

Клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у больных с образованиями надпочечников

Татьяна Романовна Чжен^{1✉}, Татьяна Петровна Киселева²

^{1,2} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия.

✉ doctortrtr@mail.ru

Аннотация

Введение. Выбор тактики для пациентов с образованиями надпочечников (ОН) с функционально автономной секрецией кортизола (ФАСК) остается спорным. **Цель исследования** – определить наиболее значимые клинические проявления ФАСК у неоперированных пациентов с ОН. **Материалы и методы.** В исследование включены 30 неоперированных пациентов с ОН в возрасте 67,0 [59,25–71,00] лет, длительностью заболевания 92,0 [46,75–112,00] мес. **Результаты.** Определены пороговые значения уровня утреннего кортизола крови для прогнозирования клинических проявлений ФАСК: для ожирения $\geq 300,7$ нмоль/л, ($p = 0,02$), СД2 $\geq 508,0$ нмоль/л, ($p < 0,001$), дислипидемии $\geq 450,0$ нмоль/л, ($p = 0,02$). Определены прирост размера ОН: за 36 мес. – на 0,146 см, за 60 мес. – на 0,169 см, ее положительная заметная прямая взаимосвязь с размером ОН исходным. **Обсуждение.** Согласно литературным данным, ФАСК диагностируется у 30–50 % пациентов с ОН. Наши данные сопоставимы с научными источниками: АГ наблюдалась у 86,7 % ($n = 26$) пациентов, ожирение – 73,3 % ($n = 22$), СД2 – 36,7 % ($n = 11$), дислипидемия – 60 % ($n = 17$), остеопороз – 43,3 % ($n = 13$). **Заключение.** У неоперированных амбулаторных пациентов с ОН ожирение, СД2, дислипидемия являются наиболее значимыми клиническими проявлениями ФАСК. У пациентов старше 60 лет при доброкачественном КТ-фенотипе образований надпочечников контролируемых клинических проявлениях ФАСК тактикой лечения является наблюдение.

Ключевые слова: функционально автономная секреция кортизола, образование надпочечников, СД2, ожирение, дислипидемия

Для цитирования: Чжен Т.Р., Киселева Т.П. Клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у больных с образованиями надпочечников. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):13–21. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-13-21>

© Чжен Т.Р., Киселева Т.П., 2023

© Chzhen T.R., Kiseleva T.P., 2023

Clinical manifestations of functionally autonomous cortisol secretion in patients with adrenal masses

Tatyana R. Chzhen^{1✉}, Tatyana P. Kiseleva²

^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital N40, Ekaterinburg, Russia

✉ doctortrtr@mail.ru

Abstract

Introduction The choice of tactics for patients with adrenal masses (AM) with functionally autonomous cortisol secretion (FASC) remains controversial. **The aim of the study** was to determine the most significant clinical manifestations of FASC in unoperated AM patients. **Materials and methods** Thirty unoperated AM patients aged 67.0 [59.25 to 71.0] years with a disease duration of 92.0 [46.75 to 112.0] months were included in the study. **Results** We defined thresholds for morning blood cortisol levels to predict clinical manifestations of FASC: for obesity ≥ 300.7 nmol/L, ($p = 0.02$), DM2 ≥ 508.0 nmol/L, ($p < 0.001$), dyslipidemia ≥ 450.0 nmol/L, ($p = 0.02$). Increases in AM size were determined: at 36 months – by 0.146 cm, at 60 months – by 0.169 cm, its positive marked direct correlation with the initial AM size. **Discussion** According to the literature, FASC is diagnosed in 30–50 % of patients with AM. Our data are comparable with scientific sources: AH was observed in 86.7% ($n = 26$) of patients, obesity – 73.3 % ($n = 22$), T2DM – 36.7 % ($n = 11$), dyslipidemia – 60 % ($n = 17$), osteoporosis – 43.3 % ($n = 13$). **Conclusion** In unoperated outpatients with AM, obesity, DM2, and dyslipidemia are the most significant clinical manifestations of FASC. In patients over 60 years of age with a benign CT-phenotype of adrenal masses and controlled clinical manifestations of FASC, the treatment tactic is observation.

Keywords: functionally autonomous cortisol secretion, adrenal formation, DM2, obesity, dyslipidemia

For citation:

Chzhen TR, Kiseleva TP. Clinical manifestations of functionally autonomous cortisol secretion in patients with adrenal masses. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):13–211. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-13-21>

ВВЕДЕНИЕ

Образования надпочечников (ОН), выявленные при визуализирующем обследовании не связанных с патологией надпочечников случайно, называют инциденталомы. Термин «инциденталома» был введен в 1982 году Geelhoed & Druy [1]. Инциденталомы могут оказаться как гормонально-неактивными (около 80 %), так и гормонально-активными, исходить из различных зон надпочечника, иметь доброкачественную или злокачественную природу. В связи с широким внедрением в амбулаторную клиническую практику компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения распространенность различных ОН близка к наблюдаемой при вскрытии [2–8]. За последние два десятилетия заболеваемость ОН увеличилась в 10 раз, причем большинство из них диагностируется у пожилых людей. В одном крупном исследовании при проведении КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости 1 376 пациентам чаще выявляли левостороннюю локализацию аденом, кроме случаев, когда размер образований составлял ≥ 3 см [9]. Доказано, что у больных с ОН нарушены процессы стероидогенеза, имеется повышенная секреция кортикостероидов и их предшественников. Клинически явный гиперкортицизм при ОН встречается редко, однако ФАСК диагностируется

у 30–50 % пациентов. Как известно, она связана с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и метаболическими изменениями [10]. После постановки диагноза определяется дальнейшая тактика ведения пациента: наблюдение или оперативное вмешательство. Если при клинически явной гормональной активности предпочтительным методом лечения является операция, то при ФАСК выбрать метод лечения сложнее. Показаниями к операции в этом случае являются: молодой возраст, отрицательное влияние ФАСК на существующие у пациента артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД2), остеопороз, дислипидемия, ожирение. У пациентов пожилого возраста при отсутствии клинических проявлений заболеваний, связанных с ФАСК, вполне обоснованной тактикой лечения является наблюдение. Трудности практического подхода врачей амбулаторного звена в отношении пациентов с ОН с наличием ФАСК, число которых постоянно растёт, обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель исследования – определить наиболее значимые клинические проявления функционально автономной секреции кортизола у неоперированных пациентов с образованиями надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе хирургиче-

ского отделения Городской клинической больницы № 40 (Екатеринбург) с 2017 г. по 2021 г. и одобрено этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18.05.2018). Ретроспективно изучены карты амбулаторного наблюдения 30 неоперированных пациентов с ОН, наблюдающихся в поликлинике многопрофильной больницы г. Екатеринбурга. Всем пациентам проводили анкетирование, антропометрию, биохимическое исследование крови, КТ надпочечников, фиброгастроуденоскопию (ФГДС).

Методы исследования включали определение следующих надпочечниковых гормонов: утренний кортизол плазмы крови, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) на иммунохимическом анализаторе Access2 (Beckman Coulter, США) методом иммуноферментного анализа (ИФА), утренний альдостерон плазмы крови на анализаторе Cobas (Roche, Швейцария) методом ИФА, экскрецию метанефринов (МН), норметанефринов (НМ) в суточной моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Сбор мочи для исследования экскреции катехоламинов

проводили с консервантом, начиная со второй порции мочи в первый день и заканчивая первой утренней порцией следующего дня.

В исследование включены пациенты независимо от пола, старше 18 лет, у которых по данным обследования случайно выявлены ОН при выполнении КТ брюшной полости (компьютерный томограф Toshiba Aquilion 32) по причинам, не связанным с патологией надпочечников.

Критерии исключения: пациенты с манифестным синдромом и болезнью Кушинга; высоким уровнем свободных МН и НМ в суточной моче; высоким уровнем альдостерона, АГ и необъяснимой гипокалиемией; высоким уровнем половых гормонов и 17-ОН прогестерона в сыворотке крови и ОН, выявленных при их визуализации в рамках обследования злокачественных опухолей вне надпочечниковой локализации.

В исследование было включено 30 пациентов, в возрасте 67,0 [59,25–71,00] лет, со средним размером ОН – (2,03±0,73) см, ИМТ – 92,0 [29,84–32,45] кг/м², длительностью заболевания с момента выявления 92,0 [46,75–112,00] мес. (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика неоперированных пациентов с ОН

Показатели	M±SD / Me	95 % ДИ / Q ₁ –Q ₃	n	Min	Max
Возраст, полных лет	67,0	59,25–71,00	30	30,00	78,00
ИМТ, кг/м ²	31,23	29,84–32,45	30	16,73	57,78
Длительность заболевания, мес.	92,0	46,75–12,00	30	20,00	121,00
Размер ОН исходный, M±SD, см	2,03±0,73	1,76–2,31	30	0,90	4,10

При этом основную категорию составили пациенты старше 60 лет (66,7 %, n = 20), из них с ОН размером до 3 см – 28 пациентов (93,3 %). Локализация в левом надпочечнике составила 40 % (n = 12), в правом – 30 % (n = 9), обоих надпочечни-

ков – 30 % (n = 30 %). Длительность заболевания с момента выявления ОН составила более 60 мес. у 20 пациентов (66,7 %). Преобладали женщины – 83,3 % (n = 25), ожирение наблюдалось у 73,3 % (n = 22) пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Общая категориальная характеристика неоперированных пациентов с ОН

Показатели	Категории	Количество пациентов	
		абс.	%
Длительность заболевания с момента выявления	до 36 мес.	4	13,3
	37–60 мес.	6	20,0
	61–120 мес.	17	56,7
	более 120 мес.	3	10,0
Возрастные категории	до 50 лет	5	16,7
	51–60 лет	5	16,7
	61–70 лет	11	36,7
	более 70 лет	9	30,0
Пол	женщины	25	83,3
	мужчины	5	16,7
Размер ОН	до 2 см	13	43,3
	2–3 см	15	50,0
	3–4 см	1	3,3
	более 4 см	1	3,3
Локализация ОН	правый надпочечник	9	30,0
	левый надпочечник	12	40,0
	оба надпочечника	9	30,0

Показатели	Категории	Количество пациентов	
		абс.	%
Ожирение	норма	4	13,3
	избыток массы тела	4	13,3
	ожирение I степени	16	53,3
	ожирение II степени	3	10,0
	ожирение III степени	3	10,0

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Для сравнительного анализа двух групп по количественному показателю использован U-критерий Манна – Уитни, сравнение трех и более групп – Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – Данна с поправкой Холма. Прогностическая модель разработана с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности было выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Направление и теснота корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона

r_{xy} (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента корреляции Спирмена r_s (при распределении показателей, отличном от нормального). Для прогнозирования определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 30 пациентов с ОН без явной клинической картины гиперкортицизма. Значимых отклонений от нормы уровней электролитов, кальция и надпочечниковых гормонов не выявлено (табл. 3, табл. 4).

Таблица 3

Уровень кальция общего, электролитов и надпочечниковых гормонов у пациентов с ОН

Показатели	M±SD	95% ДИ	n	Min	Max
Na, ммоль/л	141,16±3,42	139,51–142,81	19	136,40	151,00
K, ммоль/л	4,33±0,23	4,22–4,44	19	3,93	4,71
Cl, ммоль/л	106,83±5,02	104,25–109,41	17	97,00	114,00
Ca общий, ммоль/л	2,32±0,12	2,21–2,43	7	2,18	2,50
МН общие в суточной моче, мкг/сут	167,19±103,31	112,14–222,24	16	3,45	411,00
НМ общие в суточной моче, мкг/сут	181,6±130,15	81,56–281,64	9	5,20	397,00
НМ свободные в суточной моче, мкг/сут	101,08±112,15	77,38–279,53	4	26,70	265,00
Альдостерон крови, пг/мл	114,33±66,94	71,80–156,86	12	23,50	273,70

Таблица 4

Уровень кальция ионизированного и надпочечниковых гормонов у пациентов с ОН

Показатели	Me	Q_1 – Q_3	n	Min	Max
Ca ионизированный, ммоль/л	1,25	1,19–1,29	9	1,14	1,99
МН свободные в суточной моче, мкг/сут.	26,14	17,00–60,47	10	16,00	235,00
Утренний кортизол крови, ммоль/л	450,02	86,38–600,00	30	62,06	1409,60
Кортизол в суточной моче, мкг/сут.	45,82	32,94–77,97	7	12,72	365,00

У пациентов с ФАСК ожирение наблюдалось в 73,3 % случаев ($n = 22$), СД2 – у каждого третьего (36,7 %, $n = 11$), АГ – у 86,7 % ($n = 26$), дислипидемия – у 60 % ($n = 17$), остеопороз – практически у каждого второго (43,3 %, $n = 13$).

Для диагностики злокачественного потенциала ОН определяли фенотип образований по показателям КТ: средний размер и КТ-плотность в НФ составили $2,03 \pm 0,73$ (1,76–2,31) см и $0,23 \pm 11,51$ HU, что соответствует доброкачественному фенотипу (табл. 4).

Таблица 4

КТ-фенотип опухолей надпочечников с ФАСК

Показатели	M±SD	КТ-фенотип
Размер опухоли надпочечников, см	$2,03 \pm 0,73$	Доброкачественный
КТ-плотность в НФ, HU	$0,23 \pm 11,51$	

Немаловажное значение при оценке потенциала злокачественности ОН имеет прирост размера образований. Под амбулаторным наблюдением находились 27 пациентов с длительностью заболевания более 36 месяцев и 3 пациента с длительностью заболевания менее 36 месяцев. Для оценки прироста размера ОН были проведены измерения в момент выявления (исходный), через 36 месяцев и через 60 месяцев. Исходный размер ОН составил

2,1 [1,6–2,3] см, размер ОН через 36 месяцев – 2,1 [1,6–2,4] см, а размер ОН через 60 месяцев – 2,50 [1,85–2,60] см, при этом прирост размера ОН за 36 месяцев составил 0,0 [0,0–0,1] см, за 60 месяцев – 0,3 [0,2–0,4] см.

При оценке связи прироста размера ОН за 36 месяцев и за 60 месяцев с исходным размером ОН была установлена положительная заметная теснота связи по шкале Чеддока (табл. 6).

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи исходного размера ОН и прироста размера ОН

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Размер ОН исходный – прирост размера ОН за 36 мес.	0,667	Заметная	<0,001
Размер ОН исходный – прирост размера ОН за 60 мес.	0,601	Заметная	<0,001

Наблюдаемая зависимость прироста размера ОН за 36 месяцев от исходного размера ОН описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{прирост размера ОН за 36 мес.}} = 0,146 \times X_{\text{исходный размер ОН}} - 0,203.$$

При увеличении исходного размера ОН на 1 см следует ожидать увеличение прироста размера ОН за 36 мес. на 0,146 см. Полученная модель объясняет 52,4 % наблюдаемой дисперсии прироста размера ОН за 36 месяцев.

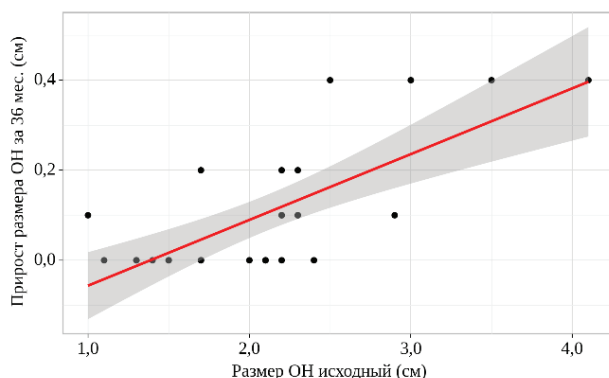


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость прироста размера ОН за 36 месяцев от исходного размера

Наблюдаемая зависимость прироста размера ОН за 60 месяцев от исходного размера описывается

уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{прирост размера ОН за 60 мес.}} = 0,169 \times X_{\text{исходный размер ОН}} - 0,002.$$

Таким образом, при увеличении исходного размера ОН на 1 см следует ожидать увеличение прироста размера ОН за 60 месяцев на 0,169 см. Полученная модель объясняет 39,9 % наблюдаемой дисперсии прироста размера ОН за 60 месяцев.

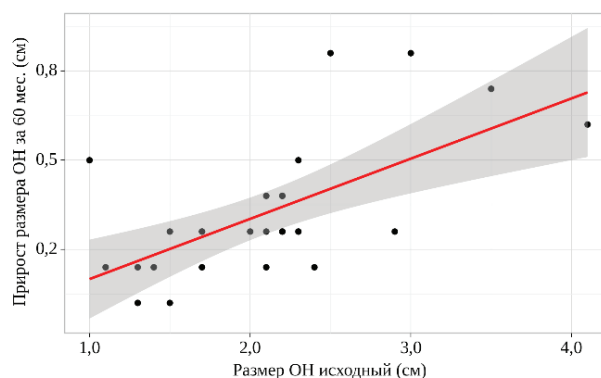


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость прироста размера ОН за 60 месяцев от исходного размера

При этом корреляционный анализ размера и прироста размера ОН с утренним кортизолом крови и КТ-плотностью в НФ показал отсутствие взаимосвязи, результаты были статистически незначимы (табл. 7).

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи размера и прироста размера ОН с утренним кортизолом крови и КТ-плотностью в НФ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Исходный размер ОН – утренний кортизол крови (r_s)	0,115	Слабая	0,546
Размер ОН через 36 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,081	Нет связи	0,687
Размер ОН через 60 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,071	Нет связи	0,725
Исходный размер ОН – КТ-плотность в НФ (r_{xy})	-0,003	Нет связи	0,989
Размер ОН через 36 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,074	Нет связи	0,713
Размер ОН через 60 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,089	Нет связи	0,658
Прирост размера ОН за 36 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,193	Слабая	0,336

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / r_s	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Прирост размера ОН за 60 мес. – КТ-плотность в НФ (r_s)	-0,077	Нет связи	0,701
Прирост размера ОН за 36 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,148	Слабая	0,460
Прирост размера ОН за 60 мес. – утренний кортизол крови (r_s)	-0,187	Слабая	0,351

Сравнительный анализ клинических проявлений ФАСК у неоперированных пациентов с ОН показал, что уровень утреннего кортизола крови в группе «наличие ожирения» составил 482,00 [385,00–638,95] нмоль/л, «наличие СД2» – 619,30 [554,00–652,37] нмоль/л, «наличие дислипидемии» – 504,00 [412,50–

638,95] нмоль/л и был значимо выше по сравнению с группой «отсутствие ожирения», – 265,80 [213,50–405,82] нмоль/л, «отсутствие СД2» – 380,0 [250,0–462,1] нмоль/л и «отсутствие дислипидемии» – 334,60 [237,50–443,32] нмоль/л, ($p = 0,020$, $p < 0,001$, $p = 0,020$ соответственно) (табл. 8).

Таблица 8

Клинические проявления ФАСК у пациентов с ОН

Показатели	Категории	Утренний кортизол крови, нмоль/л			p
		Me	Q_1-Q_3	n	
Ожирение	Отсутствие ожирения	265,80	213,50–405,82	8	0,020
	Наличие ожирения	481,10	385,00–638,95	22	
СД2	Отсутствие СД2	380,00	250,00–462,10	19	<0,001
	Наличие СД2	619,30	554,00–652,37	11	
АГ	Отсутствие АГ	325,00	203,01–420,82	4	0,135
	Наличие АГ	462,10	317,65–614,47	26	
Дислипидемия	Отсутствие дислипидемии	334,60	237,50–443,32	12	0,020
	Наличие дислипидемии	504,00	412,50–638,95	18	
Остеопороз	Отсутствие остеопороза	380,00	250,00–508,00	17	0,082
	Наличие остеопороза	488,00	430,00–619,30	13	

Для определения вероятности наличия ожирения, СД2 и дислипидемии от уровня утреннего кортизола крови был применен метод ROC-анализа.

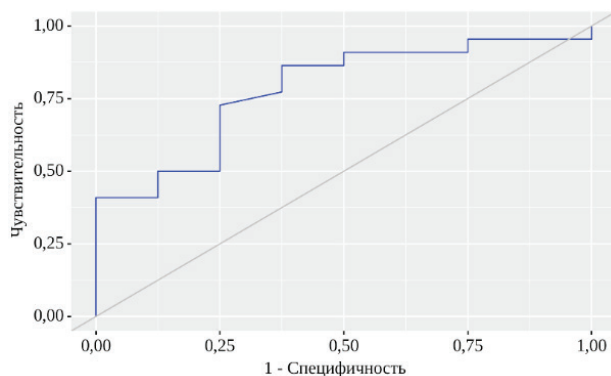


Рис. 3. ROC-кривая вероятности наличия ожирения от утреннего кортизола крови

него кортизола $\geq 300,7$ нмоль/л. (AUC составила $(0,781 \pm 0,087)$ с 95 % ДИ: $0,610-0,952$), ($p = 0,02$). Чувствительность и специфичность модели составили 86,4 % и 62,5 % соответственно.

СД2 прогнозируется при уровне утреннего кортизола $\geq 508,0$ нмоль/л (AUC составила $(0,873 \pm 0,075)$ с 95 % ДИ: $0,727-1,000$), ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 81,8 % и 89,5 % соответственно.

Точку cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена (рис. 3, 4, 5).

Ожирение прогнозируется при уровне утрен-

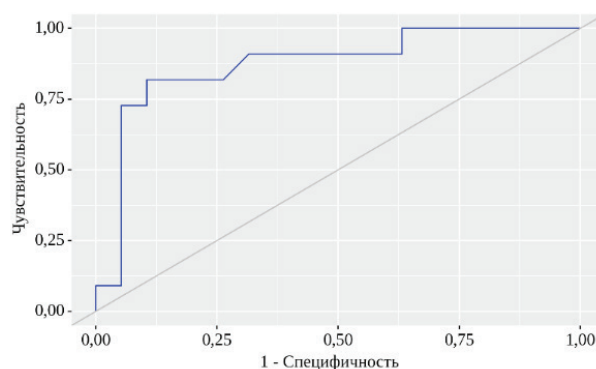


Рис. 4. ROC-кривая вероятности наличия СД2 от утреннего кортизола крови

Дислипидемия прогнозируется при уровне утреннего кортизола $\geq 450,0$ нмоль/л (AUC составила $(0,755 \pm 0,088)$ с 95 % ДИ: $0,582-0,928$), ($p = 0,02$). Чувствительность и специфичность модели составили 72,2 % и 75,0 % соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с неспецифическим и широким спектром клинических проявлений гиперкортицизма у пациентов с ОН, особенно с лабораторными по-

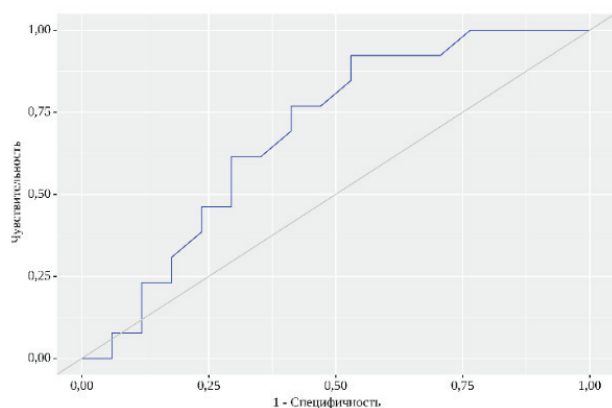


Рис. 5. ROC-кривая вероятности наличия дислипидемии от утреннего кортизола крови

казателями незначительно выше «нормального», диагностика ФАСК является сложной задачей. У пациентов с ФАСК чаще наблюдается АГ [10], резистентность к инсулину [11], СД2 [12], ожирение [13], метаболический синдром [14] и повышенная смертность [15, 16]. На сегодняшний день существует большое количество рекомендаций по лечению случайно обнаруженных образований надпочечников [17–19]. Однако часть вопросов остаются открытыми. В частности, ведение пациентов с ОН с ФАСК [20, 21]. В нашем исследовании 73,3 % ($n = 22$) пациентов с ОН страдали ожирением, 36,7 % ($n = 11$) – СД2, 86,7 % ($n = 26$) – АГ, 60,0 % ($n = 18$) – дислипидемией, 43,3 % ($n = 13$) – остеопорозом. Надо отметить, что многие возрастные сопутствующие заболевания, приписываемые ФАСК (ожирение, СД2, АГ, остеопороз, дислипидемия), сами по себе являются причинами физиологического гиперкортицизма, следовательно, приписывание клинических признаков ФАСК могут побудить к хирургическому вмешательству, что является неоправданным.

Доказано, что кортизол приводит к дифференцировке адипоцитов, синтезу триглицеридов, к инсулинорезистентности и ожирению [22]. Ряд исследований [23] показали повышенную распространенность дислипидемии, компенсаторной гиперинсулинемии, нарушению толерантности к глюкозе и СД2 у пациентов с ОН [24]. В недавнем ретроспективном исследовании 242 пациентов с ОН, наблюдаемых в среднем в течение 7 лет, риск развития СД2 в группе с ОН был значительно выше по сравнению с контрольной группой без ОН [25]. В нашем исследовании установлено, что уровень утреннего кортизола крови в группе «наличие ожирения» составлял 482,00 [385,00–638,95] нмоль/л, в группе «наличие СД2» – 619,30 [554,00–652,37] нмоль/л и в группе «наличие дислипидемии» – 504,00 [412,50–638,95] нмоль/л, был значимо выше по сравнению с группой «отсутствие ожирения» – 265,80 [213,50–405,82] нмоль/л, «отсутствие СД2» – 380,0 [250,0–462,1] нмоль/л и «отсутствие дислипидемии» – 334,60 [237,50–443,32]

нмоль/л. Необходимо лечение сопутствующих заболеваний (АГ, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, ожирение, остеопороз) у пациентов с ФАСК, что, вероятно, окажет гораздо большее влияние на предотвращение развития кардиометаболических нарушений и смертности.

Для оценки КТ-фенотипа ОН предложены следующие варианты. Доброкачественный КТ-фенотип (ОН до 4 см, КТ-плотность в НФ менее 10–15 НУ), не требующий 3-фазного КТ, неопределенный КТ-фенотип (ОН высокой КТ-плотности в НФ до 4 см или ОН низкой КТ-плотности в НФ более 4 см), злокачественный КТ-фенотип (ОН более 4 см высокой КТ-плотностью в НФ). Долгое время при ОН для формирования показаний к оперативному вмешательству использовали два параметра: размер и прирост размера, что привело к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях размером более 4 см и недооценке злокачественного потенциала образований менее 4 см. Признано, что большую диагностическую значимость имеют плотность образований и коэффициент вымывания контрастного вещества. При доброкачественном фенотипе тактика лечения – наблюдение [17, 18]. В нашем исследовании ОН имели доброкачественный КТ-фенотип: в 93,3 % ($n = 28$) размером ОН до 3 см с низкой КТ-плотностью в НФ.

Все же при оценке потенциала злокачественности ОН необходимо учитывать прирост размера образований. Хирургическое лечение показано при увеличении размеров ОН за 3–6 месяцев наблюдения на 20 % (или более 5 мм). Практика показывает, что при гормонально-неактивных ОН в 5–30 % случаев наблюдается увеличение в размерах [26]. В нашем исследовании прирост размера ОН составил 0,0 [0,0–0,1] см за 36 мес. и 0,3 [0,2–0,4] см за 60 месяцев. При этом прирост размера ОН имеет положительную заметную прямую тесноту связи с исходным размером ОН. Если исходный размер ОН больше на 1 см, следует ожидать прироста размера ОН за 36 месяцев на 0,146 см, за 60 месяцев – на 0,169 см.

Выбор хирургического или консервативного лечения ФАСК остается спорным [27, 28]. Ряд авторов считают, что хирургическое вмешательство должно быть выполнено у всех пациентов с подтвержденной ФАСК [29]. Другие рассматривают адреналэктомию, как возможный терапевтический вариант у пациентов не старше 60 лет с неконтролируемыми АГ, СД2 или с прогрессирующим остеопорозом [30]. Как правило, клинические проявления при ФАСК нарастают довольно медленно, иногда даже в течение нескольких лет [31].

В нашем исследовании участвовало 20 пациентов (66,7 %) старше 60 лет с длительностью заболевания более 60 месяцев (66,7 %, $n = 20$), что значительно затрудняет своевременную диагностику этих заболеваний, без которой прогрессирование гиперкортицизма неизбежно приводит к инвали-

дизирующим осложнениям [32, 33]. Все это необходимо учитывать, подбирая индивидуальный план лечения, принимая во внимание личные предпочтения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФАСК усугубляет течение АГ, СД2, дислипидемии, остеопороза, ожирения. Наиболее значимыми клиническими проявлениями ФАСК у пациентов с

ОН являются ожирение, СД2, дислипидемия. Диагностическими признаками остаются исследование глюкокортикоидного профиля и определение КТ-фенотипа ОН. Контроль клинических проявлений ФАСК у неоперированных амбулаторных пациентов, особенно у лиц старше 60 лет с ОН и доброкачественным КТ-фенотипом обосновывает тактику лечения, – наблюдение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery*. 1982;92(5):866–874.
2. Davenport E, Nam LPP, Wilson M et al. Adrenal incidentalomas: management in British district general hospitals. *Postgrad Med J*. 2014;90(1065):365–369. <http://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132386>.
3. Maher DJ, Williams E, Grodski S et al. Adrenal incidentaloma follow-up is influenced by patient, radiologic, and medical provider factors: a review of 804 cases. *Surgery*. 2018;164(6):1360–1365. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2018.07.011>.
4. Taya M, Paroder V, Bellin E, Haramati LB. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6245–6255. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06202-y>.
5. 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. <http://doi.org/10.1007/BF03344099>.
6. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1163–1168. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>.
7. Hammarstedt L, Muth A, Wängberg B et al. Adrenal lesion frequency: a prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1149–1156. <http://doi.org/10.3109/02841851.2010.516016>.
8. Davenport C, Liew A, Doherty B et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011;40(1):80–83. <http://doi.org/10.1007/s12020-011-9445-6>.
9. Hao M, Lopez D, Luque-Fernandez MA et al. The lateralizing asymmetry of adrenal adenomas. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):374–385. <http://doi.org/10.1210/js.2018-00034>.
10. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):149–152. <http://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.005>.
11. Park J, De Luca A, Dutton H et al. Cardiovascular outcomes in autonomous cortisol secretion and nonfunctioning adrenal adenoma: a systematic review. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):996–1008. <http://doi.org/10.1210/js.2019-00090>.
12. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):396–405. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70211-0](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70211-0).
13. Petramala L, Cavallaro G, Galassi M et al. Clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism due to adrenal incidentaloma: Results from a single center. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(1):69–75. <http://doi.org/10.1007/s40292-017-0182-7>.
14. Becker J, Woloszyn J, Bold R, Campbell MJ. The adrenal incidentaloma: an opportunity to improve patient care. *J Gen Intern Med*. 2018;33(3):256–257. <http://doi.org/10.1007/s11606-017-4240-6>.
15. 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. <http://doi.org/10.7326/M18-3630>.
16. Taya M, Paroder V, Bellin E et al. The relationship between adrenal incidentalomas and mortality risk. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6245–6255. <http://doi.org/10.1007/s00330-019-06202-y>.
17. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(4):31–42. <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>.
18. 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. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0467>.
19. Lee JM, Kim MK, Ko SH et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):200–218. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.200>.
20. Papierska L, Ćwikła J, Rąbiejewski M et al. Adrenal (131)I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolism. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2453–2460. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0452-6>.
21. Wang D, Ji Zh-G, Li H-Zh et al. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark*. 2018;21(2):367–372. <https://doi.org/10.3233/CBM-170531>.
22. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O et al. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients

- with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):719–725. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0566>.
23. Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):827–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3527>.
24. Scaroni C, Zilio M, Foti M et al. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: from molecular basis to clinical management. *Endocr Rev*. 2017;38(3):189–219. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1105>.
25. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A et al. “Nonfunctional” adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):533–542. <https://doi.org/10.7326/M16-0547>.
26. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. с соавт. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника». *Эндокринная хирургия*. 2021;15(1):4–26. <https://doi.org/10.14341/serg12712>.
- Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA et al. Draft of the clinical practice guidelines “Adrenal incidentaloma”. *Endocrine Surgery*. 2021;15(1):4–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/serg12712>.
27. Ivović M, Marina LV, Šojat AS et al. Approach to the patient with subclinical Cushing’s syndrome. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5584–5590. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200813134328>.
28. He X, Peter PR, Auchus RJ. Approach to the patient with an incidental adrenal mass. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1047–1063. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.009>.
29. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to intervene for subclinical Cushing’s syndrome. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):747–758. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.011>.
30. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A et al. Management and medical therapy of mild hypercortisolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11521. <https://doi.org/10.3390/ijms222111521>.
31. Pizzorno L, Pizzorno J. Subclinical hypercortisolism: an important, unrecognized dysfunction. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):8–15.
32. Costa DS, Conceição FL, Leite NC et al. Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetic patients from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1032–1038. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.006>.
33. Miller BS, Auchus RJ. Evaluation and treatment of patients with hypercortisolism: a review. *JAMA Surg*. 2020;155(12):1152–1159. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3280>.

Сведения об авторах

Т.Р. Чжен

– ассистент кафедры, doctortrtr@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0417-8941>

Т.П. Киселева

– доктор медицинских наук, профессор,
kistapet@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>

Information about the authors

T.R. Chzhen

– Department Assistant, doctortrtr@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0417-8941>

T.P. Kiseleva

– Doctor of Science (Medicine), Professor,
kistapet@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 18.05.2018)

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Ural State Medical University (№ 5 from 18.05.2018).

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 27.09.2022;
одобрена после рецензирования 19.12.2022;
принята к публикации 02.05.2023.

The article was submitted 27.09.2022; approved
after reviewing 19.12.2022; accepted for publication
02.05.2023.