

Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы

Кузнецов Н.С., Тихонова О.В.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

Субклинический синдром Кушинга, по результатам многих исследований, является одним из самых распространенных вариантов гормональной активности случайно найденной опухоли надпочечников. Данная патология определяется как автономная гиперсекреция кортизола малой интенсивности, которая не приводит к развитию специфических признаков гиперкортицизма, однако биохимическими методами выявляются нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Больным с субклиническим гиперкортицизмом в большей степени, чем общей популяции, свойственны некоторые проявления метаболического синдрома, такие как ожирение, нарушение углеводного обмена, гипертония. Все эти явления в итоге могут привести к повышению рисков сердечно-сосудистых осложнений. До сих пор в мире нет определенного мнения по поводу необходимости оперативного лечения данной патологии, хотя имеются доказательства, что после удаления образования надпочечника появляются улучшения проявлений метаболического синдрома. Для понимания всех возможных рисков, связанных с наличием субклинического гиперкортицизма, необходимо разобрать причины их возникновения, а также предоставить наиболее подходящие скрининговые тесты для выявления гиперсекреции кортизола малой интенсивности.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга, инциденталома, автономная гиперсекреция кортизола, метаболический синдром.

Subclinical Cushing's syndrome due to unilateral or bilateral adrenal incidentalomas. Problems of diagnostic and indication to surgical treatment. Review of literature

Kuznetsov N.S., Tikhonova O.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Today subclinical Cushing's syndrome is the most widespread variant of hormonal activity of incidentaloma's hormonal activity. This pathology is defined as a mild intensity autonomous cortisol hypersecretion, not causing specific clinical signs of hypercorticism, but detectable biochemically as derangements of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. Some clinical symptomatology of metabolic syndrome, such as obesity, impaired carbohydrate metabolism and hypertension, are peculiar to subclinical hypercorticism more than to population. As a result all these symptomatology could lead to increasing cardiovascular risk. Till now there isn't a definite opinion about the need of surgical treatment of present pathology. But there is evidence, that after removing of incidentalomas clinical symptomatology of metabolic syndrome are improving. For understanding all possible risks, connected with subclinical hypercorticism, it's necessary to study the origins of their arising and present about the most adequate screening tests.

Key words: subclinical Cushing's syndrome, autonomous cortisol hypersecretion, incidentalomas, metabolic syndrome.

Введение

В последнее время в связи с развитием, доступностью и повсеместным внедрением визуализирующих технологий (ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)) все чаще стали обнаруживаться случайно найденные опухоли надпочечников (инциденталомы), названные так из-за того, что находят их чаще всего в ходе исследований по проблемам, не связанным с подозрением на патологию надпочечников. Инциденталомы являются растущей клинической проблемой, и их часто называют “болезнью современных технологий”. Частота обнаружения инциденталом повышается с возрастом и на седьмом десятке жизни составляет 6,7% [1, 2]. В большинстве случаев это доброкачественные, гормонально-неактивные образования. Если обнаруживается гормональная активность, то она чаще связана с гиперкортицизмом, в том числе и с автономной глюкокортикоидной гиперпродукцией без специфичных симптомов синдрома Кушинга (так называемый субклинический синдром Кушинга – ССК). В популяции с обнаруженными инциденталомами ССК встречается в 5–25% случаев [3–8]. Такая разница в частоте встречаемости связана с отсутствием определенных характеристик и критериев диагностических тестов в представленных исследованиях. Тактика ведения данных пациентов также подвергается многочисленным обсуждениям, и на данный момент нет определенного алгоритма, основанного на убедительных доказательствах. В данном обзоре литературы представлены наиболее современные взгляды на диагностику и лечение пациентов с ССК. Особенно сложным представляется решение проблемы показаний к проведению адреналэктомии.

Определение и патогенез

Впервые случай субклинического гиперкортицизма был описан W.N. Veierwaltes и соавт. в 1974 г., когда были представлены два пациента с односторонними инциденталомами с признаками гиперпродукции кортизола по данным сцинтиграфии с ¹³¹I-19-

иодхолестеролом (NP-59), без классических клинических проявлений гиперкортицизма [9]. Это состояние изначально было определено термином “преклинический синдром Кушинга”, однако в дальнейшем был введен термин “субклинический” в связи с тем, что субклинический гиперкортицизм редко переходит в гиперкортицизм с явными клиническими проявлениями [1, 10, 11].

Не так давно был предложен термин “субклиническая автономная глюкокортикоидная гиперсекреция”, так как термин “субклинический синдром Кушинга” неточно характеризует данное состояние, а также может возникнуть проблема с отграничением его от термина “мягкий гиперкортицизм”, вызванный кортикотропиномой [12].

Ранее предполагалось, что гиперпродукция кортизола обусловлена развитием автономности от адренокортикотропного гормона (АКТГ) из-за мутации, вследствие которой клетки коры начинают постоянно функционировать в усиленном режиме без контроля АКТГ.

При проведении генетического исследования методом гибридизации полученных после операции образцов у пациентов с субклинической гиперпродукцией кортизола обнаруживается повышенная экспрессия мРНК генов CYP17 и CYP11B1, ответственных за биосинтез стероидов. При явном синдроме Кушинга экспрессия этих генов еще выше [13].

Также было обнаружено нарушение механизма подавления экспрессии генов (сайленсинга участка ДНК путем метилирования), ответственного за синтез CYP11B1, вследствие гипометилирования [14] и наличие соматической мутации в гене PRKACA, кодирующем каталитическую субъединицу протеинкиназы А (фосфорилирует ферменты, катализирующие стероидогенез) [15].

Концепция ССК заключается в наличии АКТГ-независимой (автономной) гиперпродукции кортизола аденомой, которая не приводит к появлению типичных для гиперкортицизма симптомов, однако выявляется при проведении биохимических анализов на выявление нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС). Одним из механизмов автономной, в том

числе и субклинической, гиперсекреции кортизола в одно- и чаще в двусторонних образованиях надпочечников может являться повышенная экспрессия aberrантных мембранных рецепторов к вазопрессину, лютеинизирующему гормону, хорионическому человеческому гонадотропину, серотонину, глюкозозависимому инсулилотропному полипептиду, а также случаи экспрессии aberrантных β -адренорецепторов, рецепторов к ангиотензину II. Наличием данных aberrантных рецепторов можно объяснить встречающуюся циклическую субклиническую гиперсекрецию кортизола [16, 17].

Диагностика: клиническая картина, визуализирующие и лабораторные методы исследования

В связи с тем что при ССК нет типичных проявлений гиперкортицизма (перераспределение подкожно-жировой клетчатки, лунообразное лицо, широкие красно-фиолетовые стрии, мышечная слабость, легкая травматизация поверхностных кожных сосудов), выявить, а тем более заподозрить данное заболевание очень сложно.

Известно, что манифестация и степень выраженности клинических проявлений при гиперкортицизме связаны с уровнем кортизола и продолжительностью воздействия повышенного уровня кортизола на организм. Также это зависит от индивидуальной чувствительности к повышению кортизола сыворотки [4].

Как уже было сказано, при ССК не развивается яркой картины гиперкортицизма. Однако многие исследования подтвердили, что субклиническому гиперкортицизму присущи неспецифические клинические проявления, большинство из которых характерны скорее для метаболического синдрома: ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, а также остеопороз [3, 4, 7, 17–22]. Многие авторы описывают улучшение признаков метаболического синдрома у больных с субклиническим гиперкортицизмом после удаления образования надпочечников [23–25].

Необходимо отметить, что приведенные ранее черты метаболического синдрома характерны и для гормонально-неактивных инциденталом надпочечников. Есть сообщения и об улучшении данных проявлений после выполнения адреналэктомии пациентам с гормонально-неактивными образованиями надпочечников [26–28].

Предполагается, что даже субклиническая автономная секреция кортизола может быть причиной возникновения нарушения обмена углеводов. В исследовании М. Terzolo и соавт. [18] продемонстрировано преобладание нарушения толерантности к глюкозе (36%) и впервые выявленного сахарного диабета (5%) у пациентов с инциденталомами по сравнению с группой контроля, сходной по возрасту, полу и индексу массы тела (до 25 кг/м² для исключения влияния ожирения на показатели углеводного обмена). В то же время у пациентов с ССК отмечается значительное повышение уровня глюкозы плазмы спустя 2 ч после нагрузки 75 г безводного раствора глюкозы при проведении общего глюкозотолерантного теста (ОГТТ) по сравнению с группой больных с гормонально-неактивными инциденталомами. Значения глюкозы натощак сходны в обеих группах. При этом уровень глюкозы спустя 2 ч после нагрузки коррелирует с уровнем вечернего кортизола сыворотки, который, как говорилось ранее, является достаточно достоверным для выявления ССК. Значительная обратная корреляция обнаружена между индексом чувствительности к инсулину (по результатам ОГТТ) и уровнем вечернего кортизола сыворотки. Это подтверждает, что субклинический гиперкортицизм может нарушать метаболизм глюкозы через уменьшение чувствительности к инсулину. Также отмечалось, что уровни инсулина до и после нагрузки на фоне ОГТТ и уровень глюкозы плазмы после нагрузки значительно выше у пациентов с субклинической гиперсекрецией кортизола по сравнению с группой больных с гормонально-неактивными образованиями надпочечников, что также дает возможность предполагать, что даже незначительная гиперсекреция кортизола влияет на углеводный обмен.

Действие кортизола *in vivo* проявляется в уменьшении чувствительности к инсулину, а следовательно, и в уменьшении инсулинзависимого захвата глюкозы на периферии и повышении глюконеогенеза в печени [29]. Также кортизол может увеличивать вагусную стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой [30]. Гиперинсулинемия наблюдается у пациентов с явным синдромом Кушинга, в то время как ССК характеризуется незначительным повышением инсулина плазмы и снижением чувствительности к инсулину. Отсюда можно сделать вывод, что незначительное повышение кортизола сыворотки может вызывать лишь повышение инсулинорезистентности [18].

Таким образом, по данным ряда исследований, имеется взаимосвязь между наличием инциденталомы и метаболическим синдромом. Интересная теория была сформулирована М. Reincke и соавт. Изучив пролиферативный эффект (при этом никакого эффекта на синтез кортизола не наблюдалось) инсулина на клетках адренального рака, ученые предположили, что инсулин может быть патогенетическим медиатором в развитии образований надпочечников, подобно инсулин-опосредованной стимуляции яичников при синдроме поликистозных яичников [3].

В ряде исследований представлены данные о том, что ССК предрасполагает к атеросклерозу и сопутствующим сердечно-сосудистым осложнениям. Пациенты с инциденталомой, подтвержденной субклинической автономной гиперсекрецией кортизола, в большей степени подвержены сердечно-сосудистым осложнениям в сравнении с сопоставимой по показателям возраста, индекса массы тела и пола группой контроля общей популяции, а также пациентов с гормонально-неактивными образованиями надпочечников [18, 31, 32]. В уже упоминавшемся исследовании М. Terzolo и соавт. [18] у пациентов с инциденталомой и систолическое, и диастолическое давление было значительно выше, чем в группе контроля. Возможно, наличие высокого уровня кортизола и инсулинорезистентности может играть роль в патогенезе АГ посредством комплексного реципрокного взаимодействия с генетическими и внешними факторами на организм [24].

Патофизиология развития гипертензии при синдроме Кушинга остается неясной. Предположительно, имеется несколько механизмов, которые играют важную роль в возникновении и прогрессии кортизол-вызванной гипертензии: дефицит оксида азота, сниженный уровень активного азота плазмы [33], задержка натрия почками [34] и повышенная регуляция сосудистого эндотелина-1 (пептида эндотелиального происхождения, обладающего мощными вазоконстрикторными свойствами) [35, 36]. В недавних исследованиях предположили, что пациенты с ССК имеют повышенные сердечно-сосудистые риски в связи с высоким уровнем гомоцистеина и альфа-1-антитрипсина крови по сравнению со здоровой группой контроля. Оба фактора усиливают процесс коагуляции, что и представляет неоспоримый фактор риска развития венозных и артериальных тромбов [37]. Субклинический гиперкортицизм также вызывает нарушения параметров гемостаза, что ведет к гиперкоагуляции [31]. Кроме того, в ряде исследований обнаружено, что пациентам с субклиническим гиперкортицизмом свойственны повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинов высокой плотности [18, 24, 26, 31].

Явление, часто встречающееся у больных ССК, свойственное и развернутому синдрому Кушинга, – снижение минеральной плотности костей и высокая частота переломов [21, 24, 32, 38–40]. Однако большинство исследований, в ходе которых были получены эти данные, выявляли скорее только ассоциацию, чем обусловленность двух этих явлений.

Первым шагом в постановке диагноза обычно является визуализирующее исследование, проводимое по какой-либо причине, не связанной с подозрением на патологию надпочечников.

КТ должна быть одной из первоначальных процедур для морфологической оценки найденных образований надпочечников. Размер и параметры опухоли, обнаруженные при МСКТ, могут помочь в косвенной оценке доброкачественности или злокачественности образования. Большинство адреналокор-

тикальных аденом богаты внутриклеточными включениями холестерина в отличие от злокачественных образований. Принимая это во внимание, имеется обратное соотношение между количеством внутриклеточных включений холестерина и ослаблением рентгеновской плотности по данным МСКТ, которое выражается в единицах шкалы Хаунсфилда (HU). Образование плотностью менее 10 HU может быть расценено как доброкачественное (чувствительность 96–100%, специфичность 50–100%). Признаками вероятной злокачественности являются размеры >4 см (при размерах инциденталомы >6 см вероятность обнаружения аденокарциномы около 25%), увеличение размеров образования в процессе динамического наблюдения, наличие по данным МСКТ высокой плотности (>20 HU без контрастирования), неровности краев образования, а также гетерогенности и кальцинатов [41, 42].

Дополнительными методами визуализации образований надпочечников являются МРТ, сцинтиграфия с ¹³¹I-19-иодхолестеролом, позитронно-эмиссионная томография. Эти методы используются только в случаях, связанных с трудностью диагностики [43, 44].

Предположительно, наличие субклинического гиперкортицизма коррелирует с размером аденомы [16] и, по данным недавнего исследования, наиболее часто встречается при размерах образования >2,4 см [45]. Также чаще встречается при двусторонних образованиях [45, 46].

Вторым шагом должно быть подтверждение наличия автономной гиперсекреции кортизола. Критерием постановки диагноза ССК является отсутствие адекватного подавления уровня кортизола плазмы на фоне ночного подавляющего теста (НПТ) с 1 мг дексаметазона (что свидетельствует о нарушении обратной связи в ГГНС), а также патологического уровня хотя бы одного из скрининговых тестов для определения состояния ГГНС, которые будут описаны ниже [7, 8, 10, 17, 18, 38, 45, 47]. Однако не существует определенного оптимального алгоритма, а также протоколов проведения исследований, поддерживаемых всеми исследователями. У всех возможных скрининговых тестов для выявления гиперкортицизма нет оптимально высо-

кой специфичности (что делает возможным получение ложноположительных результатов). Однако имеется приемлемая диагностическая точность в пределах диагностических значений (cut-off points), некоторые из которых спорные и по сей день, особенно для ССК.

Для подтверждения синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами рекомендовано проведение следующих тестов: НПТ с 1 мг дексаметазона, свободный кортизол суточной мочи, кортизол в слюне вечером, суточный ритм АКТГ и кортизола [7, 8, 10, 16, 17, 48]. Однако, несмотря на высокую чувствительность данных тестов, остается большой проблемой, насколько показательными они являются для определения субклинической гиперсекреции кортизола [4, 5, 49].

Для НПТ с 1 мг дексаметазона (малой дексаметазоновой пробы) на данный момент используются различные протоколы и разные пределы диагностических значений кортизола крови для определения адекватности его подавления.

Во избежание получения ложноположительных результатов некоторые авторы предлагают использовать вместо 1 мг дексаметазона 3 мг или даже 8 мг [3, 7, 50, 51]. Однако это не получило всеобщего признания, и при недавнем исследовании не получено данных, свидетельствующих о преимуществах НПТ с 8 мг дексаметазона по сравнению с НПТ с 1 мг дексаметазона при выявлении субклинического гиперкортицизма [52].

Порог адекватной супрессии кортизола при проведении НПТ также обсуждаем и располагается в пределах 50–138 нмоль/л. Ранее пределом диагностических значений для выявления автономной гиперсекреции являлся уровень кортизола менее 138 нмоль/л (5 мг/дл), чувствительность составляла 85% [53, 54]. В дальнейшем ряд авторов посчитали, что данный предел диагностических значений слишком высок, особенно для определения минимальных явлений гиперсекреции кортизола, и дает много ложноотрицательных результатов. Поэтому для повышения чувствительности теста диагностическая точка для подавления кортизола сыворотки была снижена до менее чем 50 нмоль/л (1,8 мг/дл), что дало чувствитель-

ность 95%, однако уменьшило специфичность до 70–80% [4, 48]. Для этапа первичной диагностики необходимо использование теста с большей чувствительностью (cut-off point менее 50 нмоль/л), что позволит точно исключить наличие субклинического гиперкортицизма, в то время как уровень кортизола сыворотки после проведения НПТ более 138 нмоль/л несомненно укажет на наличие субклинической автономной гиперсекреции кортизола [5].

Необходимо также помнить, что тест может быть неинформативным при алкогольной зависимости, депрессии, приеме лекарственных препаратов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин), нарушении порядка проведения пробы, острых заболеваниях, инфекциях.

Нарушение суточного ритма кортизола (кортизол сыворотки в 8.00 и в 22.00) является одним из ранних маркеров гиперкортицизма, в том числе и субклинического [17, 19]. Наиболее показательным является повышение уровня кортизола сыворотки в 22.00 [5], который в норме меньше утренних значений.

Сниженный уровень АКТГ плазмы часто встречается и при субклиническом гиперкортицизме [17, 55, 56].

В качестве дополнительного подтверждения наличия субклинической гиперсекреции кортизола при неоднозначных, промежуточных (находящихся “в серой зоне”) лабораторных данных можно воспользоваться результатом анализа на дегидроэпандростерон-сульфат (ДГЭА-S) крови. Уровень ДГЭА-S значительно снижен у пациентов с ССК, однако точные причины данного явления до сих пор не выяснены [19, 57, 58]. Сниженный уровень ДГЭА-S может быть связан с результатом супрессии АКТГ, так как АКТГ регулирует синтез ДГЭА-S в сетчатой зоне коры надпочечников [19, 59]. Однако необходимо помнить, что уровень ДГЭА-S уменьшается с возрастом.

Роль скринингового теста кортизола в вечерней слюне ограничена: при получении нормального уровня не исключается наличие субклинического гиперкортицизма, тогда как полученное повышенное значение может подтвердить наличие субклинического ги-

перкортицизма, обнаруженного по данным других скрининговых тестов [60].

Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче для выявления ССК также ограничено, так как имеет сниженную чувствительность для определения минимального повышения секреции кортизола надпочечниками [61–64]. Также необходимо помнить, что адекватный сбор суточной мочи иногда затруднен, а уровень свободного кортизола может зависеть от состояния функции почек, приема некоторых лекарственных препаратов (эстрогены), повышенного потребления жидкости (>5 л/сут) и наличия некоторых физиологических и патологических состояний, способствующих повышению уровня кортизола сыворотки [48].

Тактика ведения и лечения пациентов с субклиническим синдромом Кушинга

На данный момент нет определенного алгоритма ведения когорты пациентов с подтвержденной субклинической секрецией кортизола. С теоретической точки зрения тактика ведения пациентов с ССК должна быть спланирована после рассмотрения анамнеза, потенциальных угрожающих осложнений и рисков, а также изучения данных исследований по результатам адреналэктомии. Главный вопрос лечебной тактики заключается в выборе наиболее подходящего метода ведения: консервативного наблюдения или хирургической операции.

Если при явном синдроме Кушинга проведение оперативного лечения является общепризнанным правильным решением и несет потенциальный лечебный эффект, при умеренном подъеме уровня кортизола сложно предугадать пользу от оперативного лечения.

Операцией выбора при обнаружении доброкачественной аденомы, вызывающей субклинический автономный гиперкортицизм, является лапароскопическая адреналэктомия в связи с низкой вероятностью развития осложнений в сравнении с открытой адреналэктомией [65]. Относительными противопоказаниями к проведению лапароскопической операции являются морбидное ожирение, большая вероятность развития

кровотечений, предшествующие абдоминальные операции (в последнем случае есть возможность использовать ретроперитонеальный доступ при лапароскопической адреналэктомии) [41].

Как ранее уже говорилось, в ряде исследований подтверждается, что после проведения адреналэктомии пациентам с субклиническим гиперкортицизмом наблюдается улучшение проявлений данного заболевания, таких как АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе различной выраженности, вплоть до сахарного диабета. Однако данные исследования имеют некоторые недостатки: малая выборка, различные критерии определения ССК, ретроспективность, различные сроки наблюдения и определения конечной точки наблюдения.

Первым проведенным проспективным исследованием, сравнивающим эффективность лапароскопической адреналэктомии и консервативного лечения, является исследование А. Toniato и соавт. [24]. По его итогам было заключено, что оперативное лечение более благоприятно и влечет за собой улучшение уровней артериального давления и гликемии и что при условии выполнения операции опытным хирургом риск развития осложнений минимален.

В последнем ретроспективном контролируемом исследовании I. Chiodini и соавт. [23] показано, что после проведения адреналэктомии улучшение показателей гликемии и артериального давления наблюдается не только у пациентов с ССК, но и у пациентов с гормонально-неактивными образованиями надпочечников. Также было рекомендовано проводить оперативное лечение пациентам с размерами опухоли более 4 см и при увеличении размеров опухоли в ходе консервативного наблюдения более чем на 1 см. Отмечалось частое ухудшение данных параметров у пациентов с автономной субклинической гиперпродукцией кортизола, получающих консервативную терапию имеющих симптомы ССК. В соответствии с этим делается вывод о том, что адреналэктомия является наиболее благоприятным методом лечения при ССК.

В большинстве исследований подтверждается, что частота улучшения артериальной

гипертензии достигает 50–100%, частота улучшения толерантности к глюкозе – 22,2–100%. Отмечается высокая вариабельность частоты встречаемости уменьшения степени ожирения (от 0 до 100%) [41]. Немного данных имеется относительно влияния адреналэктомии на дислипидемию: М. Tsuiki и соавт. [66] обнаружили улучшение у 66,7% пациентов, в то время как в исследовании I. Akaza и соавт. описано улучшение только в 12,5% случаев [67]. В литературе имеется недостаточное количество данных об эффектах адреналэктомии на выраженность остеопороза у больных с ССК, это обусловлено тем, что большинство авторов не оценивают показатели минеральной плотности костной ткани после операционного лечения пациентов. На данный момент имеется два исследования, которые показали отсутствие улучшения выраженности остеопороза [24, 68].

При выборе тактики лечения рекомендовано ориентироваться на три экспертные группы: National Institutes of Health (NIH, США) [53], American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AAES, США) [54] и Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME, Италия) [69]. Однако стоит принимать во внимание: все три группы признаются, что их предположения основаны больше на прагматизме, чем на основательных доказательствах. Положения, изложенные NIH, поддерживают оба подхода к лечению пациентов с ССК: и тщательное динамическое наблюдение, и адреналэктомию (необходимо ориентироваться на онкоподозрительные КТ/МРТ-признаки, тенденцию к росту) [53]. В руководстве AACE/AAES по ведению больных с адренальными инциденталоматами говорится, что оперативное лечение показано пациентам с субклиническим автономным гиперкортицизмом при усугубляющейся АГ, нарушенной толерантности к глюкозе, дислипидемии и остеопорозе (последние два пункта – низкий уровень доказательности), а также при размерах образования более 4–6 см и/или при наличии подозрительных признаков по КТ/МРТ (высокая плотность (>20 HU) без контрастирования, неровность краев и гетерогенность образования, наличие кальцинатов) [54]. Позиция АМЕ по пово-

ду необходимости выполнения оперативного вмешательства при обнаруженных инциденталах такова: хирургическая операция должна выполняться молодым пациентам с признаками метаболического синдрома, скорее всего вызванного избытком глюкокортикоидов [69].

Показанием к оперативному лечению является то, что состояние даже субклинической автономной гиперсекреции кортизола имеет потенциальную опасность развития и ухудшения признаков метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков, и для предупреждения этих событий необходимо проводить оперативное лечение. Приоритет при проведении адреналэктомии отдается пациентам молодого возраста с уже имеющимися признаками метаболического синдрома, а также больным любого возраста с плохо контролируемой АГ, сахарным диабетом. Неоспорим факт, что необходимо ориентироваться и на размеры образования, онкоподозрительные признаки по КТ.

Несмотря на то что секреция кортизола аденомой у данных больных недостаточная для развития клинической манифестации синдрома Кушинга и подавления циркулирующего в плазме АКТГ, после удаления аденомы у них может развиваться надпочечниковая недостаточность. Поэтому пациенты, подвергшиеся адреналэктомии по поводу ССК, нуждаются в постоперационной глюкокортикоидной заместительной терапии [53, 54, 69]. Постоперационная надпочечниковая недостаточность потенциально опасна, если вовремя не начать заместительную терапию глюкокортикоидами. Длительность заместительной терапии в разных случаях вариабельна. Восстановление ГГНС необходимо оценивать каждые 3–6 мес, при этом лишь у немногих пациентов продолжительность наблюдения превышает 6 мес [70].

В ряде случаев пациенты с субклинической автономной гиперсекрецией кортизола не подвергаются хирургическому лечению (например, при наличии спорных лабораторных и клинических данных на предмет субклинического гиперкортицизма, противопоказаний к выполнению операции, отказе от операции). Такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении за гормональной

активностью образования, изменением размеров опухоли, манифестацией признаков метаболического синдрома (АГ, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет), а также в адекватном медикаментозном лечении перечисленных признаков метаболического синдрома, обусловленных субклинической гиперсекрецией кортизола либо ассоциированных с ней.

Частота динамического гормонального контроля крови и проведения оценки с помощью визуализирующих методов обследования, а также продолжительность самого наблюдения пациентов с ССК до нынешнего времени остаются предметом обсуждений.

Как уже ранее упоминалось, частота развития ССК в явный синдром Кушинга очень низка, также очень низка вероятность трансформации образования с признаками доброкачественности в злокачественное [10, 16]. Более того, большинство образований с визуальными признаками доброкачественности остаются стабильными в течение срока наблюдения [10, 16, 71]. Данные утверждения привели к мнению, что нет необходимости в рутинном наблюдении инциденталом [72]. Однако все же необходимо вести динамическое наблюдение гормональной активности и визуальных характеристик инциденталомы в соответствии с приведенными далее рекомендациями во избежание редких случаев появления явного синдрома Иценко–Кушинга или малигнизации образования.

В случае принятия решения о необходимости проведения динамического наблюдения можно следовать следующей распространенной схеме: повторное проведение КТ (МРТ) через 6, 12, 24 мес после постановки диагноза, повторение скрининговых гормональных тестов ежегодно в течение по крайней мере четырех лет [73]. Схожие рекомендации имеются и у экспертной группы NIH – при отсутствии увеличения размеров клинически неактивной опухоли после 6–12 мес наблюдения проведение скрининговых визуализирующих методов (КТ, МРТ) должно быть прекращено [53].

Рекомендуется хирургически удалить опухоль при увеличении ее размеров, появлении явной гормональной активности [53, 73].

Иммуногистохимические особенности и обнаружение aberrантных рецепторов в удаленных опухолях, вызывавших субклинический синдром Кушинга

Гиперпродукция кортизола может регулироваться гормонами, отличными от АКТГ, через aberrантные или избыточно экспрессированные мембранные рецепторы, сопряженные с G-белком.

В большей степени обнаружение повышенной экспрессии aberrантных рецепторов, связанных со стероидогенезом, свойственно билатеральной АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников, в меньшей степени – односторонним аденомам надпочечников. Наличие данных рецепторов обуславливает возникновение развернутого синдрома Иценко–Кушинга, а также субклинической формы данного синдрома. По данным ряда исследований, методом проведения стимуляционных проб (например, инсулиновая гипогликемия, прием углеводистой пищи, стимуляция специальными лигандами), иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований удаленного в ходе операции материала была идентифицирована экспрессия aberrантных или избыточно представленных рецепторов, а также их повышенная активность: рецепторы к глюкозозависимому инсулилотропному полипептиду (GIPR), β -адреномиметикам, катехоламинам (β -AR), вазопрессину (V1-3-AVPR или AVPR 1A, AVPR1B, AVPR2), лютеинизирующему и хорионическому гонадотропному гормонам (LH/hCG-R), серотонину (5HT-4R или HTR4), ангиотензину II (AT-1R или AGR1), вазоинтестинальному пептиду (ВИП). В качестве стимулирующих агентов (лиганд) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* использовались: очищенный хорионический гонадотропин (агонист к LH/hCG-R), цизаприд и метоклопрамид (агонист 5HT-4R), норэпинефрин (адреномиметик), аргинин-вазопрессин (АВП), терлипессин (агонисты к V1-3-AVPR), препараты гастроинтестинального пептида (ГИП) [74–79]. Автономная гиперпродукция кортизола может быть вызвана наличием как одного, так и нескольких мембранных рецепторов, сопряженных с G-белком.

Имеются данные о том, что стимуляция эктопированного рецептора может запускать пролиферативный процесс, ведущий к образованию макронодулярной билатеральной гиперплазии и, реже, аденом и карцином надпочечника [80]. Имеются данные, что АВП также может повышать пролиферацию разных типов клеток, в том числе адренальных клеток мышей, через активацию V1-AVPR [81].

В патогенезе развития АКТГ-независимой макронодулярной надпочечниковой гиперплазии играет роль и лютеинизирующий гормон (ЛГ), что косвенно подтверждено опытом с трансгенными мышами: при индуцированной гиперпродукции ЛГ произошло развитие синдрома поликистоза яичников и гиперплазии надпочечников с гиперпродукцией кортизола [81]. Это дает основание полагать, что в менопаузу повышенный уровень ЛГ может являться причиной развития макронодулярной гиперплазии надпочечников [77].

Наиболее часто встречается ГИП-индуцированная гиперсекреция кортизола, отличительной чертой которой может являться нормальный уровень кортизола утром (может быть и повышенным в случае экспрессии нескольких видов aberrантных рецепторов), а также резкое повышение кортизола после перорального приема пищи (но не после парентерального введения глюкозы). В нормальной ткани надпочечников рецепторов к ГИП обнаружено не было [80].

В коре надпочечников больных с АКТГ-независимым синдромом Иценко–Кушинга описано обнаружение β -адренорецепторов как 1-го, так и 2-го типа [83, 84]. Косвенно можно предположить экспрессию β -адренорецепторов и паракринное стимулирующее действие на них катехоламинов в относительно редких случаях феохромоцитомы, сочетающейся с субклинической гиперпродукцией кортизола [85, 86].

Обнаружение повышенной экспрессии и активности aberrантных рецепторов при АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии, а также, реже, при аденомах коры надпочечников дает возможность использования консервативной терапии путем блокирования aberrантных рецепторов (β -блока-

торы) [83, 87] либо уменьшения влияния стимулирующих факторов (терапия леупролида ацетатом приводит к подавлению синтеза ЛГ, введение аналога соматостатина октреотида нивелирует повышение кортизола при ГИП-зависимой гиперсекреции кортизола) [78, 88].

Заключение

При ССК отсутствуют признаки, специфичные для явного синдрома Кушинга, но развиваются симптомы метаболического синдрома: АГ, чаще всего трудно контролируемая, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, а также остеопороз.

ССК чаще встречается у пациентов с АГ, ожирением, сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе, а также пациентов в возрасте после 70 лет.

Состояние субклинической автономной гиперсекреции кортизола несет потенциальную опасность в виде развития и ухудшения неспецифических признаков метаболического синдрома, сердечно-сосудистых рисков.

Не существует точного алгоритма диагностики ССК. Для определения гиперсекреции кортизола малой интенсивности имеется приемлемая диагностическая возможность некоторых тестов в пределах диагностических значений (cut-off points): НПТ с 1 мг дексаметазона, суточный ритм кортизола крови, особенно уровень кортизола крови в 22.00, кортизол в слюне вечером, суточный ритм АКТГ. В качестве дополнительного подтверждающего теста можно использовать определение уровня ДГЭА-С крови.

Ведение пациентов с ССК представляет собой сложную проблему. Тактика основана в большей степени на практических знаниях, чем на убедительных, подтвержденных в длительных проспективных и адекватных исследованиях доказательствах. На данный момент имеются подтверждения того, что после проведения адреналэктомии наблюдается благоприятный эффект в виде улучшения контроля АГ, показателей липидного спектра крови и углеводного обмена, снижения веса. Проведение лапароскопической адреналэктомии нужно рекомендовать при доказанной субклинической активности образования,

особенно с выраженными и прогрессирующими проявлениями метаболического синдрома, вне зависимости от размера образования, при опухоли надпочечников >4 см и/или онкоподозрительных признаках по данным КТ/МРТ. Динамическое наблюдение больных с ССК показано при образованиях <4 см, наличии противопоказаний к выполнению операции, отказе от операции, спорных данных лабораторных исследований на предмет субклинического гиперкортицизма. При увеличении размеров опухоли в ходе наблюдения необходимо выполнить адреналэктомию.

Обнаружение повышенной экспрессии и активности аберрантных рецепторов при АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии, а также, реже, при аденомах коры надпочечников дает возможность использования консервативной терапии пациентов с ССК путем блокирования аберрантных рецепторов (β -блокаторы) либо уменьшения влияния стимулирующих факторов – терапия леупролида ацетатом приводит к подавлению синтеза ЛГ, введение аналога соматостатина октреотида нивелирует повышение кортизола при ГИП-зависимой гиперсекреции кортизола.

Информация о конфликте интересов

Авторы статьи-обзора сообщают об отсутствии конфликта интересов в отношении данной статьи.

Список литературы

1. Nawar R. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):585-598. doi: 10.1677/erc.1.00951
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses*. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: 10.1210/edrv-16-4-460
3. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):43-56. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8
4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-4113. doi: 10.1210/jc.2010-0457
5. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: Definition and management. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):12-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x.
6. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2004-2015.
doi: 10.1210/jc.2011-0085
7. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):826-832. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517373
 8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372
 9. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, et al. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J Nucl Med.* 1974;15:246-251.
 10. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma – follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):419-423. doi: 10.1530/eje.1.02110.
 11. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(1):61-66. doi: 10.1530/eje.0.1460061
 12. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-340. doi: 10.1210/er.2002-0031.
 13. Cao C, Yang X, Li L, et al. Increased expression of cyp17 and cyp11b1 in subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenomas. *Int J Urol.* 2011;18(10):691-696. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02836.x
 14. Mitsuhiro K, Masashi D, Takashi Y, et al. Epigenetic Controls of CYP11B2 and CYP11B1 Gene in Subclinical Cushing Syndrome Associated with Overproduction of Aldosterone. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014. Chicago; 2014.
 15. Di Dalmazi G, Kisker C, Calebiro D, et al. Novel somatic mutations in the catalytic subunit of the protein kinase as a cause of adrenal Cushing's syndrome: A European multicentric study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E2093-E2100. doi: 10.1210/jc.2014-2152
 16. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: Results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2009;70(5):674-679. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x
 17. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol.* 1998;48(1):89-97. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00357.x.
 18. Terzolo M, Pia A, Alm A, et al. Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277
 19. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1532-1539. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989452
 20. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: An unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol.* 1996;44(6):717-722. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.737558.x
 21. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: An Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3207-3214. doi: 10.1210/jc.2009-0468
 22. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas--possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol.* 2013;64(3):186-191.
 23. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2736-2745. doi: 10.1210/jc.2009-2387
 24. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009;249(3):388-391. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a47d2
 25. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: Clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J.* 2003;50(4):399-408. doi: 10.1507/endocrj.50.399
 26. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1440-1448. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515
 27. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol.* 2001;54(6):797-804. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x
 28. Bernini G, Moretti A, Iaconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):213-219. doi: 10.1530/eje.0.1480213
 29. Karnieli E, Cohen P, Barzilai N, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res.* 2008;17(10):518-521. doi: 10.1055/s-2007-1013593
 30. Stubbs M, York DA. Central glucocorticoid regulation of parasympathetic drive to pancreatic β -cells in the obese fa/fa rat. *Int J Obes.* 1991;15:547-553.
 31. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4872-4878. doi: 10.1210/jc.2001-011766
 32. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: A large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):669-677. doi: 10.1530/eje-11-1039
 33. Liu Y, Mladinov D, Pietrusz JL, et al. Glucocorticoid response elements and 11-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc Res.* 2008;81(1):140-147. doi: 10.1093/cvr/cvn231
 34. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pivotal role of the kidney in hypertension. *Am J Med Sci.* 2010;340(1):30-32. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e590f0
 35. Rossi GP, Andreis PG, Colonna S, et al. Endothelin-1[1–31]: A novel autocrine-paracrine regulator of human adrenal cortex

- secretion and growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):322-328. doi: 10.1210/jcem.87.1.8134
36. Xiao D, Huang X, Bae S, et al. Cortisol-mediated potentiation of uterine artery contractility: Effect of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(1):H238-H246. doi: 10.1152/ajpheart.00842.2001
 37. Świątkowska-Stodulska R, Kaniuka-Jakubowska S, Wiśniewski P, et al. Homocysteine and alpha-1 antitrypsin concentration in patients with subclinical hypercortisolemia. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):302-307. doi: 10.2478/v10039-012-0032-8.
 38. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: Biochemical and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2012;168(2):235-241. doi: 10.1530/eje-12-0777
 39. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1816-1821. doi: 10.1002/jbmr.398
 40. Chiodini I, Tortolano M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5337-5341. doi: 10.1210/jcem.86.11.8022
 41. Zografos G, Perysinakis I, Vassiliadou E. Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. *Hormones.* 2014;13(3):323-337. doi: 10.14310/horm.2002.1506.
 42. Birsan O, Akyuz M, Dural C, et al. A new risk stratification algorithm for the management of patients with adrenal incidentalomas. *Surgery.* 2014;156(4):959-966. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.042.
 43. Low G, Dhiwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol.* 2012;67(10):988-1000. doi: 10.1016/j.crad.2012.02.005.
 44. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in cortisol-secreting tumors. *Anticancer Res.* 2011;31:2923-2926.
 45. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, et al. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: A challenge to management. *Clin Endocrinol.* 2011;74(4):438-444. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x.
 46. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):55-62. doi: 10.1210/jcem.83.1.4501
 47. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: Comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1998;48(5):627-633. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00464.x
 48. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125
 49. Stewart PM. Is subclinical Cushing's syndrome an entity or a statistical fallout from diagnostic testing? Consensus surrounding the diagnosis is required before optimal treatment can be defined. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2618-2620. doi: 10.1210/jc.2010-0633
 50. Katabami T, Obi R, Shirai N, et al. Discrepancies in results of low- and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2005;52(4):463-469. doi: 10.1507/endocrj.52.463
 51. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szrednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): Investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol.* 1997;46(1):29-37. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1751.x
 52. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 2014;34(1):e1-e5. doi: 10.1007/bf03346701
 53. Grumbach MM. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013
 54. Zeiger M, Thompson G, Duh Q-Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas: Executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15(5):450-453. doi: 10.4158/ep.15.5.450.
 55. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(4):422-428. doi: 10.1530/eje.0.1320422
 56. Caplan RH. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg.* 1994;129(3):291. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420270067016
 57. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res.* 1996;22:757-761.
 58. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):423-439. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.008
 59. Flecchla D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: A marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol.* 1995;42(2):129-134. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01852.x
 60. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2008;160(1):87-92. doi: 10.1530/eje-08-0485
 61. Raff H. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):980. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010
 62. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-5602. doi: 10.1210/jc.2003-030871
 63. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, et al. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(12):602-609. doi: 10.1016/j.tem.2012.09.001
 64. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest.* 2014;29(5):471-482. doi: 10.1007/bf03344133

65. Eifenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, et al. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: Results from american college of surgeons-national surgery quality improvement project. *J Surg Res*. 2013;184(1):216-220. doi: 10.1016/j.jss.2013.04.014
66. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, et al. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008;55(4):737-745. doi: 10.1507/endocrj.K07E-177
67. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, et al. Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1111-1115. doi: 10.1038/hr.2011.90
68. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery*. 2012;152(6):991-997. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.054
69. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. A meta-analysis statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-870. doi: 10.1530/eje-10-1147
70. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, et al. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Surg Endosc*. 2013;27(6):2145-2148. doi: 10.1007/s00464-012-2730-5
71. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;jc.2013-3527. doi: 10.1210/jc.2013-3527
72. Cawood TJ, Hunt PJ, O'shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):513-527. doi: 10.1530/eje-09-0234
73. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: 10.1056/NEJMcp065470
74. Bourdeau I. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5534-5540. doi: 10.1210/jc.86.11.5534
75. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: A prospective clinical study. *Clin Endocrinol*. 2004;61(3):311-319. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02048.x
76. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(8):375-382. doi: 10.1016/s1043-2760(04)00188-2
77. De Groot JWB, Links TP, Themmen APN, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in acth-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):293-299. doi: 10.1530/eje-10-0058
78. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, et al. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1980-1985. doi: 10.1210/jcem.87.5.8458
79. Joubert M, Louiset E, Rego J-LD, et al. Aberrant adrenal sensitivity to vasopressin in adrenal tumours associated with subclinical or overt autonomous hypercortisolism: Is this explained by an overexpression of vasopressin receptors? *Clin Endocrinol*. 2008;68(5):692-699. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03106.x
80. Lacroix A. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001;22(1):75-110. doi: 10.1210/er.22.1.75
81. Trejter M, Carraro G, Rucinski M, et al. Arginin-vasopressin regulates proliferative activity of the regenerating rat adrenal cortex. *Int J Mol Med*. 2005. doi: 10.3892/ijmm.15.6.993
82. Kero J, Poutanen M, Zhang F-P, et al. Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex. *J Clin Invest*. 2000;105(5):633-641. doi: 10.1172/jci7716
83. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, et al. Propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1429-1434. doi: 10.1056/nejm199711133372004
84. Katz MS, Kelly TM, Dax EM, et al. Ectopic α -adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):900-909. doi: 10.1210/jcem-60-5-900
85. Goyal A, Panchani R, Varma T, et al. Adrenal incidentaloma: A case of pheochromocytoma with sub-clinical Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(7):246. doi: 10.4103/2230-8210.119587
86. Kimura T, Usui T, Inamoto S, et al. Pheochromocytoma with subclinical Cushing's syndrome caused by corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):746-747. doi: 10.1210/jc.2008-2013
87. Mazzuco TL, Thomas M, Martinie M, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arg Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1452-1462. doi: 10.1590/s0004-27302007000900007
88. Lacroix A, Hamet P, Boutin J-M. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1577-1581. doi: 10.1056/nejm199911183412104.

Кузнецов Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Тихонова Ольга Владимировна** – клинический ординатор ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия.



Тихонова Ольга Владимировна – helgatikhonova@yandex.ru