

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

WWW.SURG-ENDOJOURNALS.RU



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



Том
Volume

15

Выпуск
Issue

1

2021

ЭНЦ

Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Эндокринная хирургия

Том 15, №1

Январь-Март

2021

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,829

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 27.09.2021 г.
Подписано в печать 14.10.2021 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Издание зарегистрировано Комитетом
Российской Федерации по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС7761849 от 25.05.15.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.М. АРТЕМОВА, д.м.н.
Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н.
Г.А. БЕЛЯКОВ, к.м.н.
В.О. БОНДАРЕНКО, д.м.н., профессор
А.В. ВОРОНЦОВ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
И.А. ЕРОШКИН, д.м.н.
А.Е. ЗОТИКОВА, д.м.н.
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
О.В. РЕМИЗОВ, д.м.н.
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н.
В.Н. СМОРЦОК, к.м.н.
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.Н. БУБНОВ, профессор (СанктПетербург);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
К. КАРАВАДЖИ, профессор (Италия);
В.О. ОЛЬШАНСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАМН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (СанктПетербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«**ENDOCRINE SURGERY**»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka

Endocrine Surgery

Vol. 15 Issue 1 January-March 2021

**QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL
JOURNAL**

Impact-Factor RSCI 2019

0.829

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD

CHAIRMAN

DEDOV I.I., MD, PhD, academician of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

ARTEMOVA A.M., MD, PhD
BELTSEVICH D.G., MD, PhD
BELYAKOV G.A., MD, PhD
BONDARENKO V.O., MD, PhD, professor
VORONTSOV A.V., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
EROSHKIN I.A., MD, PhD
ZOTIKOVA A.E., MD, PhD
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
REMIZOV O.V., MD, PhD
SLEPTSOV I.V., MD, PhD
SMORSHCHOK V.N., MD, PhD
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS

EDITORIAL BOARD

V.ZH. BRZHEZOVSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
A.N. BUBNOV, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
A.V. EGOROV, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
K. KARAVADZHI, MD, PhD, professor (Italy);
V.O. OL'SHANSKIY, MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
V.G. POLYAKOV, MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
A.F. ROMANCHISHEN, MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
S.S. KHARNAS, MD, PhD, professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		NATIONAL CLINICAL GUIDELINES
Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова, Д.О. Ладыгина, А. Шевэ ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА»	4	Beltsevich D.G., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Platonova N.M., Ladygina D.O., Chevais A. DRAFT OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES “ADRENAL INCIDENTALOMA”
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
А. Шевэ, Д.Г. Бельцевич, А.Ю. Абросимов, Д.А. Деркач, А.А. Лазарева КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДВУСТОРОННЕЙ МИКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ	27	Chevais A., Beltsevich D.G., Abrosimov A.Y., Derkatch D.A., Lazareva A.A. CLINICAL AND GENETIC HETEROGENEITY OF MICRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA
С.В. Лукьянов, К.М. Бликян, С.С. Тодоров, В.Ю. Дерибас, Н.С. Лукьянов ПЕРВИЧНАЯ ЛЕЙОМИОСАРКОМА НАДПОЧЕЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	36	Lukyanov S.V., Blikyan K.M., Todorov S.S., Deribas V.Y., Lukyanov N.S. PRIMARY ADRENAL LEIOMYOSARCOMA: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА»



© Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова, Д.О. Ладыгина, А. Шевз*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Более широкое применение и техническое совершенствование процедур визуализации брюшной полости в последние годы привело к все более частому обнаружению образований надпочечников — инциденталом, требующих, в свою очередь, исключения гормональной активности и злокачественности.

Клинические рекомендации — это основной рабочий инструмент практикующего врача, как специалиста, так и врача узкой практики. Лаконичность, структурированность сведений об определенной нозологии, методов ее диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины, позволяют в короткий срок дать тот или иной ответ на интересующий вопрос специалисту, добиваться максимальной эффективности и персонализации лечения. Эти клинические рекомендации включают данные о распространенности, этиологии, рентгенологических особенностях и оценке гормонального статуса инциденталом надпочечников. Кроме того, настоящие клинические рекомендации содержат информацию о показаниях к хирургическому лечению, послеоперационной реабилитации и последующем наблюдении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечник; инциденталом; клинические рекомендации.

DRAFT OF THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES “ADRENAL INCIDENTALOMA”

© Dmitry G. Beltsevich, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Nadezhda M. Platonova, Daria O. Ladygina, Anastassia Chevais*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The wider application and technical improvement of abdominal imaging procedures in recent years has led to an increasingly frequent detection of adrenal gland masses — adrenal incidentaloma, which have become a common clinical problem and need to be investigated for evidence of hormonal hypersecretion and/or malignancy.

Clinical guidelines are the main working tool of a practicing physician. Laconic, structured information about a specific nosology, methods of its diagnosis and treatment, based on the principles of evidence-based medicine, make it possible to give answers to questions in a short time, to achieve maximum efficiency and personalization of treatment. These clinical guidelines include data on the prevalence, etiology, radiological features and assessment of hormonal status of adrenal incidentalomas. In addition, this clinical practice guideline provides information on indications for surgery, postoperative rehabilitation and follow-up.

KEYWORDS: adrenal gland; incidentaloma; guidelines.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АКР	— адренокортикальный рак
АМРК	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРС	— альдостерон-рениновое соотношение
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ГНО	— гормонально-неактивные опухоли
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НН	— надпочечниковая недостаточность
ОТ	— окружность талии
ПГА	— первичный гиперальдостеронизм
ПТД1	— ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
СК	— синдром Кушинга
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФАПК	— функционально автономная продукция кортизола
ФДГ	— фтордезоксиглюкоза
ФХЦ	— феохромоцитома
ФХЦ/ПГ	— феохромоцитома/параганглиома
НУ	— единица Хаунсфилда
MIBG	— метайодбензилгуанидин

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Адренокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль коры надпочечников, характеризующаяся, как правило, поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — это совокупность нарушений, при которых производство альдостерона значительно повышено, относительно автономно от основных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы и не подавляется нагрузкой натрием.

Острая надпочечниковая недостаточность — симптомокомплекс, обусловленный резким снижением или полным прекращением функциональной деятельности коры надпочечников.

Функционально автономная продукция кортизола (ФАПК) — патологическое состояние, характеризующееся АКТГ-независимой избыточной продукцией кортизола и отсутствием классических «больших признаков» гиперкортицизма.

Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) — опухоль симпатoadrenalовой системы из хромаффинных клеток надпочечниковой или вненадпочечниковой локализации, как правило, избыточно секретирующая катехоламины.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Инциденталом (случайно выявленное образование) надпочечника — собирательный феномен, требующий нозологической конкретизации. Термин «инциденталом» включает разнообразие по морфологии опухоли более 1 см в диаметре, случайно выявленные при радиологическом обследовании.

Определяемая опухоль надпочечника не ограничена никакими функциональными рамками и строгими критериями тканевой принадлежности. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно производящим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественным, так и доброкачественным [1].

К инциденталомам надпочечника не принято относить образования менее 1 см. Хотя это пороговое значение несколько произвольно, считается, что дальнейшего диагностического обследования требуют лишь образования более 1 см, если только не присутствуют клинические признаки, указывающие на избыточную продукцию гормонов [2].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.

Этиология инциденталом надпочечников различна и включает доброкачественные и злокачественные образования, как происходящие из различных слоев коры надпочечников, так и имеющие вненадпочечниковую этиологию.

Гормонально-активные опухоли могут происходить из любого слоя надпочечников, среди них выделяют кортикостеромы, альдостеромы, феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ), андростеромы, а также опухоли со смешанной гормональной секрецией.

В свою очередь, гормонально-неактивные опухоли (ГНО) представлены аденомами, кистами, адренокортикальным раком (АКР), метастазами опухолей другой локализации. Значительно реже встречаются миелолипомы, ганглионейромы, нейробластомы, шванномы, липомы, гемангиомы и др.

В молодом возрасте наиболее частой причиной формирования непаразитарных кист являются травма и, как след-

ствии, кровоизлияние в надпочечник. У взрослых/пожилых людей кровоизлияния в надпочечник могут быть ассоциированы с тромбозом боковой вены, коагулопатиями. Бактериальные, грибковые инфекции (гистоплазмоз), а также паразитарные поражения (эхинококкоз) могут сопровождаться формированием кист, которые иногда могут носить двусторонний характер поражения [3].

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

«Эпидемия» инциденталом надпочечника напрямую связана с широким распространением и использованием визуализирующих инструментальных методов исследования: ультразвукового (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Сведения о заболеваемости и распространенности инциденталом надпочечников могут быть получены только на основе результатов визуализирующих методов исследований или данных аутопсии, поскольку по определению нет специфических клинических проявлений этих опухолей.

По данным сводной аутопсийной статистики, распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6% [4–6]. По данным мультиспиральной КТ (МСКТ), «случайные» образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов [7]. В возрасте до 30 лет инциденталом встречается приблизительно у 0,2% обследованных, однако в группе пациентов старше 70 лет частота выявления возрастает до 7% (табл. 1) [8].

Представления о частоте выявления АКР при инциденталом как потенциально наиболее опасного заболевания пересмотрены в связи с расширением клинической базы исследований и ужесточением требований к характеру и дизайну эпидемиологических исследований. Так, по данным W.F. Young и соавт. (2007), частота АКР оценивалась чуть более 4% [8]. Позднее, согласно сводным результатам межклинического анализа большого числа пациентов в догоспитальных выборках, распространенность АКР среди инциденталом не превысила 1,9% [9]. Довольно часто в публикациях фигурируют госпитальные выборки пациентов с инциденталомами, в которых доля больных с АКР, по понятным причинам, более высокая (10–15%) [10, 11].

Таблица 1. Встречаемость различного типа опухолей при случайном их выявлении (сводные данные литературы)

Тип опухоли	Встречаемость
Гормонально-неактивные аденомы	60–65%
Гормонально-активные аденомы (функционально-автономная продукция кортизола)	8–10%
Альдостерома	1%
Адренокортикальный рак	1,9–4,5%
ФХЦ/ПГ	5–6%
Метастатическое поражение	2–4%
Двусторонние опухоли	15–17%
Непаразитарные кисты	5–7%
Миелолипома	2–5%
Ганглионейрома, нейробластома, шваннома	0,5–1,5%
Липома, лейомиома/саркома, паразитарная киста (эхинококк), гемангиома, гамартома, гематома, тератома, гранулема различной этиологии, псевдонадпочечниковые образования (исходящие из других органов)	раритет

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ.

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) инциденталомы надпочечников не выделены в отдельную нозологическую группу, так как являются собирательным клиническим термином.

D35 Доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез:

- D35.0 — надпочечника.

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ.

В литературе предлагаются различные варианты систематизации инциденталом надпочечников, однако ввиду гетерогенности этиологии новообразований, использования различных методов диагностики при первичном выявлении в настоящий момент общепринятая классификация инциденталом надпочечников отсутствует.

Наиболее полной считается классификация инциденталом, предложенная американскими исследователями M. Gross и B. Shapiro (1993):

- **образования, исходящие из коры надпочечника:** аденома, узловая гиперплазия, карцинома;
- **образования, исходящие из мозгового слоя:** феохромоцитомы, ганглионевромы, ганглионейробластома;
- **другие поражения надпочечников:** миелиолипома, нейрофиброма, гамартома, тератома, ксантоматоз, амилоидоз, киста, гематома, гранулема, лейомиома, лейомиосаркома;
- **метастазы:** рака молочной железы, легких, почек, лимфомы и др.;
- **псевдонадпочечниковые поражения:** образования, исходящие из почек, поджелудочной железы, селезенки, лимфатических узлов, сосудов;
- **технические артефакты** [12].

Основываясь на данных радиологических исследований, образования надпочечниковой локализации можно классифицировать в зависимости от их КТ-семиотики:

- **доброкачественный КТ-фенотип:** опухоль до 4 см, однородной структуры, низкой нативной плотности (менее 10–15 HU);
- **неопределенный КТ-фенотип:** опухоли высокой плотности менее 4 см; опухоли низкой плотности более 4 см; опухоли мозаичной плотности;
- **злокачественный КТ-фенотип:** опухоль более 4 см высокой нативной КТ-плотности; любая опухоль с признаками инвазивного роста в соседние органы, опухолевого или сосудистого тромбоза [13].

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

Исходя из определения инциденталомы, данное образование выявлено случайно и не сопровождается яркими клиническими проявлениями нарушения функции надпочечников. Симптомы, как правило, отсутствуют.

По данным ряда исследований, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у пациентов с функционально-автономной продукцией кортизола

значительно чаще выявляются такие коморбидные состояния, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, репродуктивные расстройства и снижение минеральной плотности кости (вплоть до остеопороза) [14–17].

Часть пациентов при детальном расспросе могут предъявлять неспецифические жалобы (боль в проекции надпочечника, быстрая утомляемость, слабость, изменение массы тела и др.), которые не позволяют по клинической картине судить о функциональной активности опухоли или ее злокачественном потенциале. У части пациентов может наблюдаться субфебрилитет, который наиболее часто ассоциирован с развитием интоксикационного синдрома при злокачественных опухолях или с инфекционным поражением. Тем не менее симптомы, традиционно ассоциируемые с онкологическим заболеванием (похудение, повышенное потоотделение в ночное время, выраженная слабость, лихорадка), как правило, нехарактерны для АКР.

2. ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ.

Критерии установления диагноза: случайно выявленная при радиологическом обследовании опухоль надпочечника.

- При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см **рекомендовано** оценить злокачественный потенциал опухоли и возможность гормональной гиперсекреции.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Крайне важно исключить злокачественный характер новообразования надпочечника, поскольку тактика лечения в случае его подтверждения будет принципиально отличаться вне зависимости от гормональной активности образования. Злокачественные образования могут потребовать срочного хирургического вмешательства или других методов лечения, а промедление может причинить вред.

Несмотря на то что при первичном обращении пациенты не будут предъявлять специфических жалоб, ассоциированных с гиперпродукцией гормонов, все пациенты должны пройти тщательное физикальное обследование с подробным сбором анамнеза, поскольку затем будет определен объем лабораторной диагностики, которая позволит выявить/исключить гормональные, метаболические и электролитные нарушения, выявить/исключить первичный гиперальдостеронизм, функционально-автономную продукцию кортизола, «немую» феохромоцитому.

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ.

Наличие и характер жалоб в большей степени зависят от наличия или отсутствия гормональной активности опухоли. При расспросе пациента необходимо уточнять наличие АГ той или иной степени выраженности (медикаментозно-корректируемая; пароксизмального типа; стойкая, резистентная к терапии), нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, СД) — жажда, полиурия, колебания веса; симптомов, косвенно указывающих на нарушение минерально-костного обмена

(низкотравматические переломы, снижение роста и др.), прибавку массы тела, мышечную и общую слабость.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на следующие признаки:

- наличие онкологического анамнеза;
- наличие травм поясничной области в анамнезе;
- наличие отягощенной наследственности;
- наличие врожденной дисфункции коры надпочечников.

В некоторых случаях симптомами могут быть боли в поясничной области, субфебрильная температура.

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, распределения подкожно-жировой клетчатки, окружности талии (ОТ). Пальпаторно можно определить лишь образования достаточного крупного размера.

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Проведение лабораторных тестов необходимо не только для установления факта наличия гормональных нарушений, но и для определения степени выраженности гормональной активности опухолевого образования, которая будет в ряде случаев иметь принципиальное значение в выборе тактики ведения.

- Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты **рекомендовано** учитывать при выборе тактики ведения, планировании предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. В связи с увеличивающейся распространенностью и общедоступностью топических методов диагностики (МСКТ, МРТ, УЗИ) за последние четыре десятилетия отмечается увеличение числа инциденталом надпочечников.

Несмотря на отсутствие клинической симптоматики и манифестных признаков гормональной активности, требуется лабораторное подтверждение ее наличия или отсутствия. В 85% случаев инциденталомы являются ГНО [18].

При случайно выявленных опухолях частота встречаемости ФХЦ оценивается в 5–6%, при этом на «бессимптомные» формы приходится более 50% случаев [1]. Иногда встречается обратная ситуация: яркая клиническая картина гиперпродукции определенного гормона нацеливает врача на «очевидный» диагноз, казалось бы, не требующий тщательной гормональной диагностики. Зачастую морфологически опухоль имеет иную природу, отличную от «очевидного» диагноза. Так, в литературе неоднократно описаны ФХЦ, проявляющиеся не только гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина (АКТГ), сопровождающейся «большими» признаками гиперкортицизма [19].

Описаны опухоли, протекающие с классическими пароксизмальными кризами, характерными для ФХЦ, которые в действительности оказывались «псевдофеохро-

моцитомы» — гормонально-неактивными аденомами коры надпочечника или АКР [18, 20].

Среди инциденталом нередко выявляется феномен функционально автономной продукции кортизола (ФАПК) — 8–12% наблюдений. Однако, несмотря на бессимптомное течение заболевания, длительное влияние избытка кортизола в части случаев может оказывать медленный, но, тем не менее, разрушающий эффект на многие системы организма человека [21, 22]. В метаанализе Elhassan и соавт. отмечается повышенный кардиоваскулярный риск у пациентов с ФАПК. Также прибавка в массе тела и СД2 наблюдались в два раза чаще у пациентов с ФАПК, чем у пациентов с ГНО [23].

С целью структуризации излагаемой информации, с учетом гормональной активности рекомендации будут разделены на подразделы: «эндогенный гиперкортицизм», «феохромоцитома», «первичный гиперальдостеронизм», «гиперандрогения».

Эндогенный гиперкортицизм.

При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является ситуация истинной инциденталомы, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топические исследования проводятся целенаправленно. Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения ФАПК [24].

Недооценка наличия АКТГ-независимого гиперкортицизма (манифестного или субклинического) при инциденталоме надпочечника связана с высоким риском развития послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности (НН), которая в случае несвоевременного лечения ассоциирована с высоким риском летального исхода. Это является основной причиной, из-за которой диагностика ФАПК является строго обязательной. Трудности своевременной диагностики НН вызваны неспецифичностью клинических проявлений (гипотония, слабость, отсутствие аппетита, тошнота/рвота, вздутие живота, подъемы температуры), более того, часто симптомы «маскируются» под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда, кишечная непроходимость, послеоперационные инфекции и т.д.). В основе патогенеза данного явления лежит подавление функции контралатерального надпочечника, приводящее к атрофии его коры.

- Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника **рекомендовано** определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона.

Интерпретация результатов:

- кортизол менее 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) — эндогенный гиперкортицизм исключен;
- кортизол 51–139 нмоль/л (1,8–5 мкг/дл) — подозрение на эндогенный гиперкортицизм;
- кортизол более 140 нмоль/л (5 мкг/дл) — эндогенный гиперкортицизм высоковероятен.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу [21, 25]. В качестве первичной диагностики эндогенного

Таблица 2. Лекарственные препараты, влияющие на уровни кортизола в крови/суточной моче и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма [25]

Действие	Лекарственный препарат
Лекарственные препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона на счет индукции фермента CYP3A4 печени	<ul style="list-style-type: none"> • Фенобарбитал • Фенитоин • Карбамазепин • Рифапентин • Рифампицин • Этосуксимид • Пиоглитазон
Лекарственные препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона на счет снижения активности фермента CYP3A4 печени	<ul style="list-style-type: none"> • Итраконазол • Ритонавир • Флуоксетин • Дилтиазем • Циметидин
Лекарственные препараты, повышающие уровень кортизол-связывающего белка (ложноположительное повышение кортизола в крови)	<ul style="list-style-type: none"> • Эстрогены • Митотан
Лекарственные препараты, ингибирующие 11HSD2 (ложноположительное повышение кортизола в суточной моче)	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты лакрицы • Карбенексолол
Лекарственные препараты, имеющие другие различные механизмы действия 11-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (ложноположительное повышение кортизола в суточной моче)	<ul style="list-style-type: none"> • Карбамазепин • Фенофибрат • Синтетические ГКС

гиперкортицизма могут быть использованы различные методы: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ПДТ1), исследование уровня суточной экскреции кортизола мочой (двукратное определение), исследование уровня кортизола в слюне в 23:00–00:00 (двукратное определение), малая проба Лиддла (двухдневная проба с 2 мг дексаметазона). Однако, к сожалению, ни один тест не обладает высокой специфичностью, в связи с чем возможны ложноположительные результаты [25].

На основании патофизиологических особенностей, простоты, доступности, высокой чувствительности и факта включения в диагностические алгоритмы большинства исследований ПДТ1 рекомендован в качестве первичного метода диагностики эндогенного гиперкортицизма.

В основе ПДТ1 лежит подавление секреции АКТГ и, как следствие, снижение синтеза кортизола в ответ на прием супрафизиологической дозы глюкокортикоидов. Как следует из определения ФАПК, продукция кортизола не зависит от стимула АКТГ, а носит автономный характер, следовательно, при назначении низких доз дексаметазона подавления кортизола не происходит. ПДТ1 отличается простотой при проведении в амбулаторных условиях: 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 ч, на следующее утро в интервале между 8 и 9 ч определяется уровень кортизола в крови. Более высокие дозы (1,5 или 2 мг) не улучшают точность теста.

Чувствительность в выявлении ФАПК для снижения кортизола на фоне проведения ПДТ1 при cut-off 130–140 нмоль/л составляет 80%, при cut-off 50 нмоль/л приближается к 100%, в связи с чем это пороговое значение имеет высокую отрицательную прогностическую ценность. Закономерно, что при повышении чувствительности значительно снижается специфичность те-

ста. Специфичность ПДТ1 для значений 50–140 нмоль/л не превышает 80%, что означает, что при этих значениях у 20% здоровой популяции будет отсутствовать подавление кортизола. Даже при превышении концентрации 140 нмоль/л специфичность составляет всего 95% [9, 26].

Также необходимо учитывать лекарственные препараты и/или состояния, которые могут повлиять на результат данного теста (табл. 2), по возможности, рекомендуется их отмена за 6 нед до исследования.

Могут потребоваться дополнительные биохимические тесты для подтверждения секреторной автономной продукции кортизола и оценки степени ее выраженности. Для определения возможности динамического наблюдения пациента большое значение имеют возраст, наличие сопутствующих заболеваний, потенциально связанных с избыточной продукцией кортизола (метаболический синдром, ожирение, СД, АГ, остеопороз).

Возможны другие способы диагностики эндогенного гиперкортицизма (кортизол суточной мочи, кортизол в вечерней слюне). Однако при инциденталоммах надпочечников данные исследования обладают меньшей чувствительностью в сравнении с ПДТ1 и не рекомендуются в качестве скринингового метода.

• При отсутствии после проведения подавляющего дексаметазонового теста физиологической супрессии уровня кортизола в качестве теста, подтверждающего АКТГ-независимую природу гиперкортицизма, **предлагается** использовать определение базального уровня (8:00–9:00) АКТГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. С целью уменьшения числа ложноположительных результатов, в качестве верифицирующего теста, рекомендовано определение утреннего уровня АКТГ.

Подавление уровня АКТГ менее 1 пг/мл в сочетании с отсутствием подавления утреннего кортизола при проведении ПДТ1 с высокой долей вероятности подтверждает диагноз АКТГ-независимого гиперкортицизма у пациентов с опухолью надпочечников. Измерение АКТГ не является методом первичной диагностики, однако может служить подтверждающим признаком ФАПК. При отсутствии подавления уровня АКТГ ниже нижней границы референса (5 пг/мл) диагноз ФАПК маловероятен [27, 28]. Чувствительность и специфичность 79 и 85% соответственно [18]. Дискутабелен уровень базального АКТГ в качестве верифицирующего ФАПК теста от менее 1 до 5 пг/мл — количество публикаций недостаточно для формирования доказательной рекомендации. Следует обращать внимание на необходимость оценки уровня АКТГ до или через 72 ч и более после проведения ПДТ1 во избежание получения ложноположительных результатов (из-за возможной остаточной концентрации дексаметазона в крови).

Автономная секреция кортизола ведет к угнетению синтеза АКТГ гипофизом и, как следствие, отсутствует стимуляция здоровой ткани коры надпочечников, что ведет к ее атрофии. В систематическом обзоре Dalmazi и соавт. от 2014 г. исследовалась функция надпочечников после односторонней адреналэктомии при синдроме Кушинга (СК). Критериями включения, помимо отсутствия подавления кортизола в ходе ПДТ1 (<138 нмоль/л), был супрессированный или нормальный уровень АКТГ (>5 пг/мл) и/или дополнительный верифицирующий анализ — кортизол суточной мочи, ночной сывороточный кортизол, повышенный уровень дегидроэпиандростерона ДГЭА для группы с «субклиническим гиперкортицизмом» и наличие «больших» клинических признаков СК, неопределяемого и подавленного уровня АКТГ для группы с манифестным СК. Выявлена положительная корреляция сниженного уровня АКТГ с развитием НН в послеоперационном периоде, однако уровень cut-off снижения на данный момент не определен [29]. В последующих работах также отмечается взаимосвязь между сниженным уровнем АКТГ и длительностью НН, соответственно, чем ниже уровень АКТГ, тем продолжительней НН [30, 31].

Определение уровня АКТГ в условиях подавления уровня кортизола или изолированное определение данного показателя нецелесообразно и может привести к диагностическим ошибкам [28].

Анализ уровня АКТГ в утренние часы служит также для дифференциальной диагностики между СК центрального и надпочечникового генеза. При болезни Иценко–Кушинга показатель АКТГ будет превышать отметку в 10 пг/мл [25].

- **Не рекомендовано** рассматривать ФАПК как состояние с высоким риском развития манифестного СК.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. В публикациях до 2012 г. инциденталом надпочечника с проявлениями субклинического гиперкортицизма (принятый в то время термин) считалась фактором риска развития манифестного гиперкортицизма в течение 5 лет с вероятностью 25%. Однако данные более поздних исследований не подтвердили эту гипотезу [8, 9, 14].

По данным метаанализа британской группы, риск развития манифестного гиперкортицизма у пациентов как с ФАПК, так и с ГНО крайне мал и составляет менее 0,1%. Средний период наблюдения составил 49,6 мес, среди 2745 человек, вошедших в исследование, лишь у 6 зафиксировано развитие манифестного СК. В 19 исследованиях, включающих 2083 пациента, изучался риск развития гормональной активности образования, в частности ФАПК, у пациентов с первоначально ГНО, что было выявлено в 4,3%. Средний период наблюдения составил 50,3 мес [23]. В то же время, по данным проспективного исследования финских исследователей, наблюдавших в течение 5 лет 56 пациентов с ГНО, ни у одного пациента не было зафиксировано изменения гормонального статуса опухоли [32].

Феохромоцитома/парагангиома

ФХЦ составляют около 5–7% инциденталом надпочечников. На современном этапе развития диагностических методов многие авторы отмечают, что не менее 50% ФХЦ изначально были выявлены как инциденталомы, и только около половины этих наблюдений сопровождалась АГ [1].

Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома «неуправляемой гемодинамики» и внезапной сердечной смерти. Даже если клиническое течение ФХЦ на дооперационном этапе было «бессимптомным», высокий уровень циркулирующих катехоламинов может привести ко всем вышеперечисленным осложнениям [33].

- При инциденталоме надпочечника в качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ **рекомендовано** определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. В качестве лабораторного метода исследования метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях предлагается использовать жидкостную хроматографию электрохимическими, флуориметрическими детекторами (LC-ECD) или тандемными масс-спектрометрами (LC-MS/MS). Возможно использование иммунологического метода, однако диагностическая чувствительность этого метода является более низкой по сравнению с вышеописанными [34, 35].

При исследовании уровня метанефринов плазмы забор крови необходимо проводить после 30-минутного положения лежа на спине. Это обусловлено быстрым клиренсом метаболитов катехоламинов и выраженным влиянием активации симпатической нервной системы при вертикальном положении на стимуляцию выработки норадреналина [36].

При сравнительном анализе различных методов диагностики ФХ/ПГ выявлено, что наибольшей диагностической чувствительностью обладает анализ метанефринов в крови при заборе в положении лежа, чем в положении сидя, 95% и 89% соответственно, в то время как этот же показатель составил 93% при анализе суточной мочи на метилированные катехоламины. Также исследование

Таблица 3. Лекарственные препараты, влияющие на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

	Плазма		Моча	
	Норметанефрин	Метанефрин	Норметанефрин	Метанефрин
Ацетаминофен	↑↑	—	↑↑	—
Лабеталол	—	—	↑↑	↑↑
Соталол	—	—	↑↑	↑↑
α-Метилдопа	↑↑	—	↑↑	—
Трициклические антидепрессанты	↑↑	—	↑↑	—
Буспирон	—	↑↑	—	↑↑
Феноксibenзамин	↑↑	—	↑↑	—
Ингибиторы MAO	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Симпатомиметики	↑	↑	↑	↑
Кокаин	↑↑	↑	↑↑	↑
Сульфасалазин	↑↑	—	↑↑	—
Леводопа	↑	↑	↑↑	↑

↑↑ — высокое увеличение; ↑ — умеренное увеличение; «—» — без увеличения

метанефринов в крови имеет большую специфичность, чем анализ суточной мочи, — 95% против 90% [34]. Однако забор крови в положении лежа отнимает больше времени и приводит к дополнительным затратам. В случаях, когда по какой-то причине выполнение этой рекомендации невозможно, альтернативным вариантом является исследование фракционированных метанефринов мочи [36, 37].

Определение адреналина и норадреналина в биологических жидкостях не рекомендовано в связи с крайне низкой чувствительностью и специфичностью данного метода.

• Всем пациентам с положительным результатом тестирования **необходимо** углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Трехкратное повышение уровня норметанефринов и двукратное повышение метанефринов подтверждает наличие у пациента ФХ/ПГ и не требует других подтверждающих тестов [33, 38].

Наибольшую диагностическую трудность представляет интерпретация результатов, находящихся в «серой зоне», — не достигающих нужного трехкратного повышения. Это составляет около 25% случаев впоследствии подтвержденной другими методами ФХЦ/ПГ. Чаще всего причиной искажения результатов является нарушение техники проведения исследования, что требует повторного определения. Выраженный физиологический стресс, связанный, например, с тяжелым заболеванием, также может быть причиной значительного повышения уровня метанефринов в крови и суточной моче [39]. Также необходимо помнить о ряде препаратов, которые могут исказить результаты исследований (например, ацетаминофен, мезаламин, сульфасалазин в LC-ECD методе или трициклические антидепрессанты, влияющие непосредственно на катехоламины) (табл. 3) [40, 41].

При сомнительных результатах гормональных исследований для верификации диагноза ФХЦ целесообразно

проведение скintiграфии с ¹²³I-MIBG, чувствительность которой достигает 93–100% при специфичности 89% [42, 43]. Возможна и выжидательная тактика — повторное исследование уровня метанефринов через 6 мес [33].

• При доброкачественном КТ-фенотипе инциденталомы надпочечника (однородная структура образования низкой нативной плотности менее 10 HU) у нормотензивных пациентов диагностика ФХЦ **не рекомендована**.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Среднее значение нативной плотности ФХЦ варьирует от 30 до 35 HU. При низких показателях нативной плотности (<10 HU) при МСКТ вероятность ФХЦ крайне мала и составляет 0,5%. Buitenwerf и соавт. ретроспективно оценили КТ-картину 222 гистологически подтвержденных ФХЦ, лишь у 1 выявлена низкая нативная плотность. В аналогичной работе Сапу и соавт. обнаружено 2 случая ФХЦ с низкой нативной плотностью из 376 гистологически подтвержденных катехоламинпродуцирующих опухолей. Чувствительность данного метода приближена к абсолютным значениям (99,6%) [32, 44, 45]. На основании данных исследований ставится под сомнение необходимость исследования метанефринов у нормотензивных пациентов с низкой плотностью инциденталомы надпочечников. В качестве верифицирующего теста при получении «серой зоны» метанефринов предлагается оценка нативной плотности тканевого компонента опухоли надпочечника при МСКТ.

Исключением являются кистозные образования, которые могут обладать различной плотностью (5-25HU), однако их патогномичным признаком будет являться отсутствие накопления контрастного вещества при МСКТ. Кистозные формы ФХЦ достаточно редки и не всегда сопровождаются клинической симптоматикой. Это определяет потенциальную опасность пропущенного диагноза.

Алгоритм диагностики и лечения ФХЦ/ПГ подробным образом изложен в клинических рекомендациях по данной нозологии.

Первичный гиперальдостеронизм.

Вторичные АГ, выявляемые у 25% пациентов с эндокринной патологией, как правило, характеризуются более быстрым дебютом, агрессивным течением и резистентностью к проводимой антигипертензивной терапии. Выявление ПГА важно не только из-за высокой распространенности, но и потому, что пациенты с ПГА имеют более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем пациенты с эссенциальной АГ [46]. При рандомизированном двукогортном исследовании Milliez и соавт. получили данные по встречаемости нежелательных сердечно-сосудистых событий среди данных групп пациентов, так, в группе с ПГА распространенность ОИМ составила 12,9% против 3,4% у пациентов с эссенциальной АГ, нарушения ритма фиксировались в 7,3% против 0,6% соответственно [47].

Целесообразно однократно провести тестирование для выявления случаев ПГА у всех пациентов с артериальной гипертензией. Исследование для постановки диагноза и определения формы ПГА представляет собой последовательность из трех этапов, включающих скрининговые или первичные тесты, подтверждающие тесты и определение латерализации автономной секреции альдостерона (дифференциальная диагностика односторонних и двусторонних форм ПГА) [48].

- При сочетании инциденталомы надпочечника и АГ **рекомендована** первичная диагностика ПГА: определение уровня альдостерона, ренина плазмы и калия сыворотки. Положительным первичным тестом на ПГА можно считать сочетание уровня альдостерона в верхней половине референса (>10 нг/дл/100 пг/мл/277 пмоль/л) и активности ренина <1 нг/мл/ч (или прямого ренина ниже референсного значения).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Первичная диагностика ПГА включает определение уровня альдостерона, ренина и калия в сыворотке крови. Забор крови осуществляют до 10 ч утра на фоне либерализованной по соли диеты, при этом пациенту не обязательно приходиться натощак. В течение 2 ч до анализа желательно нахождение пациента в вертикальном положении, а непосредственное взятие крови проводится в положении сидя. Специальная подготовка к первичной лабораторной диагностике ПГА не требуется.

Пациент может принимать любые антигипертензивные препараты, в том числе антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Список лекарственных препаратов, способных влиять на ренин-ангиотензин-альдостероновую ось у пациентов без ПГА, обширен (табл. 4). Однако клиницистам важно понимать, что, хотя лекарственные препараты, используемые для лечения АГ, потенциально могут вызывать

Таблица 4. Лекарственные препараты и состояния, которые могут оказывать влияние на уровни альдостерона и активности ренина плазмы/прямого ренина

Условия	Альдостерон	АРП и/или ПКР
Медикаменты		
Бета-блокаторы	↓	↓↓
Центральные альфа-адреномиметики	↓	↓↓
НПВС	↓	↓↓
Калийтеряющие диуретики	↑ –	↑↑
Калийсберегающие диуретики	↑	↑↑
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑
Блокаторы АТ1-рецепторов	↓	↑↑
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины)	↓ –	↑
Ингибиторы ренина	↓	↓ (АРП)↑(ПКР)
Эстрогенсодержащие препараты	–	– (АРП)↓(ПКР)
Уровень калия		
Гипокалиемия	↓	↑–
Гиперкалиемия	↑	↓–
Другие причины		
Возраст >65 лет	↓	↓↓
ХПН	–	↓
Псевдогиперальдостеронизм 2 типа	–	↓
Беременность	↑	↑↑
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑
Злокачественная АГ	↑	↑↑

↑↑ — значительное увеличение; ↑ — умеренное увеличение; «–» — без увеличения; ↓ — умеренное снижение; ↓↓ — значительное снижение.

ложноотрицательные результаты тестирования у пациентов с легкой формой ПГА, ни один препарат не может вызывать ложноположительный результат при первичном тестировании, если использовать определенный cut-off для уровня альдостерона и ренина плазмы [48].

Длительное время исследование альдостерон-ренинового соотношения (АРС) считали самым надежным и доступным методом скрининга ПГА. Многочисленные научные работы продемонстрировали, что исследование АРС намного превзошло по чувствительности изолированные измерения калия или альдостерона, а по специфичности — ренина [49–51]. Однако АРС — это тест с высокой вариабельностью, диагностическая чувствительность и специфичность которого варьируются от 66% до 100% и от 61% до 100% соответственно. Изменчивость показателей обусловлена влиянием целого ряда факторов: популяционной и индивидуальной вариабельности, различий в протоколах отбора проб, лабораторных исследований, единицах измерения, лекарственных препаратов [52, 53].

Более того, при определении АРС отмечено большое количество ложноположительных результатов [54, 55]. По данным исследования Widimsky и соавт., повышение АРС при первичном тестировании было выявлено у 8% участников с АГ, подтверждение ПГА при дополнительном тестировании получено лишь у четверти [56].

Использование АРС может ввести в заблуждение, т.к. значение дроби в большой степени зависит от величины делителя. Например, при уровне альдостерона плазмы 3 нг/дл и активности ренина 0,1 нг/мл/ч соотношение будет равняться 30, что является ложноположительным значением. Очевидно, что при таком низком уровне альдостерона у пациента нет ПГА.

В связи с многочисленными дискордантными данными многие клиницисты отходят от тотального подсчета АРС всем пациентам с АГ, предпочитая производить дополнительную диагностику ПГА в основном в случаях с умеренной или высокой концентрацией альдостерона [57]. Соответственно, было предложено использовать определенный пороговый уровень альдостерона при подсчете АРС. Первоначально была предложена отметка в 15 нг/дл (410 пмоль/л) [58]. Однако в ряде работ было выявлено, что у 36% пациентов с впоследствии подтвержденной ПГА показатели альдостерона варьировали между 9 и 16 нг/дл (250–440 пмоль/л), при этом лишь у 4% данный показатель не достигал 10 нг/дл [51, 55, 59].

С целью упрощения диагностики, снижения количества ложных результатов в клинической практике предлагается использовать абсолютные величины альдостерона и ренина.

Положительным первичным тестом на ПГА можно считать сочетание уровня альдостерона в верхней половине референса (>10 нг/дл /100 пг/мл/277 пмоль/л) и активности ренина <1 нг/мл/ч (или прямого ренина ниже референсного значения) [60].

Уровень калия в сыворотке не является надежным ориентиром для скрининга ПГА, так как 72% пациентов с ПГА имеют нормокалиемию [60, 61, 62]. Тем не менее целесообразна медикаментозная компенсация гипокалиемии, при ее наличии, до проведения дальнейших диагностических исследований или лечения.

- В связи с большим количеством ложноположительных результатов, крайне низкой вероятностью ПГА — **не рекомендовано** определение альдостерона и ренина плазмы у пациентов с отсутствием АГ (в т.ч. с инциденталомой надпочечников).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Чтобы сократить медицинские расходы и ограничить последствия ложноположительных тестов, в рекомендациях эндокринного общества по ПГА рекомендуется тестировать только группы высокого риска на ПГА, обязательным критерием которого является наличие АГ. Более того, необоснованное обследование и лечение (например, прекращение приема антигипертензивных препаратов, тесты с солевой нагрузкой, инвазивные исследования, оперативное вмешательство) потенциально может причинить вред пациентам [60].

Существует ряд работ, оценивающих корреляцию АРС, уровня альдостерона и ренина плазмы с несколькими сердечно-сосудистыми параметрами у нормотензивных пациентов и пациентов с АГ, никогда не принимавших лекарственные препараты, без клинических подозрений на ПГА и сопутствующих сердечно-сосудистых или почечных заболеваний. По результатам работ АРС был достоверно связан со скоростью пульсовой волны, без связи с другими гемодинамическими показателями. Взаимосвязи сывороточной концентрации как альдостерона, так и ренина и различий в гемодинамических переменных также не обнаружено [63–65].

- При получении отрицательного первичного теста на фоне некомпенсированной гипокалиемии и/или приема антигипертензивных препаратов, оказывающих возможное влияние на уровень ренина, **рекомендовано** повторное определение альдостерона, ренина на фоне отмены/модификации антигипертензивной терапии и компенсации гипокалиемии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Снижение уровня калия при высоком уровне альдостерона является физиологической реакцией организма [66]. В свою очередь, гипокалиемия снижает секрецию альдостерона, однако, это редко приводит к нормализации секреции альдостерона у пациентов с ПГА. В связи с чем для точности первичной диагностики рекомендуется нормализация показателей калия плазмы с последующим повторным определением уровня альдостерона, ренина [55].

Блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α_1 -адренорецепторов в большинстве случаев не влияют на точность диагностики. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут повышать уровень ренина у пациентов с легкой формой ПГА [55].

АМКР (например, спиронолактон и эплеренон) предотвращают активацию рецептора альдостероном, что приводит к потере натрия, уменьшению объема плазмы и повышению уровня ренина. Если показатели ренина плазмы или его активности не подавлены у пациента, получавшего АМКР, то необходимо повторное определение (альдостерона, ренина/ активности ренина, калия) через 6 нед на фоне отмены терапии. Однако наличие гипокалиемии, супрессии уровня ренина/активности

ренина, несмотря на лечение АМКР, с высокой долей вероятности свидетельствует о неполной блокировке рецепторов минералокортикоидов и, как следствие, указывает на высокую вероятность наличия ПГА у такого пациента [48, 60].

С алгоритмом дальнейшей диагностики и лечения ПГА можно ознакомиться в соответствующих клинических рекомендациях.

Гиперандрогения.

- **Не рекомендуется** определять уровень половых гормонов и предшественников стероидных гормонов у пациентов с инциденталомами надпочечников, кроме случаев подозрения на АКР и/или наличия признаков гиперандрогении.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Субклинические проявления других видов гормональной активности инциденталом, кроме вышеперечисленных вариантов, крайне редки, их определение актуально при обоснованном подозрении на АКР. При повышенной продукции половых гормонов клинические проявления достаточно яркие, в этом случае гормональное обследование надпочечников проводится, как правило, целенаправленно. При клиническом подозрении на изолированную или сочетанную гиперпродукцию стероидных гормонов рекомендовано определение: дегидроэпиандростерон-сульфата, андростендиона, тестостерона (у женщин), 17-β-эстрадиола (у мужчин и женщин в менопаузе) [67, 68]. Наличие соответствующих КТ-признаков, сочетанной автономной гиперпродукции андрогенов и кортизола, предшественников стероидов или эстрадиола (у мужчин) с высокой долей вероятности свидетельствует об АКР [69, 70].

Исключением является неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), которая может сопровождаться как односторонней, так и двусторонней надпочечниковой гиперплазией. Нет необходимости проводить пробу с АКТГ-стимуляцией и исследовать уровень предшественников кортизола — 17-гидроксипрогестерона (17-ОН прогестерон) и 11-дезоксикортизола всем пациентам с инциденталомами надпочечников. Исследование показано только при двусторонних опухолях надпочечников и наличии клинических проявлений гиперандрогении [71].

- Пациентам с двусторонними образованиями надпочечников **рекомендована** оценка клинических проявлений и гормональное обследование, идентичные таковым у пациентов с односторонними инциденталомами.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Двусторонние образования надпочечников, которые выявляются в 10–15% случаев, условно можно также разделить на гормонально-активные и гормонально-неактивные.

Двусторонняя гиперпродукция гормонов может приводить как к гиперкортицизму, гиперальдостеронизму, так и гиперкатехоламинемии. Лабораторная диагностика при данных формах ничем не отличается от таковой при одностороннем поражении [72].

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) является редкой причиной АКТГ-независимого гиперкортицизма. Она характеризуется двусторонними, заметно увеличенными надпочечниками в результате наличия множественных узлов, размер которых превышает 1 см. Данная патология не всегда сопровождается развитием манифестных форм СК, около половины пациентов имеют субклиническую форму [73].

Двусторонние альдостеронпродуцирующие аденомы выявляются крайне редко. Двустороннее поражение наиболее часто проявляется двусторонней диффузно-узелковой гиперплазией и выявляется примерно у 1/3 больных ПГА.

Двусторонний, мультифокальный характер поражения при ФХЦ/ПГ является индикатором наличия наследственного синдрома. По меньшей мере у трети пациентов причиной заболевания является наследственная мутация (NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1 β, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX и HIF2α и др.). В связи с чем, помимо проведения лабораторной диагностики, для всех пациентов с ФХЦ/ПГ рекомендовано рассмотрение вопроса о выполнении генетического обследования [36].

- Пациентам с двусторонними образованиями надпочечников и отсутствием ФАПК **рекомендуется** определять уровень 17-гидроксипрогестерона с целью исключения ВДКН и выполнять диагностические тесты для исключения надпочечниковой недостаточности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Двустороннее поражение надпочечников может быть следствием ВДКН, в связи с чем рекомендуется проводить дополнительное обследование для исключения данного диагноза. Длительная декомпенсация надпочечниковой недостаточности ведет к гиперпластическим изменениям в надпочечниках, иногда приводящим к их значительному увеличению в объеме [71].

При адекватном неонатальном скрининге постановка диагноза осуществляется уже в раннем детском возрасте, это позволяет инициировать лечение максимально рано. Поэтому диагностика классических форм в более позднем возрасте, как правило, не требуется. Заподозрить классические формы ВДКН у взрослых можно при несоответствии паспортного и генетического пола, а также признаках хронической надпочечниковой недостаточности, которая будет проявляться мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов в сочетании с симптомами гиперандрогении. При подозрении на НН рекомендовано определение уровня АКТГ, кортизола крови в утреннее время. При значительно повышенном уровне АКТГ (более 150 пг/мл) и уровне кортизола менее 500 нмоль/л диагноз первичной НН может быть установлен. При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л требуется дополнительный стимуляционный тест (с синактеном короткого или пролонгированного действия) [74].

Для исключения ВДКН рекомендуется определение уровня 17-ОН-прогестерона в ранние утренние часы. Однако в некоторых случаях повышение уровня 17-ОН-прогестерона может указывать на повышенную секрецию предшественников стероидов, в частности,

при злокачественных опухолях. В этих случаях рекомендовано определение уровня АКТГ в утренние часы, подавление которого исключает диагноз ВДКН [75, 76].

Диагностика неклассической формы 11 β -гидроксилазы осуществляется на основании повышения 11-дезоксикортизола. При получении показателей в «серой зоне» 17ОН-прогестерона (6–30 нмоль/л, или 2–10 нг/мл) и 11-дезоксикортизола, выявленных минимум при двукратном определении, проводится стимулирующий тест с синактеном (косинтропином, тетракозактидом — синтетическим аналогом АКТГ). Это является золотым стандартом диагностики неклассической формы ВДКН во всем мире. Однако на данный момент проведение данной пробы невозможно ввиду отсутствия регистрации короткого синактена [77].

При исключенной гормональной активности дифференциальную диагностику стоит проводить между двусторонними лимфомами, метастазами (рака иной локализации), миелолипомами, гематомами, реже причиной являются инфекционные и инфильтративные процессы, такие как туберкулез, гистоплазмоз, бластоцитоз, саркоидоз и амилоидоз [72].

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Определение злокачественного потенциала опухоли имеет ключевое значение в выборе тактики ведения. Крайне важно знать, является ли новообразование надпочечника злокачественным или доброкачественным, поскольку лечение зависит от установления этого факта, независимо от гормональной активности образования. Злокачественные образования могут потребовать срочного хирургического вмешательства и других методов лечения, а промедление может причинить вред.

МСКТ, МРТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ демонстрируют эффективность при диагностике образований надпочечников, однако наилучший метод лучевой диагностики до сих пор является предметом активных обсуждений. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные методы визуализации — МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ, не проводилось. По данным результатов многочисленных исследований на достаточно маленьких выборках с большим доверительным интервалом (95%), МСКТ имеет более высокую чувствительность (93–99%), чем МРТ (81–99%) [2, 78, 79, 80]. Дополнительными преимуществами МСКТ являются возможность оценки критерия плотности опухоли в фазу вымывания (wash-out), лучшее пространственное разрешение при оценке инвазии в окружающие органы и ткани, диагностика опухолевых тромбов в венозную фазу исследования.

В отличие от МСКТ (или ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ), МРТ позволяет избежать ионизирующего излучения и связанных с ним рисков для пациента. Однако количественная оценка интенсивности сигнала недостаточно стандартизирована между различными исследованиями, и, следовательно, доказательной базы для выполнения МРТ при диагностике злокачественных новообразований недостаточно, чтобы дать четкие рекомендации.

• Всем пациентам с инциденталомами надпочечников **рекомендовано** проведение визуализирующих исследований для выявления признаков доброка-

чественности: гомогенность структуры, низкая плотность менее 10 HU (т.е. признаки высокого содержания липидов). С этой целью исходно рекомендуется использование МСКТ без контрастного усиления.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Низкий уровень нативной плотности по данным лучевых методов диагностики, в частности МСКТ, характерен для доброкачественных новообразований, к которым относятся новообразования из тканей надпочечников (гормонально-неактивные аденомы, альдостеромы, кортикостеромы), образования из неспецифических для надпочечника тканей (липомы, миелолипомы, кисты, гематомы, абсцессы и др.).

Результаты 2 систематических обзоров и метаанализов подтвердили, что выявленная при МСКТ без контрастного усиления плотность (≤ 10 HU) во всех случаях соответствовала доброкачественному новообразованию, тогда как у пациентов с экстра-надпочечниковыми злокачественными новообразованиями только в 7% метастазы имели плотность менее 10 HU [79, 81, 82].

- Для диагностики злокачественного потенциала опухоли **рекомендована** оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ:
 - плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная);
 - плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы);
 - плотность в отсроченную (через 10 мин после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания);
 - наличие признаков инвазивного роста в соседние органы;
 - наличие опухолевого или сосудистого тромбоза почечных вен, нижней полой вены.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Для оценки КТ-фенотипа опухоли предложены различные варианты, наиболее удобный и часто используемый предложен М. Terzolo в 2011 г. и подтвержден результатами метаанализа.

- **Доброкачественный КТ-фенотип:** опухоль до 4 см, однородной структуры, низкой нативной плотности (менее 10–15 HU) — не требует 3-фазного КТ.
- **Неопределенный КТ-фенотип:** опухоли высокой плотности менее 4 см; опухоли низкой плотности более 4 см; опухоли мозаичной плотности (вследствие неоднородной структуры).
- **Злокачественный КТ-фенотип:** опухоль более 4 см высокой нативной КТ-плотности; любая опухоль с признаками инвазивного роста в соседние органы, опухолевого или сосудистого тромбоза [13, 83].

Необходимо обратить внимание, что существует различие между КТ-фенотипом и злокачественным потенциалом опухоли (последний является понятием клиническим и включает оценку множества факторов, в т.ч. КТ-фенотип). Именно на основании клинической оценки злокачественного потенциала и принимается клиническое решение.

Как было показано, АКР может быть выявлен у 1,9–4,2% пациентов с инциденталомами надпочечников. Для оценки вероятности АКР и формирования

показаний к оперативному вмешательству длительное время использовались 2 параметра: размер опухоли и скорость роста при динамическом наблюдении. Это приводило к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях более 3–4 см и недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при АКР или метастатических поражениях. Среди опухолей более 4 см четверть являлась злокачественными, при этом доля АКР при образованиях менее 6 см составила 10%, а более 6 см — 20% [84]. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 4 см и более имеет чувствительность 92–94%.

В более поздних исследованиях, при введении денситометрических критериев злокачественности опухоли, удалось оптимизировать показания к оперативному лечению не только на основании размеров опухоли [79]. В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной МСКТ.

При исследовании КТ-плотности в разных фазах введения контрастного вещества (wash-out) аденомы коры надпочечника значительно быстрее вымывают контрастное вещество, в то время как другие образования надпочечников, такие как метастазы и злокачественные новообразования, имеют тенденцию к задержке контрастного вещества.

КТ-семиотика инциденталом надпочечников оценивается в результате определения плотности жировых и нежировых структур в нативную фазу (жировые структуры имеют отрицательную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника, несмотря на это около 25% доброкачественных аденом могут не иметь низкой нативной плотности [79].

Миелолипома надпочечников — относительно редкая опухоль, содержащая в основном жир и кровеносные элементы, напоминающие костный мозг. Миелолипому обычно односторонние и гормонально-неактивные, могут достигать довольно больших размеров. Их легко отличить от аденом надпочечников по наличию обычно хорошо выраженного макроскопического жира на изображениях, они также могут содержать небольшие участки кальцификации [79]. В качестве подтверждающего метода возможно выполнение ультразвукового исследования (УЗИ). Ультразвуковыми признаками миелолипом являются гиперэхогенная, неоднородная структура и четкий контур образования [85].

Снижение КТ-плотности через 10 мин после введения контрастного вещества более чем на 50% обладает высокой положительной прогностической значимостью (с высокими показателями чувствительности и специфичности — 100 и 98% соответственно) в отношении диагностики доброкачественных аденом надпочечника.

Диагностика кистозных образований надпочечников при МСКТ затруднений, как правило, не вызывает. Истинные кисты описываются как образования с гомогенной структурой, четкими, ровными контурами и капсулой, в которой в отдельных случаях могут визуализироваться кальцинаты. Патогномичным признаком является отсутствие накопления контрастного вещества в соответствующие фазы. Верификационным методом в данном случае, так же как и при миелолипомах, может быть УЗИ.

Эхографическими признаками кист/миелолипом будет являться анэхогенная, однородная структура с гиперэхогенным ободком [85]. Подобную кистам структуру при МСКТ имеют «старые» гематомы и гемангиомы.

Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у больных с анамнезом онкологического заболевания. Также вероятность метастатического поражения рассматривается при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов [72]. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологическое обследование для исключения первичного очага (в первую очередь рака почки, легкого, желудка, колоректального рака).

- При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержке контраста в отсроченной фазе **рекомендовано** оценивать КТ-фенотип опухоли как неопределенный (при размере до 4 см) или злокачественный (при большем размере).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. По данным систематического обзора и метаанализа, опухоли более 4 см с нативной плотностью более 20 HU требуют дополнительных диагностических процедур. Результаты исследований свидетельствуют о том, что размер опухоли надпочечников более 4 см сам по себе не может быть индикатором злокачественности. Другим диагностическим фактором является плотность опухоли при МСКТ, которая в некоторых исследованиях вводится как лучшая характеристика для диагностики злокачественного новообразования. При ретроспективном анализе МСКТ-изображений было выявлено, что АКР обычно имеет большие размеры, неоднородную высокую плотность — среднее значение нативной плотности составляло 34 HU (диапазон 14–74). ROC-анализ показал, что пороговое значение 21 HU обладает наилучшей диагностической точностью (чувствительность 96%, специфичность 80%) [83, 86].

- При выявлении образования надпочечника с неопределенным КТ-фенотипом и отсутствии гормональной гиперсекреции **рекомендовано** рассмотреть ситуацию в консилиуме, при этом возможны три варианта решений:

- проведение дополнительных визуализирующих исследований (ПЭТ-КТ с ФДГ);
- динамическое наблюдение с повторной КТ без контраста (или МРТ) через 3–6 мес;
- хирургическое лечение.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Недавно ПЭТ с ¹⁸ФДГ была предложена как, возможно, лучший тест второй линии для оценки опухолей с неопределенным КТ-фенотипом [87, 88, 89]. По данным проведенного метаанализа, подтверждающего результаты предыдущих исследований, ПЭТ с ¹⁸ФДГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике злокачественных опухолей. В случае подозрения на АКР или метастазы рака иной локализации рекомендовано проведение ПЭТ с ¹⁸ФДГ, так как данный метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования, для измерения которой используется накопительный критерий SUV

(standardised uptake value). По данным метаанализа, значение cut-off для SUVmax — 3, обладает чувствительностью 89%, специфичностью 94%, точностью 91%, положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной прогностической ценностью 88% [90].

Однако ПЭТ с ^{18}F ДГ является дорогостоящей процедурой, которая ограничена возможностью проведения только в специализированных медицинских учреждениях. Необходимо принимать во внимание, что доброкачественные образования надпочечников также могут иметь повышенную метаболическую активность. Это в большей степени касается гормонально-активных аденом и ФХЦ [91, 92]. Во избежание получения ложноположительного результата рекомендовано перед направлением пациента на ПЭТ с ^{18}F ДГ исключить гормональную активность образования надпочечника.

В качестве альтернативной тактики пациентам без серьезных подозрений на злокачественные новообразования, а также пожилым пациентам может быть предложено динамическое наблюдение. Контрольное обследование должно быть проведено через 6 мес после первичного исследования. Обоснованием является факт, что злокачественные новообразования надпочечников или метастазы могут увеличиваться в размерах за этот период времени, а отсутствие роста может быть расценено как индикатор доброкачественного процесса [2].

У пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом и опухолью размерами более 3 см с плотностью более 20 HU необходимо рассмотреть хирургическое лечение, в то время как для опухолей размерами менее 3 см с плотностью менее 20 HU может быть выбрана выжидательная тактика [83].

• В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия **не рекомендована**, так как не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в отношении опухолей надпочечников был поставлен под сомнение рядом исследований [93, 94]. По данным систематического обзора и метаанализа, тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не продемонстрировало улучшения результатов дифференциальной диагностики инциденталом, а напротив, привело к росту осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных заключений [95]. При различных вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%). Исключением является диагностика крайне редкой формы неходжкинской лимфомы с изолированным поражением надпочечников, для которой свойственны двусторонний инфильтративный характер поражения и быстрый темп роста опухоли. У пациентов нередко бывают косвенные признаки (выраженные явления общей интоксикации, повышение лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и т.д.), позволяющие подозревать лимфому.

Попытки верификации диагноза ФХЦ с помощью цитологического исследования датируются периодом, когда отсутствовала возможность качественной диагностики опухолевой гиперкатехоламинемии. В настоящий момент пункционная биопсия для диагностики ФХЦ не рекомендована [33]. При биопсии хромоаффинных опухолей в кровяное русло высвобождается большое количество катехоламинов, что может привести к развитию высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома «неуправляемой гемодинамики» и внезапной сердечной смерти.

Мы категорически не рекомендуем проведение биопсии надпочечников, если есть вероятность, что данное образование является АКР, так как в данном случае биопсия сопряжена с риском распространения опухоли, резко снижающим вероятность резекции R0 и, как следствие, значительно ухудшающим прогноз. Единственным исключением может быть формальное подтверждение диагноза неоперабельной опухоли для подбора соответствующей противоопухолевой лекарственной терапии.

• Пункционная биопсия опухоли надпочечника **рекомендована** при обоснованном анамнестическом подозрении на его метастатическое поражение при одновременном соблюдении 3 условий:

1. образование является гормонально-неактивным (ФХЦ должна быть исключена в первую очередь);
2. КТ-фенотип не соответствует доброкачественному;
3. результаты морфологического исследования могут отразиться на тактике лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Биопсия надпочечников сопряжена со значительным процедурным риском. Биопсия рекомендуется только для новообразований, имеющих злокачественный КТ-фенотип, в случае, когда результат может повлиять на решение о клиническом лечении.

По данным метаанализа, биопсия надпочечников имеет 87% чувствительность и 100% специфичность для общей диагностики злокачественных новообразований. Аналогичная эффективность была отмечена для диагностики метастазов (чувствительность 87% и специфичность 96%). Более низкая эффективность биопсии надпочечников при диагностике карциномы коры надпочечников (чувствительность 70% и специфичность 96%). Кроме того, при проведении биопсии высока вероятность получения недостаточного количества тканевого материала и неэффективности последующей оценки по системе баллов Weiss, которая обычно используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований надпочечников и поэтому не рекомендуется в этой ситуации [95].

Случаи, в которых применение биопсии обосновано, указаны ранее в пункте 2.4.5.

• При двусторонних образованиях надпочечников **рекомендуется** оценивать каждое образование в соответствии с правилами обследования при односторонних инциденталоммах с целью установления их потенциальной злокачественности/доброкачественности.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий. Двусторонние образования надпочечников выявляются в 10–15% случаев, причинами которых могут быть метастатические поражения, двусторонние ФХЦ, МДГН, ВДКН, двусторонние аденомы, миелолипомы, лимфомы и др. [79].

Более того, двусторонние образования надпочечников могут представлять собой одновременное возникновение различных патологий, таких как аденома, ФХЦ, киста, миелолипома и др. В систематических обзорах и метаанализах исследовались случаи как с односторонним, так и с двусторонним поражением, следовательно, каждую опухоль необходимо оценить в соответствии с рекомендациями (п. 2.4) [23, 26, 82, 83, 90, 95].

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.

Решение о проведении оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой надпочечника должно приниматься индивидуально. Сложные случаи по возможности должны разбираться на консилиумах специалистов разных направлений.

- **Рекомендовано** проведение адреналэктомии в качестве стандарта лечения односторонних опухолей надпочечников с клинически значимым избытком гормонов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- При оценке показаний к хирургическому лечению у пациентов с доброкачественной аденомой надпочечников, ФАПК и заболеваниями, потенциально связанными с гиперсекрецией кортизола, **предлагается** использовать индивидуальный подход. Должны учитываться возраст, уровень гиперсекреции, сопутствующие заболевания, риск операции и анестезии и желание пациента.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. В соответствии с клиническими рекомендациями существует консенсус в отношении того, что опухоли надпочечников, приводящие к клинически значимому избытку гормонов (например, СК, ПГА или ФХ/ПГ), требуют хирургического лечения [21, 33, 60]. Для этих опухолей должны применяться те же правила в отношении хирургического доступа, что и для ГНО.

Показания к оперативному лечению СК:

- **манифестная форма.**

При односторонних процессах эффективность адреналэктомии достигает почти 100% в лечении гиперкортицизма, ассоциированного с высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти. При МДГН рекомендовано проведение односторонней адреналэктомии со стороны большего поражения, с последующей оценкой гормонального статуса для определения тактики ведения [21].

Показания к операции, опирающиеся исключительно на диагноз ФАПК при доброкачественных опухолях надпочечника, активно дискутируются. В настоящий момент на основании опубликованных исследований определенности не достигнуто.

Высокая распространенность в популяции, особенно с увеличением возраста, таких коморбидных состояний, как АГ, остеопороз, СД, ожирение, в генезе которых может быть первопричиной гиперкортицизм, делает крайне затруднительным определение происхождения этих патологий при наличии инциденталомы с доказанной ФАПК. Индивидуальный подход имеет принципиальное значение для определения тактики ведения таких пациентов. «ЗА» операцию — молодой возраст больного, возможное отрицательное влияние ФАПК на вышеперечисленную коморбидность. «ПРОТИВ» — пожилой возраст, высокий риск оперативного лечения, отсутствие заболеваний, в генезе которых может участвовать гиперкортицизм [96].

Показания к оперативному лечению ПГА:

- **односторонняя гиперпродукция альдостерона (альдостеронпродуцирующей аденомой).**

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника улучшает течение АГ, нивелирует гипокалиемию почти у 100% пациентов с односторонними вариантами ПГА. Клиническое улучшение — нормализация/улучшение показателей АД в большинстве случаев наступает через 1–6 мес после односторонней адреналэктомии при альдостеронпродуцирующей альдостероме [33].

Показания к оперативному лечению ФХ/ПГ.

Пациентам с надпочечниковой ФХЦ рекомендуется проводить эндоскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8/10 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключением являются неинвазивные параганглиомы малого размера [60]. Также всем пациентам с ФХЦ/ПГ рекомендована предоперационная подготовка α- и β-адреноблокаторами, с последующей оценкой эффективности проводимой терапии (коррекция гиповолемического синдрома) непосредственно перед оперативным вмешательством.

- Оперативное вмешательство при бессимптомных образованиях надпочечников с очевидными признаками доброкачественности по данным визуализирующих методов (в том числе с лабораторно доказанной ФАПК) **не рекомендуется.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Большинство инциденталом надпочечников — это нефункционирующие доброкачественные образования (например, аденомы, миелолипомы), которые не представляют опасности и в большинстве случаев не требуют хирургического вмешательства. Исключением являются объемные доброкачественные образования значительных размеров, компримирующие окружающие структуры.

Немногочисленные литературные данные, касающиеся длительного наблюдения пациентов (период

наблюдения 2–5 лет) с доброкачественными ГНО надпочечников, показывают, что в 5–25% случаев отмечается тенденция к увеличению опухолей в размере, при этом лишь в 9% случаев рост составил более 1 см [23, 32, 97, 98]. Опасность озлокачествления стремится к нулю. По данным метаанализа, среди 32 исследований, включающих 4121 пациента с доброкачественными критериями ГНО и ФАПК, ни у одного из них в последующем не развился АКР [23].

Адреналэктомия при бессимптомной ФАПК не несет в себе клинической значимости, при этом возрастает вероятность ухудшения качества жизни: риски операции и анестезии, послеоперационная надпочечниковая недостаточность и необходимость ее коррекции.

- При выявлении гормонально-неактивного образования надпочечника со злокачественным КТ-фенотипом **рекомендовано** оперативное лечение в наиболее короткие сроки после постановки диагноза. В качестве предоперационного обследования предлагаются проведение ПЭТ-КТ с ^{18}F ДГ для стадирования процесса и исследование уровней половых гормонов и их стероидных предшественников.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. В случае наличия в анамнезе онкологического заболевания и высокой вероятности метастатического поражения, когда образование надпочечников является потенциально единственным метастазом и его удаление представляется разумным с онкологической точки зрения (способствует улучшению качества/продолжительности жизни), следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства.

Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является полное хирургическое удаление опухоли в кратчайшие сроки после ее обнаружения. Акцент на срочности оперативного вмешательства связан с быстрым увеличением размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Отмечается значительное снижение 5- и 10-летней выживаемости с каждой последующей стадией. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то вероятность ремиссии заболевания, безусловно, выше [10].

Существуют немногочисленные нерандомизированные когортные исследования, а также систематический обзор с метаанализом по хирургическому лечению АКР, сравнивающие эндоскопическую и открытую адреналэктомию. По результатам вышеуказанных работ, эндоскопическая операция по поводу локализованного АКР безопасна и эффективна, если ее проводят опытные хирурги в специализированных центрах в мультидисциплинарных командах. Пациентам с местнораспространенным процессом, большими опухолями (более 8 см) рекомендуется проводить открытую операцию с целью снижения риска повреждения капсулы и диссеминации процесса [99–108].

Ввиду низкой специфичности и положительной прогностической ценности остается дискуссионным вопрос о проведении ПЭТ с ^{18}F ДГ всем пациентам с подозрением на злокачественное образование надпочечника. Несомненным преимуществом ПЭТ с ^{18}F ДГ является визуализация всего тела, в особенности за пределами грудной клетки и брюшной полости, особенно для отдаленных метастазов в кости. ПЭТ с ^{18}F ДГ позволяет на дооперацион-

ном этапе определить распространенность опухолевого процесса. В качестве альтернативы возможно использование МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением [10, 90].

Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты должны учитываться для планирования предоперационной подготовки и последующего ведения пациента (см. п. 2.3; 3.1.5).

- Периоперационное назначение глюкокортикоидов **рекомендуется** всем пациентам при хирургических вмешательствах по поводу опухолей надпочечников с доказанной ФАПК.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий. Длительное течение ФАПК может привести к жизнеугрожающему состоянию (острой надпочечниковой недостаточности) после удаления источника избытка кортизола, это обусловлено подавлением выработки АКТГ и атрофией контралатерального надпочечника. По данным систематического обзора Dalmazi и соавт., в послеоперационном периоде у всех пациентов с манифестным СК и у 50% пациентов с ФАПК развивается НН [29, 109].

Рекомендуется пери- и послеоперационная заместительная терапия глюкокортикоидами (предпочтительно гидрокортизоном) у пациентов с опухолью надпочечников с ФАПК даже при отсутствии клинических признаков избытка кортизола. В послеоперационном периоде доза глюкокортикоидов должна быть снижена индивидуально. Длительность заместительной терапии также индивидуальна, как правило, пациенты возвращаются в состояние эуортицизма в течение года после операции [21, 31].

- При двусторонних инциденталомах **рекомендуется** использовать аналогичные показания к оперативному лечению и принципы динамического наблюдения, что и при односторонних образованиях.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Двусторонняя адреналэктомия ассоциирована с высоким риском смерти вследствие кризов надпочечниковой недостаточности, снижением качества жизни, пожизненной заместительной терапией, трудностью подбора оптимальных доз гормональных препаратов. При двусторонней ФХЦ данный вид лечения единственно эффективный, в отличие от двусторонней формы ПГА, где рекомендовано консервативное ведение пациентов (лечение препаратами АМКР) [33, 60].

Двусторонняя адреналэктомия как единственный метод лечения МДГН была поставлена под сомнение в 2015 г., когда Debillion и соавт. опубликовали результаты по выполнению односторонней адреналэктомии у пациентов с манифестным гиперкортицизмом, вызванным МДГН. В ходе 5-летнего периода наблюдения у всех прооперированных пациентов наблюдалась стойкая ремиссия, что свидетельствовало о высокой эффективности односторонней операции [110]. Впоследствии данный результат был подтвержден в многочисленных работах [111–113]. При возникновении рецидива заболевания рекомендуется рассмотрение повторного хирургического вмешательства или терапевтического лечения, если оно представляется возможным.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ.

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с инциденталомами надпочечника не разработано.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ.

Динамическое наблюдение.

Параметры динамического наблюдения пациентов с инциденталомами являются предметом постоянных дискуссий. Имеющиеся данные о динамическом наблюдении за пациентами с инциденталомами надпочечников позволяют предположить, что подавляющее большинство опухолей надпочечников, классифицированных как доброкачественные при постановке диагноза, остаются стабильными с течением времени [9, 23, 32, 114–116].

По данным Young и соавт., при последовательном наблюдении за больными с различными вариантами надпочечниковых опухолей, рост корковой аденомы и ФХЦ составляет 0,5–1,0 см в год, в то время как для АКР характерен быстрый темп роста (>2 см ежегодно) [8]. Примерно в 4% случаев сообщалось о периодическом уменьшении размеров или даже полном исчезновении новообразования надпочечников, чаще всего ими являлись кисты, гематомы, псевдонадпочечниковые образования [13, 114, 117].

- Проведение динамических визуализирующих исследований пациентам с образованиями менее 4 см и доброкачественным КТ-фенотипом при отсутствии роста более 5 мм за первый год наблюдения **не рекомендовано.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарий. Среди более чем 2300 пациентов, включенных в исследования по критериям отсутствия гормональной активности и низкого злокачественного потенциала, за 2 года наблюдения не было пропущено ни одного случая АКР [9, 13]. В результатах метаанализа Elhassan и соавт. средняя продолжительность наблюдения составила чуть более 4 лет, за данный период лишь в 2,5% случаев инциденталом зафиксирован рост более 1 см [23]. По этой причине проведение повторных радиологических исследований при явной доброкачественности процесса нецелесообразно.

Berland и соавт. в своем обзоре указывают на отсутствие необходимости в последующем наблюдении, если новообразование надпочечника было квалифицировано как миелолипома или киста, а также подтверждают, что отсутствие быстрого роста новообразования надпочечника в течение 1 года или более делает весьма вероятным доброкачественный диагноз [118].

- При образованиях с неопределенным КТ-фенотипом с целью динамической оценки размеров опухоли (если на основании первичной диагностики было

выбрано наблюдение) **рекомендована** повторная КТ/МРТ через 3–6 мес. Хирургическое лечение показано при увеличении размеров образования за короткий период наблюдения на 20% (или увеличение максимального диаметра более 5 мм).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Соответственно, для тех опухолей, доброкачественная природа которых не может быть определена с уверенностью при первичном обследовании, рекомендовано повторное обследование с целью раннего распознавания роста образования [4, 69].

Отсутствие роста в течение 12 мес делает маловероятным наличие злокачественной опухоли, в случае ее быстрого прогрессирования рекомендовано оперативное лечение.

Общепринятых критериев роста образования надпочечника не существует. Fassnacht и соавт. предложена адаптация части критериев прогрессирования заболевания из системы RECIST — увеличение суммы наибольших размеров не менее чем на 20%, абсолютное увеличение размеров не менее чем на 5 мм [119].

- При первичной диагностике, исключившей гормональную гиперсекрецию, повторное гормональное исследование не рекомендовано. Повторные исследования гормонов **рекомендованы** при манифестации новых клинических симптомов, потенциально связанных с гормональной гиперпродукцией, либо если происходит необъяснимая декомпенсация коморбидных патологий (АГ, сахарного диабета 2 типа, ожирения).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Ранее пятилетний риск возникновения гиперсекреции гормонов у первоначально гормонально-неактивного образования оценивался примерно в 0,3%, однако, по данным последних исследований, этот риск снизился до 0,1%. В связи с этим систематические последующие гормональные исследования в данном случае не рекомендованы [9, 13].

По результатам систематического анализа с применением мета-анализа, развитие ФАПК без признаков манифестного гиперкортицизма может произойти у 8–14% пациентов с ГНО. Несмотря на этот факт, ежегодная гормональная оценка сопряжена с высоким риском ложноположительных результатов, в связи с чем первоначально рекомендована оценка коморбидных состояний — АГ, СД, ожирения, и только в случае декомпенсации вышеуказанных состояний целесообразно повторное гормональное обследование [120].

- Пациентам с образованием надпочечника и ФАПК бессимптомного течения или же тем, которым в силу каких-то обстоятельств оперативное лечение не проводилось, **рекомендован** ежегодный мониторинг сопутствующих состояний, потенциально связанных с его гиперсекрецией. На основании полученных данных в динамике может обсуждаться целесообразность хирургического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарий. Как обсуждалось выше, ФАПК тесно связана с рядом коморбидных состояний, таких как АГ,

остеопороз, СД, ожирение, в генезе которых гиперкортицизм может иметь значительное влияние.

Наблюдение пациентов с ФАПК должно включать оценку сопутствующих заболеваний, потенциально связанных с избытком кортизола. При возникновении или ухудшении этих коморбидных патологий необходимо повторное гормональное обследование с последующим решением о необходимости проведения оперативного лечения [23].

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

Амбулаторный/госпитальный этап оказания медицинской помощи:

- проведение лабораторного обследования — исключение/выявление гормональной активности;
- проведение инструментальной диагностики (МСКТ/МРТ/ПЭТ с ¹⁸ФДГ) для определения злокачественного потенциала опухоли;
- консультации смежных специалистов по показаниям;

– коррекция сопутствующих коморбидных состояний на дооперационном/послеоперационном ведении.

Как следует из определения, инциденталомы — это собирательный феномен, требующий нозологической конкретизации. Диагноз «инциденталомы» выставляется до момента постановки окончательного диагноза, который определяется результатами соответствующих лабораторных и инструментальных исследований.

Соответственно, показания для госпитализации, выписки и нормативные документы представлены в клинических рекомендациях соответствующих нозологий.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Факторы, влияющие на исход заболевания:

1. своевременность постановки окончательного диагноза и проведенного лечения;
2. коррекция коморбидных состояний.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (Да/Нет)
1	Выполнено определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста выполнено определение АКТГ в утренние часы	Да/Нет
2	Выполнено определение уровней метанефрина и норметанефрина в суточной моче или плазме	Да/Нет
3	Выполнено определение уровней альдостерона, ренина и калия плазмы для исключения первичного гиперальдостеронизма при наличии у пациента с опухолью надпочечника артериальной гипертензии	Да/Нет
4	Выполнено определение стероидных гормонов сыворотки крови: дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-оксипрогестерон, андростендион, тестостерон (у женщин), 17-β-эстрадиол (у мужчин и женщин в менопаузе), 11-дезоксикортизол при клиническом подозрении на изолированную или сочетанную (с гиперкортицизмом) опухолевую гиперпродукцию половых гормонов при подозрении на АКР и признаках гиперандрогении	Да/Нет
5	Выполнено МСКТ без контрастного усиления. При сомнительной КТ-семиотике выполнено МСКТ с контрастным усилением органов брюшной полости, определены плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная), плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы), плотность в отсроченную (через 10 мин после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания)	Да/Нет
6	Выполнено ¹⁸ ФДГ-ПЭТ/КТ, оценка динамики роста по МСКТ как один из параметров клинической верификации злокачественного потенциала	Да/Нет
7	Выбран и выполнен оптимальный объем оперативного вмешательства	Да/Нет
8	При наличии гиперкортицизма в послеоперационном периоде проведена заместительная терапия надпочечниковой недостаточности	Да/Нет
9	Всем пациентам на основании результатов динамического наблюдения и обследования проводится необходимая коррекция лечения и плана дальнейшего ведения	Да/Нет

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. 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.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников // *Эндокринная хирургия*. — 2009. — Т. 4. — №1. — С. 19–23. [Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Soldatova TV, Vanushko VE. Adrenal incidentaloma. *Endocrine Surgery*. 2009;3(1):19-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2009-1-19-23>
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
3. 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: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0031>
4. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii131-vii138. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds231>
5. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(7):712-747. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0050>
6. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
7. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03344099>
8. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcP065470>
9. 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: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0234>
10. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46. Published 2018 Oct 1. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>
11. Ahmed AA, Thomas AJ, Ganeshan DM, et al. Adrenal cortical carcinoma: pathology, genomics, prognosis, imaging features, and mimics with impact on management. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):945-963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02371-y>
12. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(4):885-888. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.4.8408461>
13. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-870. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>
14. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):423-x. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.008>
15. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(2):307-315. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01959>
16. Tauchmanová 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011766>
17. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):161-166. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03794.x>
18. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):637-644. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6372>
19. Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, et al. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. *World J Surg*. 2012;36(6):1382-1388. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1488-1>
20. Мельниченко Г.А., Алексеев Б.Я., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации. Рак коры надпочечников (адренокортикальный рак). 2020. [Melnicchenko GA, Aleskeev BY, Beltsevich DG, et al. Clinical practice guidelines. Adrenal cortex cancer (adrenocortical cancer). 2020. (In Russ.)].
21. Nieman LK, Biller BM, 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>
22. Libè R, Dall'Asta C, Barbeta 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>
23. 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>
24. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Эндокринная хирургия*. — 2011. — Т. 5. — №1. — С.5–16. [Kuznetsov NS, Beltsevich DG, Vanushko VE, et al. Differential diagnostics of adrenal incidentaloma. *Endocrine Surgery*. 2011;5(1):5-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-1-5-16>
25. Nieman LK, Biller BM, 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
26. Ceccato F, Antonelli G, Frigo AC, et al. First-line screening tests for Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: the role of urinary free cortisol measured by LC-MS/MS. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(7):753-760. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0644-8>
27. Penezic Z, Zarković M, Vujović S, et al. Value of assessing adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels in differential diagnosis of hypercortisolism. *Med Pregl*. 2004;57(7-8):335-342. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns0408335p>
28. Olsen H, Kjellbom A, Löndahl M, Lindgren O. Suppressed ACTH Is Frequently Unrelated to Autonomous Cortisol Secretion in Patients With Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):506-512. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01029>
29. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, et al. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2637-2645. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1401>

30. Prete A, Paragliola RM, Bottiglieri F, et al. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome. *Endocrine*. 2017;55(3):969-980. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1007-5>
31. Hurtado MD, Cortes T, Natt N, et al. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):721-733. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13803>
32. Schalin-Jääntti C, Raade M, Hämäläinen E, Sane T. A 5-Year Prospective Follow-Up Study of Lipid-Rich Adrenal Incidentalomas: No Tumor Growth or Development of Hormonal Hypersecretion. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(4):481-487. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.481>
33. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
34. Därr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1300-y>
35. Mullins F, O'Shea P, FitzGerald R, Tormey W. Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma in adults is not ideal. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(1):105-110. Published 2011 Oct 8. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.742>
36. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/парангангиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 15–33. [Melnicenko GA, Troshina EA, Beltsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
37. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-1434. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>
38. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101346>
39. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):577-585. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237699>
40. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma--don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2268-2270. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1101502#SA1>
41. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2656-2666. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030005>
42. Meyer-Rochow GY, Schembri GP, Benn DE, et al. The utility of metaiodobenzylguanidine single photon emission computed tomography/computed tomography (MIBG SPECT/CT) for the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):392-400. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0850-5>
43. Derlin T, Busch JD, Wisotzki C, et al. Intraindividual comparison of 123I-mIBG SPECT/MRI, 123I-mIBG SPECT/CT, and MRI for the detection of adrenal pheochromocytoma in patients with elevated urine or plasma catecholamines. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):e1-e6. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318263923d>
44. Sane T, Schalin-Jääntti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2077-2083. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1061>
45. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):431-437. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0006>
46. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3663>
47. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.015>
48. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med*. 2019;285(2):126-148. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12831>
49. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141(12):1589-1593.
50. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):952-957. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-952>
51. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism-careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1-2):33-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.006>
52. Veldhuizen GP, Alnazer RM, Kroon AA, de Leeuw PW. Confounders of the aldosterone-to-renin ratio when used as a screening test in hypertensive patients: A critical analysis of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):201-207. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14117>
53. O'Shea PM, Griffin TP, Denieffe S, Fitzgibbon MC. The aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: Promises and challenges. *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13353. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13353>
54. Schilbach K, Junnila RK, Bidlingmaier M. Aldosterone to Renin Ratio as Screening Tool in Primary Aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):84-92. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0672-0836>
55. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res*. 2012;44(3):170-176. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295460>
56. Widimský J, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Press*. 2020;29(3):191-198. doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1723406>
57. Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):192-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.02.003>
58. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607-618. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x>
59. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42(2):161-165. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11>
60. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
61. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1045-1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031337>
62. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811-1820. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>
63. Kokko E, Nevalainen PI, Choudhary MK, et al. Aldosterone-to-renin ratio is related to arterial stiffness when the screening criteria of primary aldosteronism are not met. *Sci Rep*. 2020;10(1):19804. Published 2020 Nov 13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76718-7>
64. Kisaka T, Ozono R, Ishida T, et al. Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(12):2322-2330. doi: [10.1097/HJH.0b013e31828359862d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e31828359862d)
65. Shapiro Y, Boaz M, Matas Z, et al. The association between the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial stiffness in young healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):510-512. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03176.x>
66. Cain JP, Tuck ML, Williams GH, et al. The regulation of aldosterone secretion in primary aldosteronism. *Am J Med*. 1972;53(5):627-637. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90158-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90158-1)

67. d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):641-647. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0324>
68. Di Dalmazi G. Hyperandrogenism and Adrenocortical Tumors. *Front Horm Res.* 2019;53:92-99. doi: <https://doi.org/10.1159/000494905>
69. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4551-4564. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3020>
70. Chortis V, Bancos I, Nijman T, et al. Urine Steroid Metabolomics as a Novel Tool for Detection of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e307-e318. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz141>
71. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:624823. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/624823>
72. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):R57-R67. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0296>
73. Шевэ А., Селиванова Л.С., Кузнецов Н.С., и др. Иммуногистохимическое исследование экспрессии aberrантных/эутопических рецепторов у пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 4-12. [Chevais A, Selivanova LS, Kuznetsov NS, et al. Immunohistochemical study on the expression/hyperexpression of aberrant/eutopic receptors in patients with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12516>
74. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
75. Del Monte P, Bernasconi D, Bertolazzi L, et al. Increased 17 alpha-hydroxyprogesterone response to ACTH in silent adrenal adenoma: cause or effect?. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(3):273-277. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01875.x>
76. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
77. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1;104(1):39-40]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
78. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):277-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.09.002>
79. McCarthy CJ, McDermott S, Blake MA. Adrenal Imaging: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Front Horm Res.* 2016;45:55-69. doi: <https://doi.org/10.1159/000442313>
80. Warda MH, Shehata SM, Zaiton F. Chemical-shift MRI versus washout CT for characterizing adrenal incidentalomas. *Clin Imaging.* 2016;40(4):780-787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.02.006>
81. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):871-877. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1627>
82. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51-R64. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0461>
83. Sabet FA, Majdzadeh R, Mostafazadeh Davani B, Heidari K, Soltani A. Likelihood ratio of computed tomography characteristics for diagnosis of malignancy in adrenal incidentaloma: systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:12. Published 2016 Apr 21. doi: <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0224-z>
84. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7(4):217-223. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-005-4024-6>
85. Fan J, Tang J, Fang J, et al. Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesions. *Med Sci Monit.* 2014;20:2132-2141. Published 2014 Nov 3. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.890800>
86. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):415-422. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0916>
87. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies — a multicenter experience. *Hell J Nucl Med.* 2015;18(2):97-102. doi: <https://doi.org/10.1967/s002449910202>
88. Guerin C, Pattou F, Brunaud L, et al. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2465-2472. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00254>
89. Nakajo M, Jinguji M, Nakajo M, et al. Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(12):2882-2889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1207-3>
90. Kim SJ, Lee SW, Pak K, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170520. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20170520>
91. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-4767. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>
92. Alencar GA, Fragoso MC, Yamaga LY, et al. (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3300-3301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1397>
93. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2003;32(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.1067/cdr.2003.120002>
94. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol.* 2002;57(10):898-901. doi: <https://doi.org/10.1053/crad.2002.1054>
95. Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R65-R80. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0297>
96. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Ожирение и метаболизм.* — 2016. — Т. 13. — №4 — С. 39-44. [Molashenko NV, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Obesity and metabolism.* 2016;13(4):39-44. (In Russ.)]. doi: [10.14341/OMET2016439-44](https://doi.org/10.14341/OMET2016439-44)
97. Anagnostis P, Efstathiadou Z, Polyzos SA, et al. Long term follow-up of patients with adrenal incidentalomas — a single center experience and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(9):610-616. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237704>
98. Yilmaz H, Tütüncü NB, Sahin M. Two-year follow-up of thirty-two non-functional benign adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(11):913-916. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345772>
99. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010;58(4):609-615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.06.024>
100. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc.* 2013;27(11):4026-4032. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3034-0>

101. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):284-291. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3164-6>
102. Fosså A, Røsok BI, Kazaryan AM, et al. Laparoscopic versus open surgery in stage I-III adrenocortical carcinoma – a retrospective comparison of 32 patients. *Acta Oncol*. 2013;52(8):1771-1777. doi: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.765065>
103. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, et al. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II) adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery*. 2012;152(6):1158-1164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.014>
104. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(6):1380-1385. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0532-2>
105. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery*. 2012;152(6):1150-1157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.08.024>
106. Mir MC, Klink JC, Guillotreau J, et al. Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1456-1461. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2760-1>
107. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):873-878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.01.036>
108. Langenhuijsen J, Birtle A, Klatte T, et al. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: Impact of Laparoscopic Approach, Lymphadenectomy, and Surgical Volume on Outcomes-A Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature [published correction appears in *Eur Urol Focus*. 2018 Apr;4(3):461]. *Eur Urol Focus*. 2016;1(3):241-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2015.12.001>
109. Morelli V, Minelli L, Eller-Vainicher C, et al. Predictability of hypoadrenalism occurrence and duration after adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(4):485-493. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0788-6>
110. 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>
111. 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>
112. Sheikh-Ahmad M, Dickstein G, Matter I, et al. Unilateral Adrenalectomy for Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: Analysis of 71 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(12):827-834. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0998-7884>
113. 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>
114. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, et al. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1104-1109. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602459>
115. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):520-526. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5444>
116. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):779-785. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0957>
117. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):273-285. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490273>
118. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(10):754-773. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2010.06.013>
119. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
120. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1553-1562. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0139>

ПРИЛОЖЕНИЕ А. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

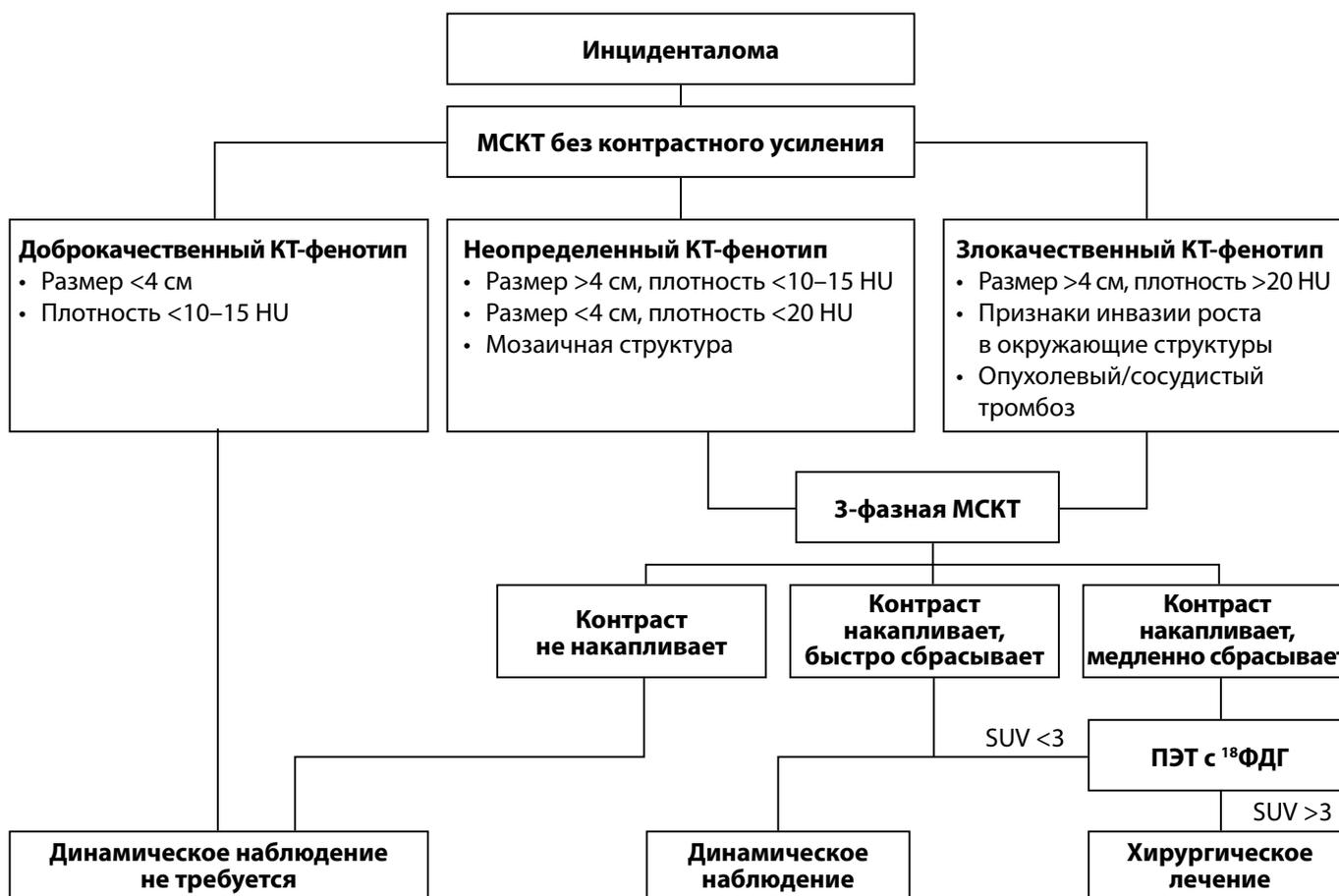
УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия**, аспирант [**Anastassia Chevais**, postgraduate student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitry Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]. Тел.: +7-962-993-27-63; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

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

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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [**Nadezhda M. Platonova**, MD, ScD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Ладыгина Дарья Олеговна, к.м.н. [**Daria O. Ladygina**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6418-7060>; eLibrary SPIN: 7958-9435; e-mail: ladygina.do@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 01.09.2021. Одобрена к публикации: 20.09.2021

ЦИТИРОВАТЬ:

Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Ладыгина Д.О., Шевэ А. Проект клинических рекомендаций «Инциденталома надпочечника» // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 4-26
doi: <https://doi.org/10.14341/serg12712>

TO CITE THIS ARTICLE:

Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, Platonova NM, Ladygina DO, Chevais A. Draft of the clinical practice guidelines "Adrenal incidentaloma". *Endocrine surgery*. 2021;15(1):4-26. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12712>

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДВУСТОРОННЕЙ МИКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© А. Шевз*, Д.Г. Бельцевич, А.Ю. Абросимов, Д.А. Деркач, А.А. Лазарева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Микронодулярная гиперплазия надпочечников (МикГН) является редкой причиной АКТГ-независимого гиперкортицизма, которая может быть разделена по крайней мере на две отдельные группы патологий: первичная пигментированная МикГН и непигментированная МикГН, среди которых выделяют семейные и спорадические формы. Наиболее часто встречающейся является генетически детерминированная семейная форма первично-пигментированной МикГН как одна из составляющих комплекса Карни, обусловленная герминальной мутацией в гене *PRKAR1A*. При изолированных формах, помимо мутации в гене *PRKAR1A*, описаны инактивирующие мутации в генах, кодирующих фосфодиэстеразы (*PDE11A4* и *PDE8B*), а также амплификация гена *PRKACA*.

Несмотря на относительную давность описания микронодулярной гиперплазии и одноименного комплекса Эйданом Карни в 1985 г., детальное изучение патофизиологических механизмов, генетических и клинических аспектов данной патологии, на сегодняшний день клиницисты продолжают сталкиваться с «нетипичными» случаями заболевания. Таким образом, природа данного заболевания недостаточно изучена и требует дальнейшего исследования. В данной обзорной статье представлены накопленные данные о МикГН с акцентом на генетические аспекты, а также описаны 2 уникальных клинических случая изолированной МикГН с результатами односторонней адреналэктомии.

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

CLINICAL AND GENETIC HETEROGENEITY OF MICRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

© Anastassia Chevais*, Dmitriy G. Beltsevich, Aleksandr Yu. Abrosimov, Dmitriy A. Derkach, Anna A. Lazareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Micronodular adrenal hyperplasia is a rare cause of ACTH-independent Cushing syndrome. It can be divided into two entities: primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and non-pigmented micronodular adrenocortical disease, among which familial and sporadic forms are distinguished. The most common is the genetically determined familial form PPNAD, as one of the components of Carney complex. The vast majority of patients have identifiable pathogenic variants in the *PRKAR1A* gene. In addition to the *PRKAR1A* gene mutations, inactivating mutations in the genes encoding phosphodiesterases (*PDE11A4* and *PDE8B*), as well as *PRKACA* gene amplification, have been described in individuals with isolated forms. Despite the relative antiquity of the description of micronodular adrenal hyperplasia and the Carney complex, a detailed study of pathophysiological mechanisms, genetic and clinical aspects of this pathology, nowadays, clinicians continue to face «atypical» cases. Thus, the nature of this disease is not well understood and requires further research. This review presents the accumulated data on micronodular adrenal hyperplasia, genetics aspects, and also describes 2 unique clinical cases of isolated PPNAD with unilateral adrenalectomy results.

KEYWORDS: primary pigmented nodular adrenocortical disease; micronodular adrenal hyperplasia; Cushing's syndrome; unilateral adrenalectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Микронодулярная гиперплазия надпочечников (МикГН) — двустороннее поражение надпочечников, приводящее к избыточной продукции кортизола. МикГН является редкой патологией и составляет 0,6–1,9% АКТГ-независимого гиперкортицизма (АКТГ — адренокортикотропный гормон), из которых около 70% — семейные детерминированные формы [1, 2]. По данным ретроспективных исследований, заболеваемость превалирует у лиц молодого и среднего возраста (24,2±11,0 года), патология встречается чаще у женщин, чем у мужчин, соотношение 2,3:1 [3].

На основании гистологических данных Tirosh и соавт. предложили подразделить МикГН на три группы:

- первично-пигментированную МикГН в рамках синдрома Карни;

- изолированную первично-пигментированную МикГН, не связанную с комплексом Карни (и-МикГН);
- изолированную непигментированную МикГН.

Все три группы имеют спорадические и семейные формы [4].

Данная классификация двусторонних микронодулярных поражений надпочечников основывается на двух основных гистологических характеристиках: состояние коры — ее гиперплазия или атрофия и присутствие пигмента внутри узелков [5]. Макроскопически обнаруживают надпочечники нормального или несколько увеличенного размера, с множественными мелкими узелками различных оттенков от светлого до темно-коричневого цвета, диаметром 1–4 мм [4, 6, 7]. Окрасивание узелков происходит в результате накопления в них липофусцина — желто-коричневого пигмента, образующегося



и накапливающегося в результате окислительного повреждения молекул липидов или в случае повреждения мембран органелл (митохондрий и лизосом). Микроскопически данные узелки представлены крупными клетками с небольшими ядрами, содержащими в эозинфильной цитоплазме гранулы липофусцина, митотическая активность в узелках очень низкая [7–9].

В основе патогенеза любой глюкокортикоид-продуцирующей опухоли надпочечника лежит нарушение в регуляции активности цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат). Генетические мутации вызывают нарушение в регуляции активности цАМФ-ПКА сигнального пути, приводя к чрезмерной активации ПКА и/или снижению активности фосфодиэстераз (ФДЭ), результатом чего является автономная продукция кортизола. Так, инактивирующая герминальная мутация ПКА-регуляторного гена-супрессора опухолевого роста *R1α (PRKAR1A)* ведет к повышению активности ПКА, в свою очередь, инактивирующие мутации в генах *PDE11A4* и *PDE8B*, кодирующих ФДЭ, нарушают процесс гидролиза цАМФ и препятствуют инактивации ПКА. Сверхэкспрессия *PRKACA*, по-видимому, подавляет ингибирующую способность регуляторных единиц (R), тем самым вызывая цАМФ-независимую активацию ПКА [4, 10].

Клинические признаки синдрома Карни, ассоциированного с МикГН, характеризуются наличием кожных проявлений (лентигиноз, кожные и слизистые миксомы, голубые эпителиоидные невусы, пятна «кофе с молоком»), миксом сердца и молочных желез, опухолей яичек (крупноклеточные кальцинированные опухоли клеток Сертоли), псаммозных меланотических шванном, реже — соматотропином [1].

Диагностирование данной патологии принципиально не отличается от других состояний, сопровождающихся синдромом Кушинга (СК), и состоит из трех этапов. Первоочередно подтверждается наличие эндогенного гиперкортицизма (проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (ПДТ1) и исключение экзогенного введения/поступления глюкокортикоидов (ГКС)) [11]. Некоторые авторы в качестве патогномичного признака МикГН описывают парадоксальное повышение цифр кортизола на подавляющих тестах [2]. Вторым этапом следует определение АКТГ, уровень которого при данной форме СК снижен (<5 пг/мл). Заключительный этап включает визуализирующие методы исследования (мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)), основной целью которых является исключение макроопухолей как в надпочечниках, так и эктопированных образований в паранефральной клетчатке. Обнаружить микрогиперпластические изменения в коре надпочечников удается редко в связи с размерами надпочечников, которые в большинстве случаев находятся в пределах нормы или незначительно увеличены в основном за счет небольших узелков до 5 мм, изменяющих контуры надпочечников.

Молекулярно-генетическое обследование направлено на поиск мутаций генов *PRKAR1A*, *PDE11A*, *PDE8B*, *CNC 2 locus*, *PRKACA*. Анализ генетического сцепления показал, что существует как минимум два независимых локуса, ассоциированных с комплексом Карни: 17q22-24 (*PRKAR1A*) и 2p16 (*CNC*). Генетическое обследо-

вание на данный момент предлагается в качестве скрининга в семьях с этими мутациями [12].

Основным методом лечения на сегодняшний день остается оперативное вмешательство. По данным американского эндокринологического сообщества (ААСЕ), оптимальным объемом оперативного лечения является лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия [13]. Однако в ряде работ сообщается об эффективности односторонней адреналэктомии с сохранением стойкой ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде [14, 15]. Эффективность лечения оценивают как лабораторно (определение свободного кортизола в суточной моче, повторное проведение ПДТ1), так и клинически, по степени регрессии симптомов СК (нормализации массы тела, артериального давления (АД), углеводного обмена, репродуктивной функции и т.д.) [6].

В клинической практике с МикГН чаще встречаются детские эндокринологи, так как в подавляющем большинстве случаев данная патология встречается у молодых людей в составе комплекса Карни [4, 16]. В данной статье представлены два уникальных клинических случая с изолированной МикГН, диагностированной у пациентов в достаточно зрелом возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациент М., 56 лет, страдающий тяжелым остеопорозом в течение последних 5 лет и имеющий множественные компрессионные переломы тел позвонков (Th6, Th9, Th12, L2, L4), обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную слабость, быструю утомляемость, боли в поясничном отделе позвоночника, повышение АД по утрам до максимальных цифр 170/110 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что изменения внешности (увеличение окружности живота) и повышение АД максимально до 170/100 мм рт.ст. пациент начал отмечать около 5 лет назад. Диагноз АКТГ-независимого гиперкортицизма был поставлен в 2016 г. на основании лабораторно-инструментальных данных: кортизол в крови утром — 627 нмоль/л, в ходе GLN1 — 510 нмоль/л, кортизол в слюне вечером — 17,3 нмоль/л, базальный АКТГ — 1,9 пг/мл. С целью топической диагностики неоднократно проводилась МСКТ забрюшинного пространства с контрастным усилением, по данным которой патологических изменений надпочечников не выявлено. Специфического лечения не получал.

Из сопутствующей патологии: в 2017 г. диагностирован рак желудка (перстневидно-клеточный) T2N0M0 IB стадии, по поводу которого проведена дистальная субтотальная резекция желудка.

При физикальном обследовании отмечалось изменение внешности по кушингоидному типу — перераспределение подкожножировой клетчатки (ПЖК), «лунообразное» лицо, матронизм, мраморность кожи. Несмотря на нормальные показатели индекса массы тела (ИМТ) — 24,2 кг/м² (вес 62 кг при росте 160 см) у пациента отмечалось выраженное центральное ожирение, сочетающееся с атрофией мышц конечностей и сглаженностью ягодичных мышц.

Также в ходе госпитализации проведено гормональное исследование крови и мочи, результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований пациента №1

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референс
Кортизол (кровь), утро	632,2	нмоль/л	123–626
Кортизол (кровь), вечер	644,5	нмоль/л	46–270
Кортизол (слюна), вечер	22,93	нмоль/л	0,5–9,4
Кортизол св. (моча), сут	1206,25	нмоль/сут	60–413
АКТГ (утро)	1,13	пг/мл	7–66
ПДТ1	617,8	нмоль/л	Менее 50

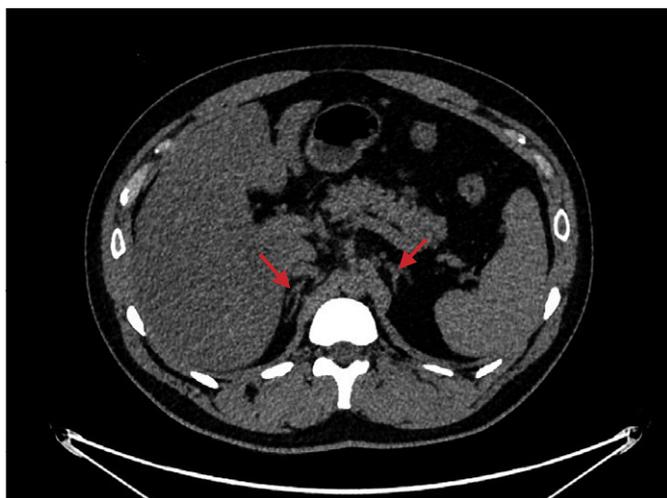


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография надпочечников без контрастирования пациента №1.

В апреле 2019 г. пациенту выполнена эндоскопическая ретроперитонеальная правосторонняя адреналэктомия. В послеоперационном периоде клинических признаков надпочечниковой недостаточности (НН) не наблюдалось. По данным гормонального анализа крови, кортизол (утро) — 524,4 нмоль/л, кортизол (вечер) — 599,9 нмоль/л, кортизол суточной порции мочи — 860,2 нмоль/сут, что свидетельствует о сохраняющемся АКТГ-независимом гиперкортицизме. Ввиду неэффективности односторонней операции запланирована левосторонняя адреналэктомия, которая откладывается в связи с некомплаентностью пациента.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала: в доставленном материале наблюдаются фрагменты жировой клетчатки и надпочечника общими размерами 7,0x5,5x2,0 см (рис. 2). В коре визуализируются множественные коричневатые узелки до 0,4 см. При микроскопии тканевая архитектура коры

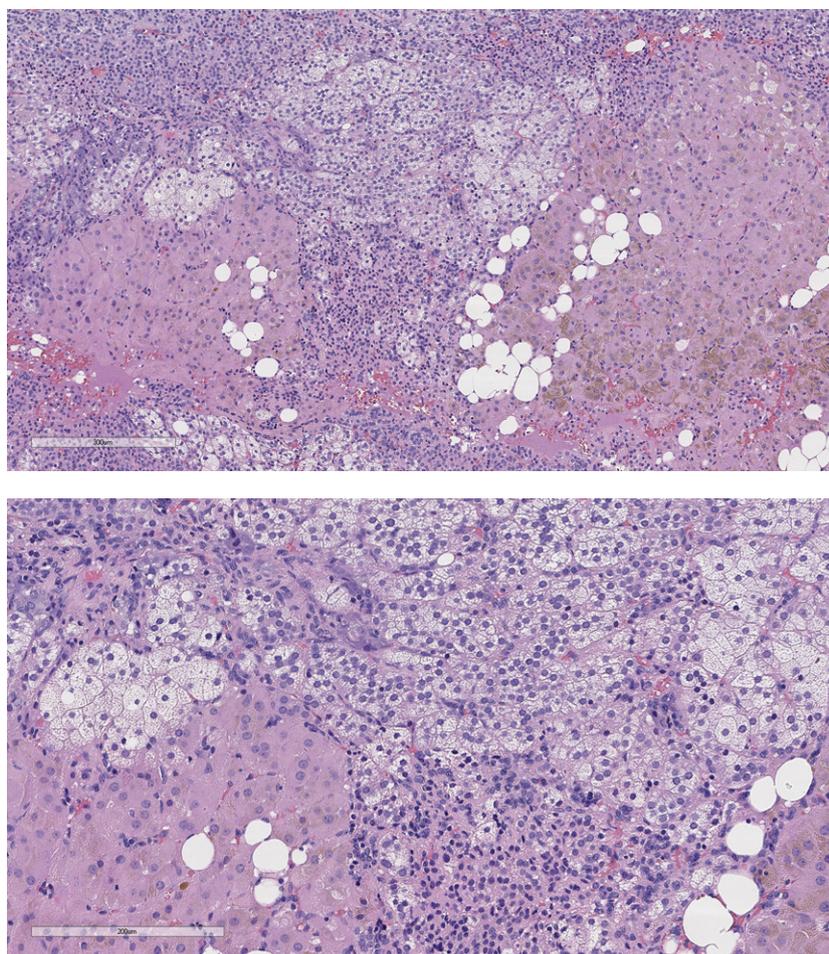


Рисунок 2. Гистологическая картина послеоперационного материала надпочечника пациента №1.

надпочечника нарушена за счет образования множества мелких узелков из разных клеток. Большая часть клеток с компактной эозинофильной цитоплазмой, содержащей коричневатый пигмент (липофусцин) и часть светлых клеток, богатых липидами. Обнаруженная патоморфологическая картина может соответствовать первичной пигментно-узелковой адренокортикальной болезни.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациентка С., 40 лет, в течение многих лет наблюдалась у кардиолога в связи с нецелевыми и нестабильными цифрами АД (повышение до 180/110 мм рт. ст.), по поводу чего получала многокомпонентную гипотензивную терапию (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами (ББ), петлевыми диуретиками) с положительным эффектом. За последние 5 лет отмечает изменение внешности (увеличение массы тела, перераспределение ПЖК с преобладанием в области лица и живота, избыточный рост волос на верхней губе, на животе), нарушение менструального цикла. Из анамнеза известно, что пациентка перенесла два низкотравматических перелома VII и IX ребер, остеоденситометрия не проводилась. Учитывая стойкое повышение АД, нарушение менструального цикла, нарушенную толерантность к глюкозе и данные физикального обследования, первоначально был заподозрен и впоследствии подтвержден диагноз эндогенного гиперкортицизма, АКТГ-независимая форма.

Данные осмотра при поступлении: ИМТ — 27,6 кг/м² (вес 69 кг при росте 158 см). Перераспределение ПЖК по кушингоидному типу с наибольшим преобладанием

в области живота, скошенные ягодицы. На боковых поверхностях живота определяются стрии бледно-розового цвета. Лунообразное лицо.

В ходе госпитализации проведено лабораторное исследование, результаты приведены в таблице 2.

Выполнена МСКТ органов забрюшинного пространства, по данным которой определяется узелковая гиперплазия левого надпочечника, нельзя исключить узелковую гиперплазию правого надпочечника (рис. 3).

Учитывая наличие у пациентки низкотравматических переломов в анамнезе, в ходе госпитализации проведена остеоденситометрия, по данным которой определяется снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (до -1,8 SD по Z-критерию в L1–L4), лучевой кости (до -1,3 SD по Z-критерию в ультрадистальном отделе) и в проксимальном отделе бедренной кости (до -0,5 SD по Z-критерию Total), что соответствует остеопении.

В апреле 2019 г. пациентке выполнена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия. В связи с развитием НН в раннем послеоперационном периоде инициирована гормональная заместительная терапия с последующей коррекцией терапии (гидрокортизон — 15 мг/сут).

По данным гистологического исследования послеоперационного материала подтверждена МикГН. Макроскопически надпочечник содержит множество фрагментов жировой ткани от 1,5 до 3,0 см в наибольшем измерении с участками желтовато-коричневого цвета, представляющими ткань надпочечника. Микроскопическое описание: Фрагменты ткани надпочечника с множественными очагами гиперплазии клеток коркового слоя с широкой оксифильной цитоплазмой (рис. 4).

Таблица 2. Гормональный анализ крови и мочи пациентки №2

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референс
Кортизол (слюна), вечер	9,8	нмоль/л	0,5–9,4
Кортизол св. (моча), сут	215,2	нмоль/сут	60–413
АКТГ (утро)	1	пг/мл	7–66
ПДТ1	470,8	нмоль/л	Менее 50

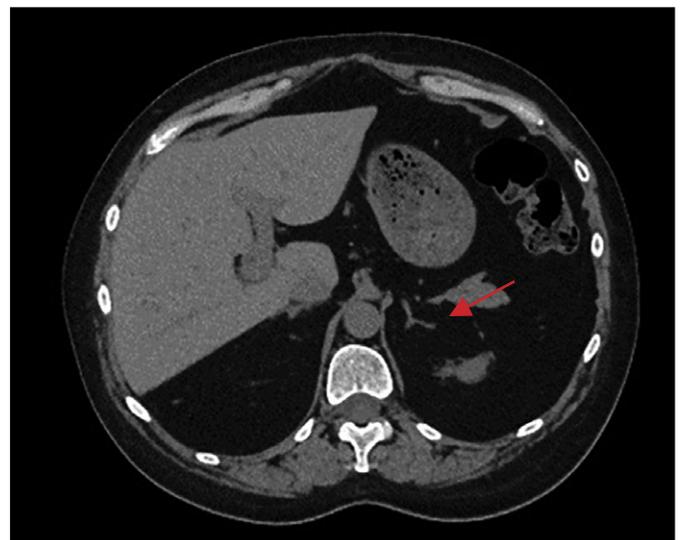
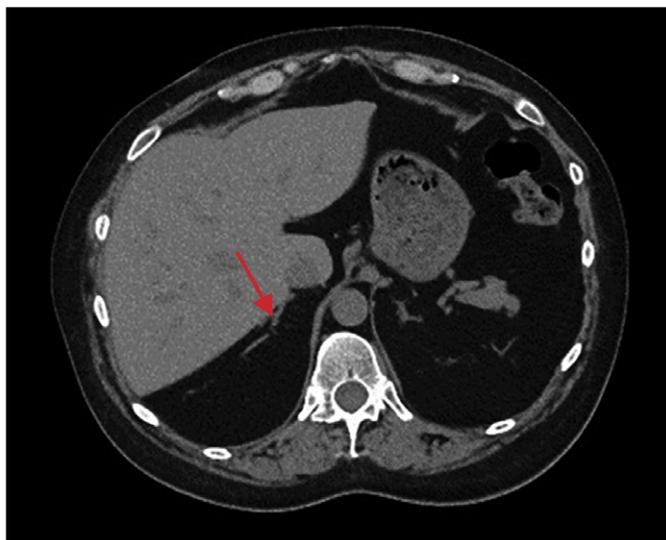


Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография надпочечников без контрастирования пациентки №2.

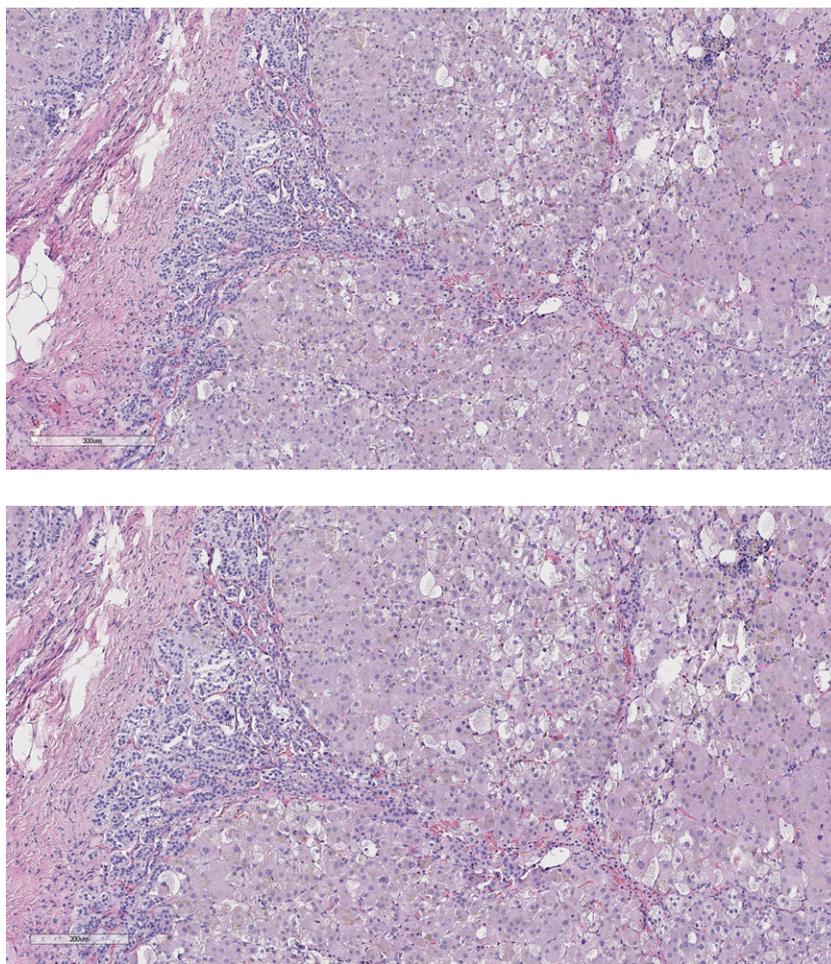


Рисунок 4. Гистологическая картина послеоперационного материала надпочечника пациентки №2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Двусторонняя МикГН является орфанным заболеванием. Редкость подобных заболеваний вызывает трудности их своевременного диагностирования и лечения. Данный диагноз является, скорее, диагнозом исключения, так как отсутствуют привычные для АКТГ-независимого гиперкортицизма опухолевые изменения в надпочечниках на МСКТ и есть абсолютно несомненные лабораторные данные, свидетельствующие об АКТГ-независимом гиперкортицизме. Приведенные нами клинические случаи еще раз доказывают сложность своевременной диагностики и принятия однозначного решения о выборе объема хирургического вмешательства.

Во-первых, чаще всего данная патология встречается в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 4 типа (синдрома Карни), однако в нашем случае оба пациента имеют изолированную пигментированную надпочечниковую гиперплазию. При тщательном обследовании других компонентов комплекса Карни (лентиго, миксомы, голубые эпителиоидные невусы, пятна «кофе с молоком» и др.) выявлено не было.

Заболевание обычно поражает лиц более молодого возраста ($24,2 \pm 11,0$ года) и в большей степени женщин. Учитывая этот факт, второй диагностической сложностью стал возраст обоих пациентов, в особенности пациента №1, у которого он составил 56 лет. Можно предположить, что изолированная форма первично-пигментированной МикГН ассоциирована с наиболее

поздней манифестацией заболевания, нежели в составе комплекса Карни.

Во многих работах при проведении гормональных исследований отмечались парадоксальные повышения цифр кортизола в ходе ПДТ1, однако в приведенных нами клинических наблюдениях ожидаемого патогномичного признака выявлено не было.

Следующим и наиболее важным пунктом, безусловно, является объем оперативного вмешательства. Как было упомянуто ранее, рекомендованный объем операции, по данным Американской ассоциации эндокринологов, — двусторонняя адреналэктомия. Однако, принимая во внимание описанные случаи успешной односторонней адреналэктомии с последующей многолетней ремиссией, было принято решение об односторонней адреналэктомии у обоих пациентов. Мы получили два противоположных результата: в первом случае ремиссии заболевания достигнуто не было, в то время как у пациентки №2 в раннем послеоперационном периоде развилась стойкая НН, что являлось более благоприятным признаком и свидетельствовало об успешном исходе оперативного лечения. Несомненно, период наблюдения данной пациентки был непродолжительным, чтобы сделать однозначный вывод об эффективности односторонней адреналэктомии, в связи с чем требуется дальнейшее наблюдение для определения динамики состояния и длительности ремиссии. Возможным объяснением неэффективности данного объема хирургического вмешательства у пациента №1 являются первоначально

более выраженные проявления СК на дооперационном этапе. Также необходимо учитывать данные МСКТ-исследований: у пациента №1 оба надпочечника были в пределах нормы и значительно не отличались по размеру, в то время как у пациентки №2 поражение было более выражено с одной стороны.

Учитывая снижение качества жизни пациента и высокие риски смерти от острой НН после проведения билатеральной адреналэктомии, мы считаем целесообразным выполнение односторонней адреналэктомии с последующей клинической и лабораторной оценкой стероидного обмена. В случае неэффективности первой операции показано проведение тотальной адреналэктомии.

Перспективным и, возможно, прогностически ценным будет проведение молекулярно-генетического исследования генов (*PRKAR1A*, *PDE11A4*, *PDE8B*, *PRKACA*) у пациентов с клиническим диагнозом МикГН.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Как было упомянуто выше, в основе МикГН лежат генетические изменения, нарушающие регуляцию активности цАМФ-ПКА сигнального пути, которые приводят либо к чрезмерной активации ПКА, либо снижению активности ее дезактиватора ФДЭ.

Известны два изомера ПКА (1 и 2 типы), а также 4 изоформы регуляторной субъединицы ($R1\alpha$, $R1\beta$, $R2\alpha$, $R2\beta$) и 3 изоформы каталитической субъединицы ($C\alpha$, $C\beta$, $C\gamma$). Каждую изоформу кодирует собственный ген [1]. Соответственно, три гена кодируют каталитические субъединицы ПКА (*PRKACA*, *-CB* и *-CG*) и четыре гена кодируют регуляторные субъединицы (*PRKAR1A*, *-1B*, *-2A* и *-2B*) [17]. Так, герминальная мутация ПКА-регуляторного гена-супрессора опухолевого роста $R1\alpha$ (*PRKAR1A*) ведет к повышению активности ПКА.

К инактивирующим относятся мутации в генах, кодирующих фосфодиэстеразы (*PDE11A4* и *PDE8B*). При данных мутациях нарушается процесс гидролиза цАМФ, что препятствует воссоединению регуляторных и каталитических субъединиц ПКА. Амплификация гена *PRKACA* приводит к снижению ингибирующей способности регуляторных единиц ПКА, тем самым вызывая цАМФ-независимую активацию ПКА [4, 10].

Пораженные гены/локусы при Карни-комплексе: *PRKAR1A* и 2p16

Анализ генетического сцепления показал, что существует как минимум 2 независимых локуса, ассоциированных с комплексом Карни: 17q22-24 и 2p16 [12, 18].

В 2000 г. был идентифицирован ген регуляторной субъединицы альфа ($R1\alpha$) протеинкиназы А (*PRKAR1A*) [19]. Этот ген находится на длинном плече 17 хромосомы (17q22-24), и около 80% больных с МикГН в составе комплекса Карни имеют гетерозиготную мутацию данного гена [12]. Приблизительно 70% из них — семейные формы, а оставшиеся случаи представляют собой мутацию *de novo*. Пенетрантность среди носителей мутаций *PRKAR1A* практически абсолютна и составляет 97,5% [4].

PRKAR1A выступает в качестве классического гена-супрессора опухолей. Онкогенез в опухолях при комплексе Карни обусловлен полным отсутствием функ-

ционального гена *PRKAR1A*, приводящего к нарушению регуляции циклинов D-типа [19]. В работе Kirschner и соавт. было выявлено, что при потере нормального аллеля (в данном случае в 17q22-23) происходит утрата гетерогенности, что является распространенным явлением при злокачественных опухолях и указывает на отсутствие функционального гена-супрессора опухоли в потерянной области [20, 21]. В данном случае нокаут данного аллеля приводит к повышению уровня циклинов D-типа.

Герминальные мутации *PRKAR1A* в подавляющем большинстве случаев определяются в 2, 3, 5, 7 и 8-м экзонах, на долю остальных приходится интронные и сплайс-инговые мутации [20]. Практически все мутации являются уникальными, только две: 491_492delTG в 5 экзоне и с.709-2_709-7delATTTT в 7 интроне относят к мутационным «горячим точкам» (mutational hot spot) — локусам генома, характеризующимся большей мутабельностью [12]. Превалирующее число мутаций представлено заменой нуклеотида, делециями, вставками или комбинированными изменениями, включающими до 15 нуклеиновых кислот, однако в определенных работах, в частности Salpea и соавт. и Horvath и соавт., также описаны случаи и более крупных, хромосомных делеций у 11 и 2 неродственных пациентов с комплексом Карни соответственно [20, 22, 23].

Мутации были распределены по группам в соответствии с их молекулярными последствиями. К первой группе, составляющей более 90% всех мутаций, относят те изменения последовательности нуклеотидов, результатом которых является преждевременный стоп-кодон. Неправильно сплайсированные мРНК (содержащие стоп-кодоны в нетипичных местах) подвергаются нонсенс-опосредованному распаду (NMD) [24]. Данный процесс препятствует синтезу мутантного белка, что приводит к снижению уровня $R1\alpha$ более чем на 50% и, соответственно, повышению активности ПКА, что, в свою очередь, приводит к увеличению образованию ГКС [20].

Ко второй группе относят миссенс-мутации — короткие вставки/делеции внутри рамки считывания, или сплайс-варианты, которые являются достаточно редкой причиной болезни. Миссенс-мутации находятся в конце гена и приводят к образованию дефектного белка, который не может должным образом взаимодействовать с цАМФ или неэффективно связывается с каталитическими субъединицами ПКА [4, 25, 26].

Однако сохранялся вопрос о причинах выраженной вариабельности течения МикГН и реализации других опухолей у членов одной и той же семьи с *PRKAR1A* мутацией. Предположено, что большинство корреляций генотип-фенотип объяснимы наличием дополнительных генетических факторов, которые модулируют экспрессию данного признака, в связи с чем при изучении моногенных заболеваний внимание исследователей было обращено к генам-модификаторам. Libé и соавт. было выявлено, что *PDE11A* является геном, влияющим на фенотип у пациентов с мутацией *PRKAR1A*. В данной работе у 25% пациентов с герминативной мутацией *PRKAR1A* были обнаружены сочетанные мутации гена *PDE11A*. При этом дефекты *PDE11A* у пациентов с МикГН и сертоли-клеточными кальцифицированными опухолями наблюдались значительно чаще, чем у пациентов без этих проявлений. Носителями данной мутации чаще всего были мужчины [27].

Ген на 2-й хромосоме (2p16) до сих пор не установлен. Наличие альтераций (чаще всего амплификаций) в локусе 2p16-21 предполагает наличие в нем онкогена, отвечающего за канцерогенез у пациентов с комплексом Карни. Возможно, альтерации в данном локусе могут быть одним из самых ранних событий в патогенезе развития опухолевого роста при комплексе Карни [28].

Пораженные гены/локусы при изолированной форме МикГН: *PRKAR1A*, *PRKACA*, *PDE11A*

По сравнению с другими мутациями, описанными в гене *PRKAR1A*, герминальная мутация с. 709-7del6 в 6-м интроне практически всегда ассоциирована с изолированной формой первично-пигментированной МикГН. У всех пациентов с данной делецией наблюдалась и-МикГН, при обследовании других проявлений Карни-комплекса выявлено не было [29]. При и-МикГН большинство пациентов имеют данную мутацию, на долю остальных приходится миссенс-мутация Met1Val в гене *PRKAR1A* [30].

Амплификация гена *PRKACA*, кодирующего каталитическую субъединицу цАМФ-зависимой ПКА, ведет к утрате регуляции ее активности (происходит нарушение взаимодействия регуляторной-каталитической субъединиц при сохранении ферментативной активности ПКА). В исследовании наблюдались как дупликации, так и трипликации *PRKACA*, причем последние были ассоциированы с более ранней манифестацией заболевания и более тяжелым течением СК [31].

И, наконец, мутация гена *PDE11A*, расположенного на хромосоме 2q31.2 и кодирующего ФДЭ 11А, которая относится к большому семейству ФДЭ и обладает двойной специфичностью: расщепляет как цАМФ, так и циклический гуанозинмонофосфат [32, 33]. У пациентов с инактивирующими мутациями *PDE11A* была обнаружена потеря аллеля 2q, что приводило к значительному повышению уровня цАМФ и цГМФ в опухоли. Это позволило сделать вывод, что мутация в *PDE11A* предрасполагает к образованию МикГН и связана с неадекватной активацией цАМФ аденилаткиназного пути, так же как и уменьшение *PDE11A* мПКА и экспрессии белка [32, 34].

Пораженные гены/локусы при изолированной форме непигментированной МикГН: *PDE8B*, *PDE11A*, *PRKACA*
PDE8B является одним из регуляторов стероидогенеза надпочечников. Хотя механизм действия до конца не изучен, предполагается, что в норме в коре надпочечников фосфодиэстеразы 8В действует как ингибитор стероидогенеза [33]. Локус для цАМФ-специфической ФДЭ (*PDE8B*) находится на длинном плече 5 хромосомы (5q13) [35]. Однако, учитывая редкость данной патологии, на данный момент получено недостаточно данных о типе мутаций в гене *PDE8B* и о характере их влияния на опухолевые образования надпочечников.

Описаны 3 случая амплификации *PRKACA* и 5 пациентов с мутацией в гене *PDE11A*. На данный момент мутаций в гене *PRKAR1A* при данной форме МикГН описано не было [4, 31, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикГН — редкое и сложное заболевание, требующее не только особенного клинического подхода, но также и обязательного генетического анализа. Дальнейшие исследования позволят выявить новые генетические причины, регуляторные механизмы, участвующие в аномальном стероидогенезе при МикГН, на основании которых возможно будет формирование персонализированного подхода в выборе лечебной тактики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. 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

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №3. — С. 22-30. [Orlova EM, Kareva MA. Carney complex — multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(3):22-30 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258322-30>
2. Chen S, Li R, Lu L, et al. Efficacy of dexamethasone suppression test during the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease in Chinese adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome. *Endocrine*. 2018;59(1):183-190. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1436-9>
3. Zhou J, Zhang M, Bai X, et al. Demographic Characteristics, Etiology, and Comorbidities of Patients with Cushing's Syndrome: A 10-Year Retrospective Study at a Large General Hospital in China. *Int J Endocrinol*. 2019;1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7159696>
4. Tirosh A, Valdés N, Stratakis CA. Genetics of micronodular adrenal hyperplasia and Carney complex. *Presse Med*. 2018;47(7-8):127-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.07.005>
5. Horvath A, Stratakis CA. Unraveling the molecular basis of micronodular adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(3):227-233. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282fe7416>
6. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(4):270-283. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-198507000-00007>
7. Duan K, Hernandez KG, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *Postgrad Med J*. 2015;91(1076):331-342. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-202612rep>
8. Ефимов А.А., Маслякова Г.Н. О роли липофуцина в инволютивных и патологических процессах. *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2009. — Т. 5. — №1. — С. 111-115. [Efimov AA, Maslyakova GN. Lipofuscin role in involutive and pathological processes. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(1):111-115 (In Russ.)].
9. *Патологическая анатомия. Частная анатомия* / Под ред. Паукова В.С. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Patologicheskaya anatomiya. *Tchastnaya anatomiya*. Ed by Paukov VS. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)].

10. Mete O, Duan K. The Many Faces of Primary Aldosteronism and Cushing Syndrome: A Reflection of Adrenocortical Tumor Heterogeneity. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:54. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00054>
11. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // *Проблемы Эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №2. — С. 53-63. [Troshina EA, Beltsevic DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism. *Problems of endocrinology*. 2010;56(2):53-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056253-63>
12. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-2091. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2333>
13. Nieman LK, Biller BM, 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>
14. 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>
15. Memon SS, Thakkar K, Patil V, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):391-397. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0413>
16. Espiard S, Bertherat J. PPNAD, Carney complex and other micronodular adrenal hyperplasia. In: Huhtaniemi I, Martini, editors. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2018. p. 271-282.
17. Vélaryoudom-Céphise FL, Haissaguerre M, Tabarin A. Etiopathogeny of Primary Adrenal Hypercortisolism. *Front Horm Res*. 2016;46:39-53. doi: <https://doi.org/10.1159/000443863>
18. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome: Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest*. 1996;97:699-705. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118467>
19. Nadella KS, Kirschner LS. Disruption of protein kinase a regulation causes immortalization and dysregulation of D-type cyclins. *Cancer Res*. 2005;65(22):10307-10315. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3183>
20. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000;26(1):89-92. doi: <https://doi.org/10.1038/79238>
21. Espiard S, Ragazzon B, Bertherat J. Protein Kinase A Alterations in Adrenocortical Tumors. *Horm Metab Res*. 2014;46(12):869-875. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385908>
22. Horvath A, Bossis I, Giatzakis C, et al. Large Deletions of the PRKAR1A Gene in Carney Complex. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):388-395. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1155>
23. Salpea P, Horvath A, London E, et al. Deletions of the PRKAR1A Locus at 17q24.2-q24.3 in Carney Complex: Genotype-Phenotype Correlations and Implications for Genetic Testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):E183-E188. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3159>
24. He F, Jacobson A. Nonsense-mediated mRNA decay: degradation of defective transcripts is only part of the story. *Annu Rev Genet*. 2015;49(1):339-366. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-054639>
25. Greene EL, Horvath AD, Nesterova M, et al. In vitro functional studies of naturally occurring pathogenic PRKAR1A mutations that are not subject to nonsense mRNA decay. *Hum Mutat*. 2008;29(5):633-639. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20688>
26. Meoli E, Bossis I, Cazabat L, et al. Protein kinase A effects of an expressed PRKAR1A mutation associated with aggressive tumors. *Cancer Res*. 2008;68(9):3133-3141. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0064>
27. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, et al. Frequent Phosphodiesterase 11A Gene (PDE11A) Defects in Patients with Carney Complex (CNC) Caused by PRKAR1A Mutations: PDE11A May Contribute to Adrenal and Testicular Tumors in CNC as a Modifier of the Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E208-E214. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1704>
28. Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, et al. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet*. 2003;40(4):268-277. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.40.4.268>
29. Groussin L, Horvath A, Jullian E, et al. A PRKAR1A Mutation Associated with Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease in 12 Kindreds. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1943-1949. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2708>
30. Pereira AM, Hes FJ, Horvath A, et al. Association of the M1VPRKAR1A Mutation with Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease in Two Large Families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):338-342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0993>
31. Lodish MB, Yuan B, Levy I, et al. Germline PRKACA amplification causes variable phenotypes that may depend on the extent of the genomic defect: molecular mechanisms and clinical presentations. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):803-811. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-14-1154>
32. Boikos SA, Horvath A, Heyerdahl S, et al. Phosphodiesterase 11A expression in the adrenal cortex, primary pigmented nodular adrenocortical disease, and other corticotropin-independent lesions. *Horm Metab Res*. 2008;40(5):347-353. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1076694>
33. Vezzosi D, Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):177-188. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-1123>
34. Horvath A, Giatzakis C, Robinson-White A, et al. Adrenal Hyperplasia and Adenomas Are Associated with Inhibition of Phosphodiesterase 11A in Carriers of PDE11A Sequence Variants That Are Frequent in the Population. *Cancer Res*. 2006;66(24):11571-11575. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-2914>
35. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA. Mutation in PDE8B, a Cyclic AMP-Specific Phosphodiesterase in Adrenal Hyperplasia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(7):750-752. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmc0706182>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., проф. [Dmitriy G. Beltsevic, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327. e-mail: belts67@gmail.com

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Aleksandr Yu. Abrosimov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: patomorph@endocrincentr.ru

Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkatch, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-8858>; eLibrary SPIN: 9549-1557; e-mail: dmitriy_derkatch@mail.ru

Лазарева Анна Александровна, клинический ординатор [Anna A. Lazareva, medical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>; eLibrary SPIN: 3940-5767; e-mail: annalazareva15@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 10.06.2021. Одобрена к публикации: 14.07.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Деркач Д.А., Лазарева А.А. Клинико-генетическая гетерогенность двусторонней микронодулярной гиперплазии надпочечников // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 27-35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12709>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Beltsevich DG, Abrosimov AYU, Derkatch DA, Lazareva AA. Clinical and genetic heterogeneity of micronodular adrenal hyperplasia. *Endocrine surgery*. 2021;15(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12709>

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕЙОМИОСАРКОМА НАДПОЧЕЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© С.В. Лукьянов, К.М. Бликан*, С.С. Тодоров, В.Ю. Дерibas, Н.С. Лукьянов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Лейомиосаркома надпочечника — это редкая мезенхимальная опухоль надпочечников, диагностика которой происходит чаще всего после того, как она достигает больших размеров. Первичная лейомиосаркома надпочечников встречается крайне редко: в англоязычной литературе ранее сообщалось только о 45 клинических наблюдениях. Мы представляем клинический случай 46-летнего мужчины с образованием правого надпочечника размерами 12×8×7,5 см. Пациенту было проведено оперативное вмешательство в объеме правосторонней адреналэктомии, нефрэктомии, пластики нижней полой вены. Фенотип подтвержден световой микроскопией и иммуногистохимией. При микроскопическом исследовании выявлено, что опухоль состоит из веретеновидных и полиморфных клеток, формирующих разнонаправленные пучковые структуры, имеющие высокую скорость митоза. Иммуногистохимически опухолевые клетки оказались положительны на актин гладких мышц, CD-34, CD-117.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечники; новообразование надпочечников; лейомиосаркома; адреналэктомия.

PRIMARY ADRENAL LEIOMYOSARCOMA: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

© Stanislav V. Lukyanov, Karina M. Blikyan*, Sergey S. Todorov, Viktoriya Y. Deribas, Nikita S. Lukyanov

Rostov State Medical University, Rostov-am-Don, Russian Federation

Adrenal leiomyosarcoma — rare mesenchymal tumor, which is diagnosed most often after it reaches a large size. Primary adrenal leiomyosarcoma is extremely rare: in the English-language literature, only 45 cases were previously reported. We report the case of a 46-year-old man with the formation of the right adrenal gland measuring 12×8×7,5 cm. The patient underwent right-sided adrenalectomy, nephrectomy, and plastic of the inferior vena cava. The phenotype was confirmed by light microscopy and immunohistochemistry. Microscopic examination of the tumor is represented by fusiform and polymorphic cells that form multidirectional bundle structures with a high rate of mitosis. Immunohistochemically, tumor cells were positive for smooth muscle actin, CD-34, CD-117.

KEYWORDS: adrenal glands; adrenal neoplasm; leiomyosarcoma; adrenalectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из наиболее актуальных проблем клинической онкологии как в лечебном, так и в диагностическом плане являются первичные опухоли надпочечников. В данную группу заболеваний входят различные варианты злокачественных и доброкачественных опухолей, в число которых — и гормонально-активные опухоли надпочечников. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество различных классификаций опухолей надпочечников. Наиболее актуальной является классификация, основанная на цитогенетическом принципе [1–5].

- I. Эпителиальные опухоли коры надпочечников: аденома, карцинома.
- II. Мезенхимальные опухоли: миелолипома, липома, фиброма, ангиома.
- III. Опухоли мозгового слоя надпочечников: феохромоцитомы, нейробластомы, ганглиомы, симпатогониомы.

Крайне редко в надпочечниках могут встречаться гемангиомы, ангиосаркомы, лимфангиомы, лейомиомы, лейомиосаркомы, лимфомы, опухоли стромы гонадального тяжа, первичные меланомы [4–7].

Лейомиосаркомы надпочечников — это злокачественные мезенхимальные опухоли, развивающиеся из гладкомышечных клеток сосудов (чаще всего надпочечниковой вены и ее ветвей), характеризующиеся ядерной атипией и плеоморфизмом, высокой митотической активностью, некрозом опухолевых клеток и имеющие высокий риск метастазирования в кости, легкие и печень [7–10]. Дискутабельным остается и вопрос об источнике развития лейомиосаркомы в надпочечниках. Большинство исследователей полагают, что источником развития опухоли в надпочечниках являются клетки мышечной оболочки надпочечниковой вены [1, 4, 8, 11, 12]. Патогенез лейомиосаркомы надпочечников остается неизвестным, однако в некоторых исследованиях была отмечена взаимосвязь возникновения лейомиосаркомы надпочечников с инфекцией вируса Эпштейна–Барр у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [13–15].

Согласно анализу литературы, с 1981 по 2020 г. описано только 45 случаев лейомиосаркомы надпочечников [1, 4, 7, 10]. Впервые лейомиосаркома надпочечника была описана в 1981 г. Choi S.H. et al. [1]. Самый большой зарегистрированный срок выживаемости у пациента

с лейомиосаркомой надпочечника без наличия отдаленных метастазов, которому была проведена только адреналэктомия, составил 36 мес [16]. Наибольшая зарегистрированная выживаемость у пациента с лейомиосаркомой надпочечника с наличием метастазов в печень и лимфатические узлы, которому была выполнена адреналэктомия, нефрэктомия и химиотерапия, составил 53 мес [17].

Диагностика лейомиосаркомы надпочечников на ранних стадиях заболевания затруднена, что связано с отсутствием патогномичной клинической картины, биомаркеров, признаков гормональной активности [18–22]. Для лейомиосаркомы надпочечников характерен широкий спектр симптомов, что связано со сдавливанием соседних органов или метастазированием в кости, легкие и печень [4, 23–25]. Одной из наиболее частых жалоб у пациентов с лейомиосаркомой надпочечников является боль в боку или в животе (83%) [4, 8, 26–29]. Другие частые симптомы, встречающиеся у 50% пациентов данной группы, в виде наличия отеков нижних конечностей, варикозного расширения вен передней брюшной стенки, «паучьих ангиом», парестезий в конечностях связаны с прорастанием опухоли в нижнюю полую вену [4, 26, 29].

Для предоперационной диагностики лейомиосаркомы надпочечников используют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, что позволяет определить размеры опухоли, ее локализацию, резектабельность опухоли, края резекции и наличие метастазов [4, 8, 17, 26, 30]. При КТ лейомиосаркомы надпочечников представлены мягкотканной структурой с наличием зон некроза, внутриопухолевых кровоизлияний и кистозных изменений [3, 4, 18]. При магнитно-резонансном исследовании лейомиосаркомы надпочечников представлены гипо- и изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях [18].

Основным методом лечения лейомиосаркомы надпочечников является хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей, в том числе с удалением органов, подверженных опухолевой инвазии [8, 16, 28, 31–34].

Диагноз лейомиосаркомы надпочечников устанавливается только после патологоанатомического исследования удаленного препарата [1, 4, 6, 8, 30, 33, 35–38]. Патологоанатомический диагноз лейомиосаркомы надпочечников основан на гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях [4, 9, 27, 38, 39]. Микроскопически для лейомиосаркомы надпочечников характерны неоплазия веретенообразных клеток с ядерной атипией, плеоморфизмом, высокая митотическая активность и наличие некротических очагов. Иммуногистохимическая картина лейомиосаркомы надпочечников характеризуется экспрессией SMA в 90–95% случаев, десмина в 70–90% случаев, виментина, Н-кальдесмона [4, 8, 9, 12, 19, 24, 36, 38–40].

Анализ клинических исследований у пациентов с лейомиосаркомой надпочечников не выявил преимуществ проведения послеоперационной адъювантной лучевой терапии или химиотерапии [4, 8, 9, 12, 15, 24].

Согласно данным литературы, в мировой практике лейомиосаркома надпочечников встречается редко [41–44]. В связи с этим мы представляем наше собственное клиническое наблюдение пациента с лейомиосаркомой надпочечника.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент М., 46 лет, поступил в университетскую клинику в январе 2004 г. с жалобами на постоянные боли в правой половине живота и спины, возникающие с утра и усиливающиеся при физической нагрузке, чувство тяжести в правом подреберье, периодическое повышение АД до 160/100 мм рт.ст., парестезии в области стоп.

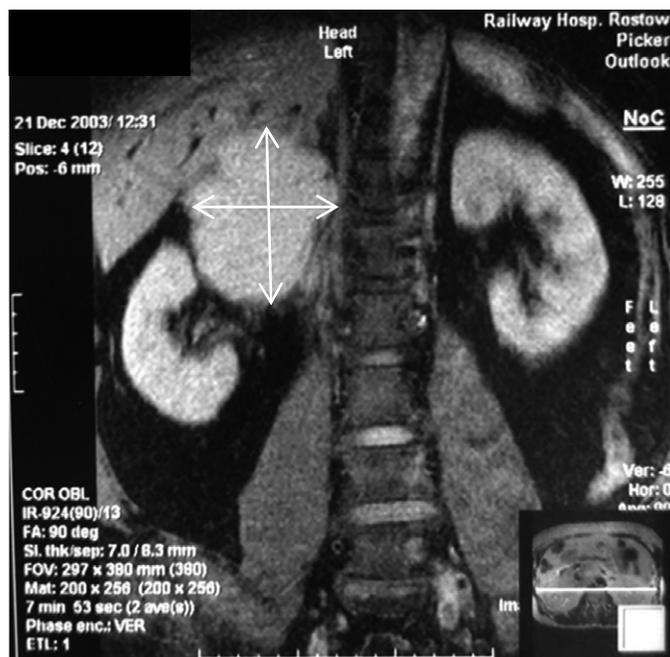
Из анамнеза известно, что отметил появление боли такого характера в июне 2003 г. В течение 15 лет болеет мочекаменной болезнью, три раза выполнялась дистанционная литотрипсия. Поэтому он не обратил особого внимания на очередную болевую приступ, посчитав это проявлением мочекаменной болезни. Было выполнено УЗИ почек и обнаружены конкременты с обеих сторон. В августе 2003 г. боли усилились и стали иррадиировать в правую поясничную область. Больной был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: острый ретроцекальный аппендицит. Выполнена аппендэктомия. Сразу после выписки из стационара отметил возобновление боли в правом подреберье, повышение АД до 160/100 мм рт.ст. В декабре 2003 г. при УЗИ органов брюшной полости обнаружено жидкостное образование из области ворот правой почки размерами 120×80×75 мм, деформирующее лоханочно-мочеточниковый сегмент. Физикальное обследование и лабораторные исследования не выявили отклонений от нормы. Выполнено МРТ брюшной полости: над правой почкой выявлено объемное образование размерами 142×101×81 мм, с четкими бугристыми контурами, прорастающее воротную вену и нижнюю поверхность печени (рис. 1).

В январе 2004 г. пациент был прооперирован: выполнено удаление опухоли правого надпочечника, нефрэктомия справа, пластика нижней полой вены.

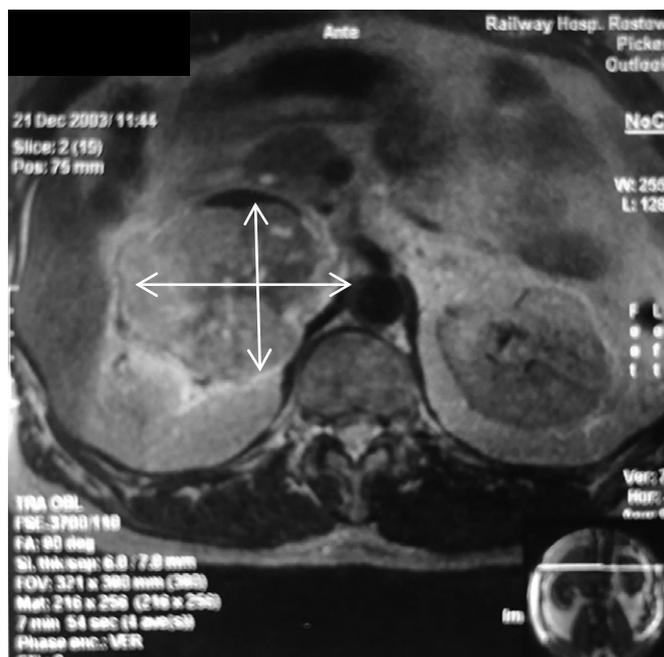
Макроскопически опухолевая ткань серо-розового цвета, напоминала рыбье мясо, с участками желтоватого и бурого цвета, фрагментами сдавленной ткани надпочечника по периферии опухоли. Материал фиксирован в 10% забуференном формалине, после рутинной проводки, заливки в парафин, микротомия срезов толщиной 3–4 мкм, было выполнено окрашивание гематоксилином-эозином, по Хочкису (ШИК-реакция). Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием моноклональных антител (табл. 1). Микроскопия и микрофотографирование выполнены с использованием микроскопа LeicaDM 1000 с комплектом оборудования для цифровой микрофотографии (Германия).

При гистологическом исследовании опухоль построена из веретеновидных и полиморфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, формирующих разнонаправленные пучковые структуры (рис. 2а). В опухоли часты фигуры митозов, в том числе атипичных (рис. 2б). Обширные очаги некрозов, встречаются крупные клетки с уродливыми гиперхромными ядрами (рис. 2в).

В ткани опухоли есть участки стенки крупной вены, на большем протяжении инфильтрированной вышеописанными атипичными клетками. Данный факт может свидетельствовать о том, что опухоль берет свое начало из стенки надпочечниковой вены, что подтверждено при МРТ-исследовании. Также опухоль инвазирует ткань надпочечника, окружающую клетчатку. Местами имеется прорастание опухоли в просветы мелких кровеносных сосудов.



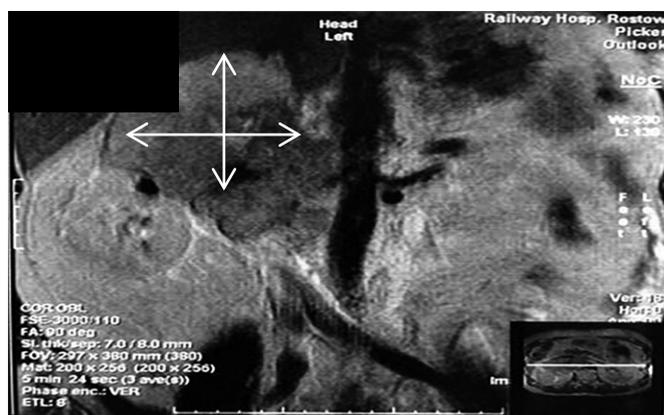
a



б



в



г

Рисунок 1. Магнитно-резонансные изображения лейомиосаркомы правого надпочечника, на снимках изображено четко очерченное неоднородное образование над правой почкой (указано стрелками): T1-взвешенные изображения в коронарном срезе (а) и сагиттальном срезе (б, в, г).

Таблица 1. Иммуногистохимическое исследование препарата

Название антитела	Производитель (фирма)	Клон	Происхождение антитела	Разведение
Ki-67	Cell Marque, США	SP6	Rabbit monoclonal	1:100
S-100	DAKO, Дания	FLEX	Rabbit polyclonal	rtu
Виментин	Cell Marque, США	V9	Mouse monoclonal	rtu
CD117	Cell Marque, США	c-kit (YR145)	Rabbit monoclonal	rtu
CD34	Cell Marque, США	QEnd/10	Mouse monoclonal	rtu
SMA	Cell Marque, США	HNF35	Mouse monoclonal	1:100

С целью дифференциальной диагностики с опухолями фиброгистиоцитарного и нейрогенного происхождения и оценки характера роста было проведено иммуногистохимическое исследование.

Иммунофенотип опухоли характеризуется: отсутствием экспрессии виментина в большей части опухолевых клеток; яркой мембранно-цитоплазматической

экспрессией специализированного гладкомышечного актина (рис. 3а); S-100 протеин — реакция негативная в клетках опухоли (рис. 3б); индекс пролиферации Ki-67 около 70% (рис. 3в); CD34 — яркая экспрессия в стенках многочисленных кровеносных сосудов в ткани опухоли, мембранно-цитоплазматическая экспрессия в части опухолевых клеток, что может косвенно указывать

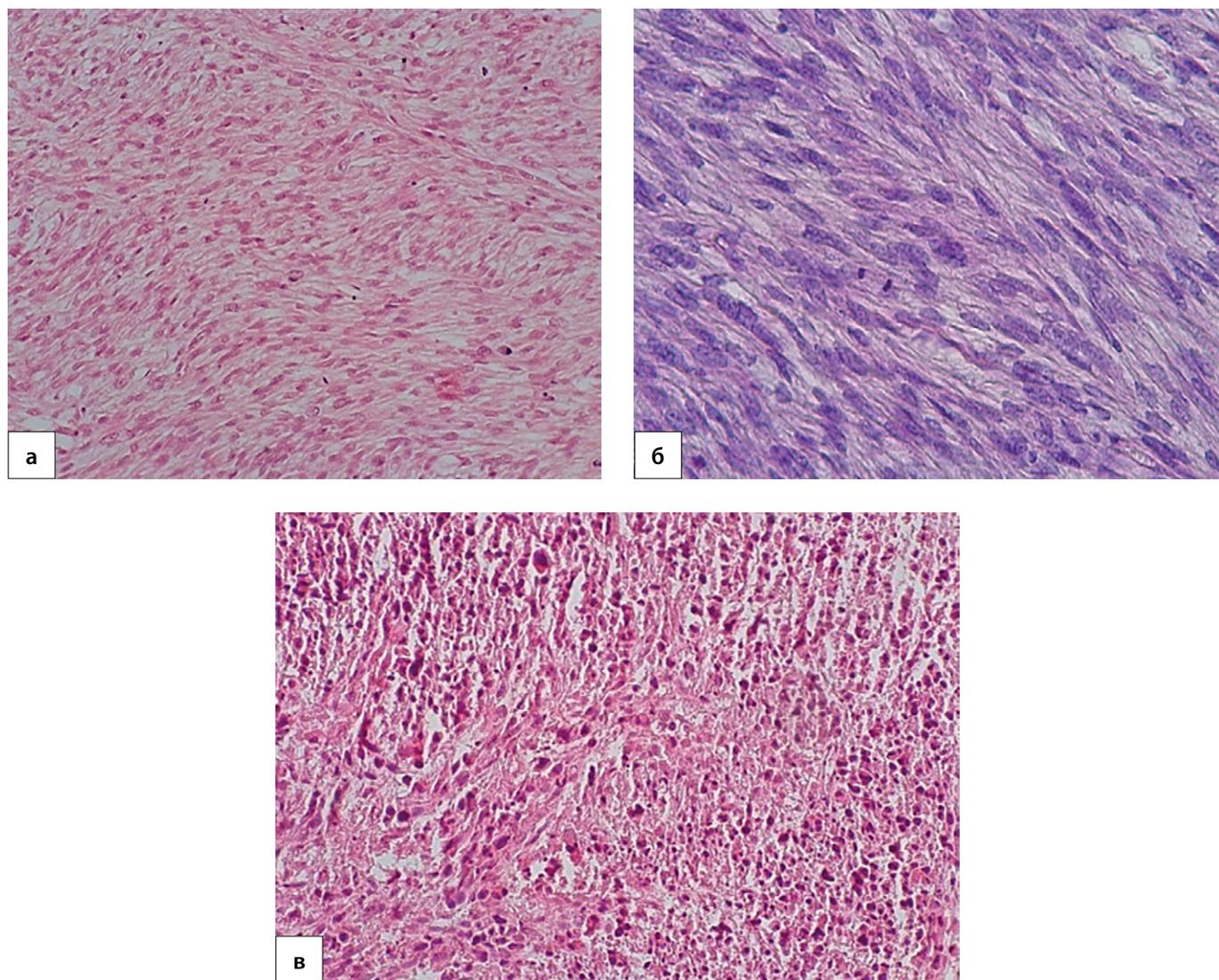


Рисунок 2. Лейомиосаркома правого надпочечника: а — веретеновидные клетки с эозинофильной цитоплазмой, формирующие разнонаправленные пучковые структуры (увеличение $\times 200$, окрашивание — гематоксилин-эозин); б — фигуры митозов, в том числе атипичных (увеличение $\times 400$, окрашивание — PAS-реакция); в — очаги некрозов, крупные клетки с уродливыми гиперхромными ядрами (увеличение $\times 200$, окрашивание — гематоксилин-эозин).

на происхождение опухоли из сосудистой стенки (рис. 3г); CD117 — дискретная ядерная экспрессия в клетках опухоли, что указывает на нарушение транскрипции белка (рис. 3д).

Таким образом, морфоиммунофенотип опухоли (G3/G3) свидетельствует о лейомиосаркоме надпочечника высокой степени злокачественности. Гистологический диагноз: высокодифференцированная лейомиосаркома с очагами некроза. Большая часть ткани надпочечника атрофирована, местами отмечается аденоматозная гиперплазия пучкового слоя коры с образованием узелков. Обширное кровоизлияние в корковое и мозговое вещество надпочечника.

Через 6 мес после проведенного оперативного вмешательства пациент умер.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лейомиосаркома надпочечников — одна из самых редких разновидностей злокачественных опухолей. Мировая литература имеет данные о 45 случаях лейомиосаркомы надпочечников [3, 37, 38, 40]. Приведенное нами клиническое наблюдение еще раз

показывает, что лейомиосаркома надпочечников диагностируется на поздних стадиях заболевания. Причиной поздней диагностики являются: высокий темп роста опухоли; появление клинических симптомов, связанных не с биологическими особенностями опухоли, а с ее воздействием на окружающие органы; отсутствие биомаркеров; недостаточный опыт диагностики и лечения этой патологии у врачей. Дискутабельными остаются и вопросы о тактике послеоперационного ведения пациентов с лейомиосаркомой надпочечников. К сожалению, общий прогноз для пациентов с данной патологией остается плохим, что связано с агрессивным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшой накопленный опыт лечения данной патологии пока не позволяет выявить предикторы заболевания, сформировать алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, повысить выживаемость пациентов. Для решения этих задач требуется кооперация хирургов, онкологов, морфологов, генетиков во всем мире.

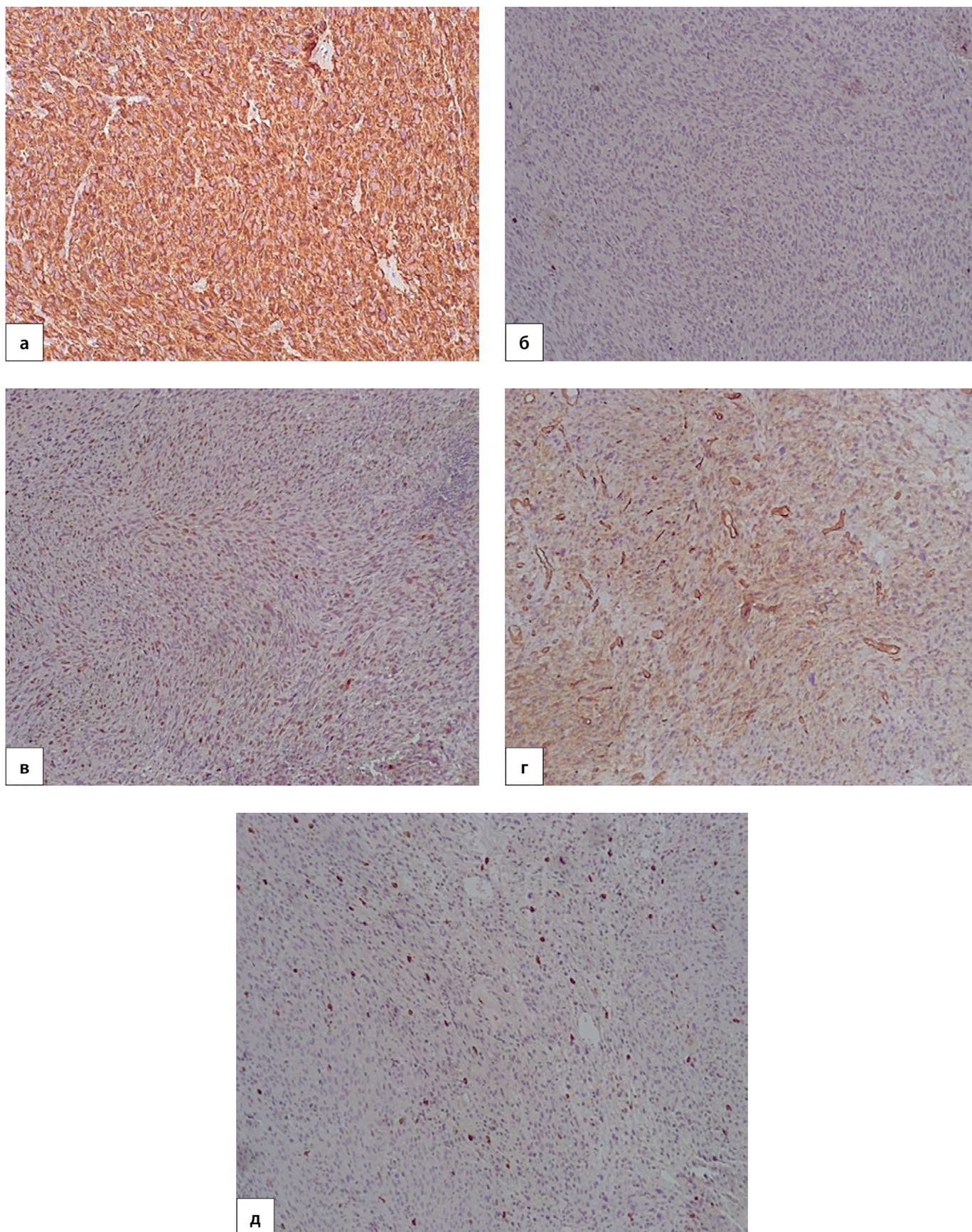


Рисунок 3. Лейомиосаркома правого надпочечника: а — яркая мембранно-цитоплазматическая экспрессия специализированного гладкомышечного актина (увеличение $\times 200$, иммуногистохимия (ИГХ) с антителом к SMA); б — реакция негативная в клетках опухоли (увеличение $\times 200$, ИГХ с антителом к протеину S-100); в — индекс пролиферации 70% (увеличение $\times 200$, Ki-67); г — яркая экспрессия в стенках многочисленных кровеносных сосудов в ткани опухоли, мембранно-цитоплазматическая экспрессия в части опухолевых клеток (увеличение $\times 200$, ИГХ с антителом к CD-34); д — дискретная ядерная экспрессия в клетках опухоли (увеличение $\times 200$, ИГХ с антителом к CD-117).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в подготовке статьи, а также 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.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Choi Sh, Liu K. Adrenal leiomyosarcoma and its angiographic features: a clinical case. *J Surg Oncol.* 1981;16(2):145-148. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.2930160205>
- Fletcher CDM. *WHO classification of soft tissue and bone tumors.* Lyon: IARC Press; 2013.
- Etten B, van Ijken MG, Mooi WJ, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma. *Sarcoma.* 2001;5(2):95-99. doi: <https://doi.org/10.1155/S1357714X01000184>
- Sakellariu M, Dellaportas D, Grapsa E., et al. Primary adrenal leiomyosarcoma: a case report. *Mol Wedge Oncol.* 2020;12(4):317-320. doi: <https://doi.org/10.3892/mco.2020.1987>
- Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):323-335. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.235>
- Matsui Y, Fujikawa K, Oka H, et al. Adrenal leiomyosarcoma spreading into the right atrium. *Int J Urol.* 2002;9(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00413.x>
- Nerli RB, Ghagane S, Dixit NS, et al. Adrenal leiomyosarcoma in a young adult male. *Int Cancer Conf J.* 2020;9(1):14-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s13691-019-00387-1>
- Li J, Liang P, Zhang D, et al. Primary carcinosarcoma of the liver: imaging features and clinical findings in six cases and a review of the literature. *Cancer Imaging.* 2018;18(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0141-0>
- Lack EE, Graham KV, Azumi N., et al. Primary adrenal leiomyosarcoma. Case report with immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(9):899-905. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199109000-00011>
- Gong X, Yu Y, Zhan W. Ultrasonographic data of 1385 adrenal masses: a retrospective study of 1319 benign and 66 malignant masses. *J Ultrasound Med.* 2019;38(9):2249-2257. doi: <https://doi.org/10.1002/jum.14471>
- Wong S, Von Oppell WO, Scott-Coombs D. Cold feet from adrenal leiomyosarcoma. *JR Soc Med.* 2005;98(9):418-420. doi: <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.9.418>
- Ozturk H. The defeat of the vena cava leiomyosarcoma of the adrenal glands. *Rare tumors.* 2014;6(2):5275. doi: <https://doi.org/10.4081/rt.2014.5275>
- Zetler PJ, Filipenko YD, Bilby JH, Schmidt N. Primary adrenal leiomyosarcoma in a man with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Further evidence of an increase in the number of smooth muscle tumors associated with Epstein-Barr infection in AIDS. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(12):1164-1167.
- Linos D, Kiriakopoulos AC, Tsakayannis DE, Theodoridou M, Chrousos G. Laparoscopic excision of bilateral primary adrenal leiomyosarcoma in a 14-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Surgery.* 2004;136(5):1098-1100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.07.007>
- Candanedo-Gonzalez FA, Vela Chavez T, Serbulo-Vasquez A. Pleomorphic adrenal leiomyosarcoma with giant osteoclast-like cells. *Endocr Pathol.* 2005;16(1):75-81. doi: <https://doi.org/10.1385/ep.16:1:075>
- Quildrian S, Califano I, Carrizo F, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma treated with laparoscopic adrenalectomy. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(9):472-473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.05.008>
- Tomasich FD, Luz Mde A, Kato M, et al. [Primary adrenal leiomyosarcoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(9):1510-1514. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000900017>
- Karaosmanoglu AD, Gee MS. Sonographic data of adrenal leiomyosarcoma. *J Ultrasound Med.* 2010;29(9):1369-1373. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.9.1369>
- Kanthan R, Senger JL, Kanthan S. Three unusual adrenal incidentalomas: a 13-year review of surgical pathology. *World of J Surg Oncol.* 2012;10:64. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-64>
- Shao IH, Li VK, Chen TD, Chan YJ. Leiomyosarcoma of the adrenal vein. *Chang Gung Med J.* 2012;35(5):428-431. doi: <https://doi.org/10.4103/2319-4170.105475>
- Chen F, Lee V. *Retroperitoneal leiomyosarcoma.* In: Luo CH, editor. *Retroperitoneal tumors: clinical management.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2018. P. 163-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.10.002>
- Surov A, Kehler J, Vinke A, et al. Muscle metastases: comparison of characteristics of various primary tumors. *Cancer imaging.* 2014;14:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-21>
- Goto J, Otsuka F, Kodera R, et al. A Rare Tumor in the Adrenal Region: Neuron-specific Enolase (NSE)-Producing Leiomyosarcoma in an Elderly Hypertensive Patient. *Endocr J.* 2008;55(1):175-181. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-020>
- Hamada S, Ito K, Tobe M., et al. Bilateral adrenal LMS is treated with several topical treatments. *Int J Clin Oncol.* 2009;14(4):356-360. doi: <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0844-5>
- Taniguchi A, Ujike T, Fujita K, et al. A case of adrenal leiomyosarcoma. *Hinyokika Kiyo.* 2017;63(11):465-469. doi: https://doi.org/10.14989/ActaUroJap_63_11_465
- Van Laarkhoven HV, Vinken M, Moose R, et al. Diagnostic obstacle for an elderly man with bone pain: how 18F-FDG-PET led to the diagnosis of adrenal leiomyosarcoma. *Anticancer Res.* 2009;29(2):469-472
- Lee S, Tanawit GD, Lopez RA, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma with tissue eosinophilic infiltration. *Korean J Pathol.* 2014;48(6):423-425. doi: [10.4132/KoreanJPathol.2014.48.6.423](https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2014.48.6.423)
- Gulpinar MT, Yildirim A, Gukluer B, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma: a clinical case with immunohistochemistry and literature review. *Case Rep Urol.* 2014;2014:489630. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/489630>
- Doppalapudi SK, Shah T, Fitzhugh VA, Bargman V. Primary adrenal leiomyosarcoma with dilatation of the inferior vena cava in a 70-year-old man. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3). doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227670>
- Alam MM, Nasser MF, Islam MF, Rahman MA. Primary adrenal leiomyosarcoma in an adult woman. *Mymensingh Med J.* 2014;23(2):380-383.
- Van TS, Okal IT, Salem RR, et al. Leiomyosarcoma of the adrenal vein: a new approach to surgical resection. *World of J Surg Oncol.* 2007;5:109 doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-109>
- Deshmuk SD, Babanagare SV, Anand M, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma: a clinical case with immunohistochemical study and literature review. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(1):114-116. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.110394>
- Wei J, Song A, Tao J, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma: case description and literature review. *Int J Surg Pathol.* 2014;22(8):722-726. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896914526777>
- Onishi T, Yanagihara Y, Kikugawa T, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma with lymph node metastases: a case report. *World of J Surg Oncol.* 2016;14(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0936-z>
- Li ChV, Tsang YuM, Liu KL. Primary adrenal leiomyosarcoma. *Abdominal imaging.* 2006;31(1):123-124. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-005-0343-3>
- Mohanty SK, Balani JP, Parwani AV. Pleomorphic adrenal leiomyosarcoma: case and literature review. *Urology.* 2007;70(3):591. e5-7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.029>

37. Mencoboni M, Bergallo M, Truini M, Varaldo M. Primary adrenal leiomyosarcoma: case and literature review. *Clin Med Oncol*. 2008;2:353-356. doi: <https://doi.org/10.4137/cmo.s627>
38. Bhalla A, Sandhu F, Sieber S. Primary adrenal leiomyosarcoma: case report and literature review. *Conn Med*. 2014;78(7):403-407
39. Mulani SR, Stoner P, Schlachterman A, et al. First Reported Case of Endoscopic Ultrasound-Guided Core Biopsy Yielding Diagnosis of Primary Adrenal Leiomyosarcoma. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018;2018:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8196051>
40. Tambu TP, Lew LK, Raju GK. Leiomyosarcoma of the adrenal glands: a clinical case and a review of the literature. *Pathology*. 2003;35(1):47-49
41. Nagaraj V, Mustafa M, Amin E, et al. Primary Adrenal Leiomyosarcoma in an Arab Male: A Rare Case Report with Immunohistochemistry Study. *Case Rep Surg*. 2015;2015:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/702541>
42. Kato T, Kato T, Sakamoto S, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma with thrombosis of the inferior vena cava. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(3):189-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10147-004-0383-7>
43. Nanpo I, Kuramoto T, Mori T, et al. Primary adrenal LMS: case report. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2009;100(6):640-645. doi: <https://doi.org/10.5980/jpnjurol.100.640>
44. Hisaoka M, Wei-Qi S, Jiang V, et al. Specific but variable expression of h-caldesmon in leiomyosarcomas: immunohistochemical reevaluation of a new myogenic marker. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001;9(4):302-308. doi: <https://doi.org/10.1097/00129039-200112000-00003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бликян Карина Михайловна**, к.м.н. [**Karina M. Blikyan**, MD, PhD]; адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 [Address: 29 Nahichevansky av., Rostov-on-Don, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5889-7138>; elibrary SPIN: 9918-5979; e-mail: blikjankarina@mail.ru

Лукьянов Станислав Викторович, к.м.н., доцент [**Stanislav V. Lukyanov**, MD, PhD, assistant professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>; elibrary SPIN: 4181-8431; e-mail: svluk@rambler.ru

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., доцент [**Sergey S. Todorov**, MD, PhD, assistant professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>; Scopus author ID: 7005217473; elibrary SPIN: 4404-3176;
e-mail: sertodorov@gmail.com

Дерибас Виктория Юрьевна, ассистент [**Viktoriya Y. Deribas**, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4541-6707>;
Scopus author ID: 57217475386; elibrary SPIN: 8700-5205; e-mail: derbasv@gmail.com

Лукьянов Никита Станиславович [**Nikita S. Lukyanov**]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4691-417X>;
e-mail: lukrus61@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 22.06.2021. Одобрена к публикации: 16.09.2021.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лукьянов С.В., Бликян К.М., Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Лукьянов Н.С. Первичная лейомиосаркома надпочечника: клинический случай и обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 36-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12711>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lukyanov SV, Blikyan KM, Todorov SS, Deribas VY, Lukyanov NS. Primary adrenal leiomyosarcoma: clinical case and literature review. *Endocrine surgery*. 2021;15(1):36-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12711>

