстрируют благоприятное влияние оперативного лечения на течение сопутствующих заболеваний. Наиболее свежие данные представлены в работе W. Wang и соавт. (2022 г.), по результатам которой ОА обладает не столь удовлетворительными исходами по сравнению с дебютным исследованием E. Debillon и соавт. (2015 г.). Так, частота ремиссии гиперкортицизма после оперативного лечения у W. Wang и соавт. достигает лишь 70,8% с рецидивом в 55,2%, у E. Debillon и соавт. эукортицизм с 5-летним безрецидивным периодом достигнут у всех пациентов [4, 9]. Полученные нами результаты в большей степени подтверждают данные, полученные A. Osswald и соавт., Y. Xu и соавт., C. Lamas и соавт. и M. Iacobone и соавт. [5–8]. Нами была получена высокая частота достижения ремиссии — 88% случаев. С медианой наблюдения, равной 18 [12; 36] мес, рецидив гиперкортицизма зафиксирован у 12,5%, длительность безрецидивного периода составила 12 [8; 36] мес.

При анализе возможных предикторов отсутствия достижения ремиссии СК при МДГН после ОА: предоперационные уровни кортизола в ходе ПДТ1, СКМ, АКТГ, объем остаточной опухолевой ткани, процент удаленной опухолевой ткани, уровень кортизола, определенного в течение 1-х суток, только последний показатель по-

казал статистически значимое влияние ($p=0,002$). Нами был проведен ROC-анализ, по данным которого установлено, что при уровне кортизола, большем или равном 566 нмоль/л, вероятность отсутствия ремиссии будет составлять не менее 93% ($AUC=0,092$). Однако объем выборки ($n=4$) ставит под сомнение ее репрезентативность, необходимо дальнейшее накопление данных. Перспективным является исследование различных генетических факторов (герминальных и соматических мутаций в тканях) как факторов, предположительно отягощающих течение МДГН.

В настоящий момент ОА показала значительные результаты по влиянию на течение коморбидных состояний и представляет оптимальный вариант лечения метаболических заболеваний (ожирения, СД2, дислипидемии и др.) при МДГН. В отношении углеводного обмена: сахароснижающая эффективность ОА обусловлена в большей степени снижением влияния кортизола на различные системы организма, в частности уменьшением инсулинорезистентности. По результатам нашего исследования, коррекция углеводного обмена зафиксирована в 88,8% случаев, при этом наблюдалось не только улучшение показателей HbA_{1c}, но также в половине случаев пациентам была скорректирована терапия — сокращено количество принимаемых сахароснижающих препаратов или редуцированы суточные дозировки базис-болюсной инсулинотерапии. Выявлено, что ОА является эффективным и быстрым методом снижения веса у пациентов с СК при МДГН. Медиана снижения ИМТ составила -2,3 [-4,5; -0,8] кг/м² ($p<0,01$). Равным образом полученные нами данные свидетельствуют об улучшении течения АГ в 72,1% случаев. У значительной части больных (44,7%) было снижено количество принимаемых антигипертензивных препаратов. Дополнительно нами был проведен сравнительный анализ двух групп больных с манифестным СК и ФАПК. Статистически значимых различий между двумя группами не выявлено, ОА в равной степени улучшает течение ассоциированных с СК заболеваний вне зависимости от тяжести течения заболевания.

У части больных с МДГН ОА приводит к развитию НН в послеоперационном периоде. Несмотря на двустороннее поражение, наличие резидуальной узловой ткани контралатерального надпочечника, в нашем исследовании

была выявлена неожиданно высокая частота НН — 59%, у 1 пациента зафиксирована латентная послеоперационная НН. На сегодняшний день не разработан алгоритм диагностики НН. Тривиальная диагностика НН (тест с 1–24 АКТГ или тест с гипогликемией) невозможен вследствие стойкого подавления АКТГ у пациентов с длительным течением гиперкортицизма. Тест с гипогликемией направлен на стимуляцию рецепторов MCR2, однако у пациентов с послеоперационной НН нарушены синтез и секреция АКТГ, необходимого для активации MC2R. Более того, как показывает практика, не всем пациентам с МДГН после ОА необходима терапия гидрокортизоном. Нами произведен анализ диагностической ценности кортизола, определенного в течение первых суток (8:00–9:00) в качестве предиктора развития НН. По данным ROC-анализа, cut-off уровень кортизола установлен на отметке 325 нмоль/л (AUC= 0,992; 95% ДИ 0,894–1,000), при данном уровне вероятность развития НН составляет приблизительно 81%. Однако необходимо проведение дополнительных исследований с расширенной выборкой больных для валидации данного метода.

Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются малая выборка пациентов, отсутствие групп сравнения и рандомизации, однако необходимо отметить, что это не входило в задачи нашего исследования.

Направления дальнейших исследований

С целью валидации метода прогнозирования развития НН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с МДГН, а также определения критериев отсутствия достижения ремиссии после ОА необходимо проведение дополнительных исследований на больших выборках больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является эффективным методом лечения пациентов с СК при МДГН, который в подавляющем большинстве случаев приводит к биохимической ремиссии СК с высокими показателями безрецидивного периода. Также в результате нашего исследования получены данные

о благоприятном влиянии ОА на течение сопутствующих коморбидных заболеваний. Тем не менее эффект носит временный характер, в связи с чем пациенты после перенесенной ОА нуждаются в динамическом (полугодовом/ежегодном) обследовании для исключения рецидива гиперкортицизма. В ходе данного исследования выявлена высокая диагностическая ценность показателя утреннего уровня кортизола крови, определенного в течение 1-х суток после ОА, у пациентов с МДГН в качестве предиктора развития НН в послеоперационном периоде. При падении уровня кортизола менее 325 нмоль/л вероятность развития НН составляет приблизительно 81%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено по инициативе авторов при инструментальном обеспечении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Шевз А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Бельцевич Д.Г. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Елфимова А.Р. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Деркач Д.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Романова А.Н. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Эбзеева А.К. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получении и анализ результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–2831. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
2. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):489–494. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470489>
3. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(2):107–116. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-3630>
4. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4417–4424. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2662>
5. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-term outcome of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2985–2993. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02204>
6. Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626–1632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2059-9>
7. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, et al. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia? Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):237–240. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460237>
8. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH). *World J Surg.* 2008;32(5):882–889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9408-5>
9. Wang W, Lian P, Deng J, et al. A 30-year, single-center experience of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.* 2022;28(7):690–695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.04.011>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шевэ Анастасия [Anastassia Chevais, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>;

eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkatch, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2622-8858>;

eLibrary SPIN: 9549-1557; e-mail: dmitriy_derkatch@mail.ru

Романова Алина Николаевна [Alina N. Romanova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4994-2456>;

e-mail: himmel98@mail.ru

Эбзеева Аминат Канаматовна [Aminat K. Ebzeeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3951-4338>;

e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 09.02.2023. Рукопись одобрена: 27.02.2023. Received: 09.02.2023. Accepted: 27.02.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Елфимова А.Р., Деркач Д.А., Романова А.Н., Эбзеева А.К. Односторонняя адреналэктомия при двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 1. — С. 20-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Beltsevich DG, Elfimova AR, Derkatch DA, Romanova AN, Ebzeeva EK. Unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine surgery*. 2023;17(1):20-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12779>