

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

На правах рукописи

Саблин Илья Владимирович

**СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ.
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К
ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Л. М. Краснов

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Случайно выявленные новообразования надпочечников и методы их дифференциальной диагностики (обзор литературы).....	14
Глава 2. Общая характеристика материалов и методов исследования.....	45
Глава 3. Сопутствующие заболевания у больных со случайно выявленными новообразованиями надпочечников.....	55
Глава 4. Лучевые методы в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников.....	75
Глава 5. Лабораторные и морфологические методы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников.....	105
5.1. Лабораторные методы.....	105
5.2. Определение стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии	110
5.3. Гистологический и иммуногистохимический методы исследования.....	121
Заключение.....	137
Выводы.....	152
Практические рекомендации.....	155
Перечень условных сокращений.....	157

Список используемой литературы.....	159
-------------------------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

На протяжении последних четырех десятилетий в хирургической эндокринологии все большее внимание привлекают случайно выявленные образования надпочечников. Такой интерес хирургов связан, прежде всего, с тем, что широкое внедрение в практику современных визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ и МРТ), проводимых в процессе диспансеризации или по поводу разных заболеваний, не связанных с патологией надпочечников, привело к массовому выявлению таких новообразований [Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A. et al., 2020; Щетинин В. В. и соавт., 2002]. В 1982 году в литературе появился термин «инциденталома», подчеркивающий, что новообразование выявлено случайно (incidental — случайный) [Geelhoed G.W., Druy E.M., 1982]. С улучшением разрешающей способности рентгенологических методов клиницисты столкнулись с незнакомой до этого проблемой ранней диагностики бессимптомных новообразований надпочечников. Некоторые исследователи в настоящее время пишут об «эпидемии» опухолей надпочечников [Майстренко Н. А. и соавт, 2001].

Случайно выявленные образования надпочечников различаются по морфологическому строению. Они могут быть как злокачественными, так и доброкачественными, секретировать гормоны и их предшественники, или не иметь никакой гормональной активности [Kebebew E., 2021]. В сложившейся ситуации перед эндокринологами и хирургами остро встает вопрос о рациональном обследовании и выборе тактики ведения таких больных (наблюдение или хирургическое лечение). Между тем, вопрос о показаниях к хирургическому лечению до настоящего времени решается неоднозначно. Оперативному лечению, подлежат, прежде всего, пациенты с выявленными гормонально-активными новообразованиями. К ним относятся феохромоцитомы, альдостеромы, автономно функционирующие опухоли коркового слоя, продуцирующие кортизол. Реже встречаются андростеромы и кортикоэстромы.

Легко определяются показания к хирургическому лечению при наличии несомненных клинических и лабораторных признаков гормонально-активной опухоли. Но, к сожалению, так бывает далеко не всегда. Образования надпочечников, которые были выявлены случайно, как правило, не имеют явных клинических признаков повышенной продукции гормонов [Morelli V., Palmieri S., 2019]. Требуются целенаправленные лабораторные исследования для подтверждения их гормональной активности. По данным разных авторов, опухоли надпочечников со скрытой гормональной активностью диагностируются в 7-12% [Favia G., 2000; Ветшев П. С., 2005; Katabami T., 2005]. Между тем, своевременно не диагностированные эндокринные нарушения, обусловленные новообразованиями надпочечников, неминуемо ведут к необратимым изменениям в различных органах и тканях. К ним относятся расстройства водно-электролитного и жирового обменов, серьезные нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы. Выявление гормональной активности опухоли - одно из прямых показаний к хирургическому лечению независимо от ее размеров [Кваченюк А. Н., 2004].

Другая проблема – это диагностика злокачественных новообразований надпочечников до операции. Удельный вес аденокортикального рака среди случайно выявленных образований надпочечников составляет 2,4-4,5% [Ioachimescu A. G., Remer E. M., Hamrahian A. H., 2015]. Предлагаются различные критерии для постановки диагноза злокачественной опухоли. Некоторые авторы ориентируются на размер новообразования при выборе показаний к хирургическому вмешательству, причем этот критерий варьирует от 2 до 7 см [Каменева О. С., 2009]. Определенным прогрессом в диагностике аденокортикального рака явилось совершенствование лучевых методов исследования и, прежде всего, КТ с болюсным введением контрастного вещества. Исследование нативной плотности образования, плотности в артериальную, венозную и отсроченную фазы позволило улучшить дифференциальную диагностику опухолей надпочечников до операции. С помощью лучевых методов

исследования возможно предположить морфологическую структуру опухоли с точностью от 75 до 99% [McCarthy C.J., McDermott S., Blake M.A., 2016].

Методика пункционной биопсии с целью верификации опухоли до операции в настоящее время подробно разработана. Однако, в связи с недостаточной информативностью и возможными осложнениями применяется редко [Александров Ю. К. и соавт., 2015] и только после биохимического исключения катехоламин-продуцирующих опухолей [Bancos I., Tamhane S., Shah M. et al., 2016]. Она используется, как правило, для подтверждения наличия метастазов в надпочечниках и диагностики их туберкулезного поражения [Борисов А. Е. и соавт., 2002] только в том случае, если ожидаемый результат исследования, способен изменить тактику ведения пациента.

Определенные надежды в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований коркового слоя возлагаются на исследование профиля стероидов [Kerkhofs T.M. et al., 2015].

Неуверенность в точности диагноза привела к увеличению количества оперативных вмешательств. Так, число адреналэктомий в США с 1980 по 2000 год увеличилось в два раза. Аналогичная ситуация отмечена и в России, где с каждым годом растет количество операций на надпочечниках. Повсеместно увеличивается и число необоснованных вмешательств [Dinnes J., Bancos I., Ferrante di Ruffano L. et al., 2016].

После удаления новообразования надпочечника проблема окончательного диагноза далеко не всегда решается просто. Нередко возникают трудности в морфологической диагностике. Исследование с помощью световой микроскопии не всегда позволяет поставить правильный диагноз. В таких случаях необходимо применение дополнительных методик, включающих гистохимические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и даже молекулярно-генетические исследования [Мишнев О.Д., 2005].

Все вышеуказанное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оптимизировать лечебно-диагностическую тактику при случайно выявленных новообразованиях надпочечников и выявить новые критерии диагностики, позволяющие достоверно дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли.

Задачи исследования

- 1 - Провести анализ имеющихся методик обследования пациентов при случайно выявленных новообразованиях надпочечников.
- 2 - Выявить значимые различия в клинических проявлениях заболеваний надпочечников при определенных сопутствующих патологиях.
- 3 - Определить преимущества и недостатки различных лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.
- 4 - Определить ценностную значимость стероидного профиля мочи, определяемого методом ГХМС, по сравнению с другими лабораторными методами дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников.
- 5 - Сформулировать новые критерии в дифференциальной диагностике образований надпочечников при использовании метода ИГХ.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнение клинической картины криза артериальной гипертензии у пациентов с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы с адреналовым кризом при феохромоцитоме.

Показано, что выявляемый по данным световой микроскопии феномен «тёмноклеточности» (базофилии цитоплазмы опухолевых клеток) не встречается при аденокортикальном раке.

На основании данных современных иммуногистохимических реакций Ki67, p53, p21, vimentin, AE1/AE3, melan A, beta-catenin, CyD1, CD34, inhibin по стандартизованному протоколу исследования изучен потенциал злокачественности доброкачественных новообразований. В работе впервые обращено внимание на наличие феномена dot-like в цитоплазме клеток адренокортикального рака при ИГХ-исследовании с антителами к В-катенину, что позволяет с большей уверенностью поставить правильный диагноз.

Впервые была проведена комплексная оценка данных лучевых методов диагностики, определения потенциала злокачественности случайно выявленных образований с использованием определения стероидного профиля мочи с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии и результатов иммуногистохимических исследований у пациентов со случайно-выявленными новообразованиями надпочечников.

Впервые предложена и используется в практической деятельности клиники однопортовая ретроперитонеоскопическая адреналэктомия (патент RU 2614218 С1) для уточнения диагноза и источника метастазирования в дифференциальной диагностики адренокортикальной карциномы и метастазов опухолей других органов в надпочечник при новообразованиях небольшого размера (до 5 см).

Практическая значимость

Предложен алгоритм обследования пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, включающий использование метода компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного вещества с получением изображений в артериальную, венозную и отсроченную (через 10 минут) фазы и определение стероидного профиля мочи с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии.

Выявлены различия в клинической картине криза артериальной гипертензии при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у

больных с гормонально-неактивным новообразованием надпочечника от криза при гипертонической болезни и от адреналового криза при феохромоцитоме.

Предложены критерии динамического наблюдения пациентов с гормонально-неактивными новообразованиями — пациентам, имеющим опухоли минусовой нативной плотности небольшого размера при динамическом наблюдении нецелесообразно ежегодное проведение КТ с контрастным усилением. С целью контроля размера опухоли достаточно проведение МРТ без контрастирования.

Апробация диссертации

Основные этапы и результаты исследований были представлены на 2426 заседании хирургического общества Пирогова (г. Санкт-Петербург, 12 марта 2014 г.), VI Международном междисциплинарном научном форуме «Современные технологии в эндокринной хирургии. Морфологическая диагностика в эндокринологии: клинические потребности и современная реальность» (г. Санкт-Петербург, 24 мая 2014 г.), международной научно-практической конференции «Опухоли надпочечников: современные достижения в диагностике и лечении» (г. Санкт-Петербург, 6-7 июня 2014 г.), 22 (24) Российском симпозиуме с международным участием «Эндокринная хирургия 2003-2014» (г. Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2014 г.), 2439 заседании хирургического общества Пирогова (г. Санкт-Петербург, 26.11.2014 г.), VIII «Невском радиологическом форуме – 2015» (г. Санкт-Петербург, 10-12.04.2015 г.), XXV Российском симпозиуме с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (г. Самара, 1-3 октября 2015 г.), 5th International Adrenal Cancer Symposium (University of Michigan Palmer Commons, U.S.A., Michigan, 14-15 October 2015), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра» (г. Москва, 2-5 марта 2016 г.), 4-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (г. Санкт-Петербург, 19 апреля 2016 г.), V Всероссийском межрегиональном конгрессе

«Балтийский медицинский форум» (г. Санкт-Петербург, 14-15 июня 2016 г.), Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения-2017» (г. Санкт-Петербург, 14-15 апреля 2017 г.), Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения», (г. Санкт-Петербург, 13-14 апреля 2018 г.), IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 22-25 сентября 2021 г.), 7th ENEA VIRTUAL Workshop Cushing's Disease (Croatia, Dubrovnik, 10-11 December 2021).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты клинических исследований используются при обучении слушателей - хирургов и эндокринологов, клинических ординаторов и студентов старших курсов. Разработанные в результате исследования методы используются в диагностических алгоритмах обследования и лечения больных с новообразованиями надпочечников в отделении эндокринной хирургии клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в том числе: в рецензируемых научных изданиях из перечня, утвержденного Минобрнауки РФ - «2» публикации; в изданиях, индексируемых в наукометрических базах данных Web of Science и Scopus - «1» публикация. Получен 1 патент на изобретение. Других публикаций по теме диссертации 8.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно обоснованы цель, задачи и схемы исследования, определены группы исследования, осуществлен набор клинического материала, проведена систематизация полученных результатов. Автором сформирована база данных и выполнена статистическая обработка полученных материалов. Автор принимал участие в хирургических вмешательствах, выполнял написание

научных статей по полученным результатам исследования. Автором сформулированы основные положения, выводы и рекомендации.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 333 источника, из них отечественных – 103, зарубежных - 230. Работа содержит 16 таблиц и иллюстрирована 29 рисунками.

Основные научные результаты

1. Больные аденокортикальным раком, которые не имеют клинических признаков избыточной секреции стероидных гормонов, могут иметь повышенную продукцию предшественников стероидов вследствие ингибирования ферментов стероидогенеза, но выявить такое увеличение содержания этих предшественников в плазме крови является очень трудной задачей. Кроме того, секреция этих веществ опухолями может быть не постоянной или не выраженной. Более надежным методом в отношении определения конечных и промежуточных стойких продуктов метаболизма стероидных гормонов является определение их концентрации в суточной моче, то есть изучение стероидного профиля мочи [Velikanova L. I., Shafigullina Z. R., Lisitsin A. A. et al., 2016, с. 331] (личный вклад составляет не менее 20%).

2. Определение стероидного профиля мочи в качестве единственного инструмента в первичной диагностике аденокортикального рака имеет невысокую чувствительность по сравнению с лучевыми методами диагностики. [Щербаков И. Е., Черников Р. А., Русаков В. Ф., Федоров Е. А. и др., 2020, с. 11] (личный вклад составляет не менее 40%).

3. Интерпретация стероидного профиля мочи достаточно сложна и доступна лишь специалистам с чрезвычайно высокой квалификацией, что затрудняет распространение и широкое применение этого метода обследования в

клинической практике. Вместе с тем определение СПМ в перспективе (после дополнительного изучения) может быть использовано как вспомогательный метод диагностики, в ряде случаев определяющий лечебную тактику у пациентов, перенесших адреналэктомию по поводу АКР [Щербаков И. Е., Черников Р. А., Русаков В. Ф., Федоров Е. А. и др., 2020, с. 11] (личный вклад составляет не менее 40%).

4. Клиническая картина криза артериальной гипертензии при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных со случайно выявленными новообразованиями надпочечников отличается от симпатoadреналового криза при феохромоцитоме и гипертонического криза, что, однако, не исключает необходимости проведения дальнейшего обследования для установления окончательного диагноза [Саблин И. В., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Русаков В. Ф., 2018, с. 52] (личный вклад составляет не менее 80%).

5. Наличие преобладающего жира в образовании надпочечника патогномонично для миелолипомы. Данная особенность является характерным признаком миелолипомы, отличающим ее от адренокортикальной аденомы, поэтому выполнение МРТ брюшной полости, по сравнению с УЗИ, более эффективно в дифференциальной диагностике этих новообразований. Благодаря различию интенсивности T1 и T2 сигналов МРТ демонстрирует специфичную для миелолипомы картину жировой опухоли [Федоров Е. А., Саблин И. В., 2014, с.82] (личный вклад составляет не менее 80%).

6. Получен патент на изобретение «способ выполнения задней забрюшинной адреналэктомии» [Федотов Ю. Н., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Саблин И. В., Малюгов Ю. Н. и др., 2017] (личный вклад составляет не менее 20%).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного вещества с получением изображений в артериальную, венозную и отсроченную (через 10 минут) фазы в совокупности с определением стероидного

профиля мочи с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии может быть использовано в качестве высоко-информативного метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гормонально-неактивных новообразований надпочечников.

2. По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, по характерному топографическому расположению опухоли (у сосудов почки) и денситометрическим характеристикам в разные фазы исследования возможно предположить феохромоцитому. Случайно выявленные феохромоцитомы, не обладающие гормональной активностью, по своим денситометрическим характеристикам не отличаются от функционально-активных.

3. Клиническая картина криза артериальной гипертензии при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных с гормонально-неактивным новообразованием надпочечника существенно отличается от адреналового криза при феохромоцитоме.

4. Иммуногистохимическое исследование при дифференциальной диагностике адренокортикального рака и аденомы коры надпочечника является обязательным дополнением к традиционному методу световой микроскопии.

Глава 1

Случайно выявленные новообразования надпочечников и методы их дифференциальной диагностики (обзор литературы)

В течение последних четырех десятилетий интерес хирургов и эндокринологов к проблеме новообразований надпочечников постепенно растёт. По мнению многих современных авторов [Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A. et al., 2020; Park G. E., Cho Y. Y., Hong Y. S. et al. 2015; Papierska L. et al. 2013; Солдатова Т. В., 2011; Яхин М.М., 2003; Щетинин В.В., Колпинский Г.И., Зотов Е.А., 2003; Makino S., Oda S., Saka T. et al. 2001; Montero F., Terrolo M., Arnaldi G. et al., 2000] это обусловлено как распространённостью этих заболеваний, так и разнообразием клинических симптомов и синдромов, которыми они проявляются. В последнее время в литературе, посвященной эндокринологии и хирургии, стало появляться всё больше работ, раскрывающих эту проблему. В связи с распространённостью ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и других лучевых методов диагностики, отмечается резкое увеличение выявления так называемых «инциденталом» (от англ. «incidental»- случайный) различных органов. Термин «инциденталома надпочечника» является собирательным, и включает в себя разнообразную по морфологическим признакам группу опухолей, случайно обнаруженных при помощи лучевых методов исследования, проводимых по поводу заболеваний других органов или систем или при профилактических обследованиях [Kim J., Вае К.Н., Choi Y.К. et al., 2013]. Эти образования могут быть как гормонально-неактивными, так и синтезировать различные гормоны, их предшественники и метаболиты, могут быть злокачественными и доброкачественными, иметь четкую принадлежность к какой-либо зоне надпочечника, или не иметь специфической органной принадлежности [Fassnacht M., Arlt W., Bancos I. et al., 2016]. Аденома, адренокортикальный рак, гемангиома, гематома, гиперплазия, киста, лимфома, лимфангиома, метастаз, миелолипома, нейробластома, феохромоцитома,

шваннома - вот различные варианты большинства новообразований надпочечников, которые чаще всего встречаются в клинической практике.

С увеличением возраста обследуемых пациентов частота выявления СВОН возрастает [Dinnes J., Bancos I., Ferrante di Ruffano L. et al., 2016]. По представленным результатам различных исследований, у пациентов моложе 30 лет инциденталомы надпочечников встречаются менее чем в 1%, однако у пациентов в возрасте старше 70 лет частота обнаружения данной патологии доходит до 7% [Young W.F., 2007; Mansmann G. et al., 2004; Kloos R.T. et al., 1995].

Вероятность того, что инциденталомой окажется гормонально-неактивной аденомой составляет около 80% [Park G. E., Cho Y. Y., Hong Y. S. et al., 2015; Oh J. Y., 2013]. Функционально-активные доброкачественные образования надпочечников (аденомы и феохромоцитомы) встречаются не более чем в 10% [Zeiger M.A., Siegelman S.S., Hamrahan A.H., 2011]. Одновременное появление функционально-активной аденомы и феохромоцитомы в одном надпочечнике достаточно редко [Cho Y. Y., Suh S., Joung J. Y. et al., 2013; Michalopoulos N., Pazaitou-Panayiotou K., Boudina M., 2013]. В структуре случайно обнаруженных опухолей адренокортикальный рак и метастатические поражения составляют 2-3%. Оставшиеся 6-7% от общего числа инциденталом надпочечников занимают ганглионевромы, миелолипомы, доброкачественные кисты, липомы, фибромы, нейрофибромы и другие [Oh J. Y., 2013; Zeiger M.A., Siegelman S.S., Hamrahan A.H., 2011].

У пациентов с известными злокачественными новообразованиями других органов при проведении КТ частота обнаружения инциденталом надпочечников увеличивается до 9-13%, а количество метастазов составляет 26-36% от их числа [Korivi B.R., Elsayes K.M., 2013; Sahdev A. et al., 2010; Bovio S. et al., 2006; Oliver T.W. et al., 1984]. По другим данным, у больных, имеющих онкологическое заболевание в анамнезе, инциденталомой оказывается злокачественной опухолью примерно в 30%, и даже (по данным отдельных докладов) в 50%, в то время как у

пациентов не имевших рака инциденталомы редко бывает злокачественной [Sundin A., 2012].

Одной из важнейших задач современных диагностических исследований является своевременная идентификация инциденталомы, что подразумевает под собой дифференциальную диагностику гормонально-активных и не активных опухолей, доброкачественных новообразований, аденокортикального рака и метастазов, а также новообразований из соседних органов и тканей [Nieman L.K., 2010]. Поэтому все без исключения опухоли должны быть оценены как биохимически, так и рентгенологически [Panchani R., Goyal A., Varma T. et al., 2012].

Гормональная активность случайно-выявленных новообразований может проявляться гиперсекрецией кортизола, альдостерона, андрогенов, адреналина, норадреналина, их предшественников и метаболитов. У всех пациентов с выявленной инциденталомой надпочечника должна проводиться оценка гормональной активности с целью диагностики синдрома Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизма, феохромоцитомы и андростеромы [Aron D., Terzolo M., Sawood T.J., 2012]. При этом, как правило, речь идет о субклиническом гиперкортицизме, клинически нечетко проявляющемся первичном гиперальдостеронизме, нефункционирующей феохромоцитоме. Реже выявляются андростеромы без каких-либо явных признаков гиперандрогении.

Примерно в 5–20% всех выявленных инциденталом отмечается автономная, независимая от продукции АКТГ гипофизом, кортизол-продуцирующая аденокортикальная опухоль [Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В. и соавт., 2009]. Среди случайно выявленных новообразований коркового слоя доля инциденталом с автономной продукцией кортизола может достигать 25% [Краснов Л. М., 2005]. Такая автономная продукция кортизола наблюдается без каких-либо классических клинических симптомов эндогенного гиперкортицизма (синдрома Иценко-Кушинга [Cushing H., 1912, 1932]). Это состояние в литературе обозначается как субклинический синдром Кушинга или

пре-Кушинг синдром [Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B. et al., 2002]. На момент случайного обнаружения опухоли у некоторых пациентов могут выявляться ожирение, повышенное АД, сахарный диабет, которые не наводят на мысль о развивающемся синдроме Иценко-Кушинга [Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N. et al., 2006]. При этом развернутая картина эндогенного гиперкортизолизма в 1,5% случаев развивается в течение года, а у 25% больных – в течение 5 лет [Barzon L., Fallo F., Sonino N. et al., 2002; Libe R., Dall'Asta C., Barbetta L. et al., 2002].

В его диагностике используются определение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови, экскреции кортизола с суточной мочой. Низкое содержание АКТГ, повышенный уровень кортизола плазмы крови, экскреция кортизола с суточной мочой более 100 мкг/сут подтверждают диагноз. Однако эти показатели при субклиническом синдроме Кушинга могут быть и в норме. Особое внимание обращается на исследование суточного ритма секреции АКТГ и кортизола. Нарушение ритма секреции этих гормонов свидетельствует в пользу развивающегося эндогенного гиперкортизолизма. У здоровых людей содержание их в плазме крови наиболее высокое в утренние часы (в 6–8 ч), вечером (в 21–22 ч) секреция значительно снижается [Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., 2006]. Наиболее чувствительной оказалась методика определения содержания кортизола слюны [Fleseriu M., 2020; Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и соавт., 2011]. Ночное содержание кортизола в слюне >100 нг/дл является признаком заболевания. Для подтверждения диагноза также используется тест с 1 мг дексаметазона. Дексаметазон - синтетический глюкокортикоид, подавляющий продукцию кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ). Прием 1 мг дексаметазона вечером у здоровых людей ведет к выраженному снижению продукции кортизола утром. Для больных с автономно функционирующей опухолью надпочечника характерно снижение содержания кортизола сыворотки $>5,0$ мкг/дл (100-140 нмоль/л) (или, по мнению других авторов, предлагающих более жесткие критерии, $>1,8$ мкг/дл (50 нмоль/л) после

подавляющего теста с 1 мг дексаметазона [Fleseriu M., 2020; Aron D., Terzolo M., Sawood T.J., 2012].

При развернутой клинической картине гиперкортизолемии автономно функционирующая доброкачественная или злокачественная опухоль коркового слоя составляет около 18% всех причин синдрома Иценко-Кушинга. В литературе это состояние называется синдромом Иценко-Кушинга надпочечникового генеза [Майстренко Н. А., 2010; Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., 2011].

Наиболее частой причиной эндогенного гиперкортизолизма (60-70%) является АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза [Союстова Е.Л., Поварова О.Ю., Казанцева Е.Э., 2012; Майстренко Н. А., 2010]. Это состояние называется болезнью Иценко-Кушинга. Для нее характерны повышенная продукция АКТГ и кортизола [Литвицкий П.Ф., 2011]. Морфологические изменения надпочечников при этом характеризуются двусторонней диффузной гиперплазией коркового слоя с последующим развитием вторичных аденом. В таких редких случаях эндогенный гиперкортицизм может проявляться легкой формой заболевания и выявленная случайно аденома надпочечника является первой находкой, требующей проведения дальнейшего обследования.

Третья причина гиперкортизолемии - это эктопический АКТГ-синдром, обусловленный нейро-эндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ [Isidori A.M., Lenzi A., 2007; Baylin S.B., Mendelsohn G., 1980], реже КРГ. Причинно-следственная связь между наличием подобной опухоли и синдромом Иценко-Кушинга впервые была установлена в 1927 году у пациента с мелкоклеточной карциномой легких [Brown W. H., 1928]. Эктопическая гиперсекреция АКТГ представлена в 12–17 % случаев синдрома Кушинга [Rodrigues P., Castedo J.L., Damasceno M. et al., 2012.]. Это довольно редкое заболевание, встречающееся около 1 случая на миллион человек в год [Цветкова Е.В. и соавт., 2013]. Самыми распространенными источниками эктопического АКТГ-зависимого синдрома являются мелкоклеточный рак легких (27%), бронхиальный карциноид (21%), опухоли поджелудочной железы (16%) и

карциноид вилочковой железы (10%) [Beuschlein F., Hammer G.D., 2002]. Источниками могут быть и другие опухоли эктопической АКТГ-продукции: например, феохромоцитома (около 5% случаев), червеобразный отросток [Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В. и соавт., 2014]. Исходя из особенностей происхождения в процессе эмбриогенеза, локализация нейроэндокринных опухолей весьма вариабельна. Вследствие этого возникают трудности в их диагностике и классификации. По данным исследований, как правило, 2/3 встречающихся опухолей имеют локализацию в грудной клетке, шее, надпочечниках, и только 1/3 из них — локализуются в органах брюшной полости [Shias I., Torpy D.J., Pasak N. et al., 2005]. Морфологические изменения в надпочечниках развиваются очень быстро, но они крайне редко бывают первой, случайной находкой. Гиперкортицизм при АКТГ-эктопическом синдроме развивается на фоне очень высокой продукции АКТГ и кортизола и манифестирует чаще всего ярко и быстро, приводя к таким метаболическим изменениям, как гипокалиемия и метаболический алкалоз, которые, в свою очередь, также вносят вклад в клиническую картину заболевания [Цветкова Е.В. и соавт., 2013]. По мнению некоторых авторов [Isidori A.M., Lenzi A., 2007], длительность периода от момента манифестации гиперкортицизма до выявления локализации опухоли зависит от типа новообразования. Так, для пациентов с мелкоклеточной карциномой бронхов и опухолью островковой части поджелудочной железы данный промежуток времени составляет от 3 до 8 месяцев, в то время как в случае наличия у больного карциноида бронхов диагностика может занимать годы [Кузнецов Н. С., Марова Е. И., Латкина Н. В. и соавт., 2014].

Очень важной задачей при случайно выявленном новообразовании надпочечника является исключение хромоафинной опухоли (феохромоцитомы).

Феохромоцитома (син. надпочечниковая параганглиома, ФХЦ/ПГ) – нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромоафинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин

и дофамин), является частным случаем симпатической параганглиомы (ПГ). ПГ — это опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромоаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза. ПГ из парасимпатических ганглиев основания черепа и шеи, развивающиеся вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, являются в абсолютном большинстве случаев гормонально-неактивными [Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Имянитов Е. Н. И соавт., 2022]. Помимо секреции катехоламинов, в связи с нейроэндокринным происхождением опухоли, описаны также крайне редкие случаи эктопической гиперсекреции феохромоцитомами и других пептидных гормонов, например адренорекотропного гормона (АКТГ), соматостатина, нейропептида Y, метэнкефалина, а также вазоактивного интерстициального пептида (ВИП), кальцитонина [Реброва Д. В., Русаков В. Ф., Федоров Е. А. и соавт., 2021].

По данным разных авторов феохромоцитома выявляется более чем в 4% среди всех инциденталом [Park G. E., Cho Y. Y., Hong Y. S. et al., 2015; Юкина М. Ю., Трошина Е. А., 2014; Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al., 2012; Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В. и соавт., 2009]. С развитием современных методов диагностики частота выявления феохромоцитом, не обладающих функциональной активностью, увеличивается с каждым годом. В настоящее время считается, что клинически-непроявляющаяся феохромоцитома встречается в 80% всех обнаруживаемых хромоаффинных опухолей.

Популяционная частота заболевания длительное время считалась невысокой. Хотя в литературе и обращалось внимание на то, что в 30—70% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно [Farrugia F.A., Charalampopoulos A., 2019; Sutton M.G., Sheps S.G., Lie J.T., 1981], эти результаты исследований патологоанатомов не находили отклика у клиницистов. По одним данным частота выявления составляла 1 случай на 200 тыс. населения [Кушаковский М.С., 1983], по другим данным заболеваемость составляла от 1 [Калинин А.П., Казанцева И.А., Полякова Г.А., 1998] до 2-8 человек на миллион

населения в год [Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al., 2007]. Однако в настоящее время эти цифры вызывают сомнение. Современные исследования подтвердили, что распространенность феохромоцитом куда выше, чем об этом писалось ранее. Во-первых, установлено, что среди больных артериальной гипертензией (АГ) в 0,5-1% наблюдений причиной высокого артериального давления (АД) являются новообразования, исходящие из хромаффинной ткани [Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al., 2003; Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., 2005; Farrugia F.A., Charalampopoulos A., 2019]. Если учесть, что АГ выявляется примерно у 25% населения, то феохромоцитомы должна встречаться значительно чаще, чем указывалось ранее. Во-вторых, проведенные целенаправленные многоцентровые патологоанатомические исследования показали, что феохромоцитомы обнаруживались в 20—150 случаях (в среднем 50) на 100 тысяч аутопсий [Platts J.K., Drew P.J., Harvey J.N., 1995; McNeil A.R., Blok V.H., Koelmeyer T.D. et al., 2000]. Полученные данные изменили представление о редкой встречаемости этих новообразований.

Феохромоцитомы в 10% случаев могут давать отдаленные метастазы [Jandou I., Moataz A., Dakir M. et al., 2021].

Феохромоцитомы может быть как спорадической, так и выявляться в составе различных наследственных синдромов [Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., 2010]. По данным одних авторов, с различными наследственными заболеваниями она связана в 10% случаев, по данным других - более чем в 30% случаев [Itani M, Mhlanga J., 2019; Amar L., Servais A., Gimenez-Roqueplo A. P. et al., 2005]. К этим заболеваниям относятся синдром множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН 2А и МЭН 2Б), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL), нейрофиброматоз 1 типа и наследственные синдромы, характеризующиеся возникновением параганглиом, например, триада Карни [Казубская Т. П., Дудицкая Т. К., Трофимов Е.И. и соавт., 1996; Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Имянитов Е. Н. и соавт., 2022]. При наследственных формах более чем у 70%

больных выявляются двусторонние опухоли [Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А., 2002].

Множественная эндокринная неоплазия 2А типа (МЭН-2А, синдром Сиппла) - семейный синдром, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, включающий медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и гиперплазию или аденому околощитовидных желез [Белошицкий М.Е., Полякова Г.А., 2011]. Феохромоцитомы встречается в 50-70% МЭН-2А, обычно является двухсторонней (в 50-80%) и многоочаговой; развивается, как правило, в возрасте 20-40 лет и в отличие от спорадической феохромоцитомы никогда не бывает вненадпочечниковой и злокачественной [Carney J.A., 2005; Rodriguez J.M., Balsalobre M., Ponce J.L., 2008]. При этом наследственном синдроме феохромоцитомы могут долгое время клинически никак не проявляться и обнаруживаться как случайная находка. Первоначальная их диагностика на основании характерных симптомов отмечается лишь у 10-15% больных [Пинский С.Б., Белобородов В.А., 1999]. Первым этапом лечения МЭН-2А является удаление феохромоцитомы, вторым – операция по поводу медуллярного рака щитовидной железы.

Множественная эндокринная неоплазия 2Б типа характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, множественного нейроматоза слизистых, «марфаноидной» структуры тела, нарушениями функции кишечника. Паращитовидные железы поражаются редко [Пинский С.Б., Белобородов В.А., 1999]. Феохромоцитомы при этом наследственном синдроме характеризуется двусторонним поражением и клинически-проявляющейся гормональной активностью [Лиснянский И. Е., Гарькавцева Р. Ф., Залетаев Д. В., Кузьминов А. М., 1987].

Наиболее часто бессимптомные феохромоцитомы встречаются при болезни фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдроме). Болезнь характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и развитием различных опухолей и кист в центральной нервной системе и других внутренних органах. Частота

встречаемости заболевания 1:36000 новорожденных [Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Шклярков Е.Б., Григорьева Н.Н., 2008]. Наряду с феохромоцитомой (до 26%), при этом синдроме выявляются гемангиобластомы ЦНС (44-72%), ангиомы сетчатки (45-60%) и светлоклеточный рак почки (40-70%) [Walther M.M., Reiter R., Keiser H.R. et al., 1999]. Обнаруживаются также кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, поликистоз почек, опухоли внутреннего уха и другие. Такое разнообразие патологий объясняется различными вариантами мутаций на коротком плече 3-й хромосомы (3p25–26). Выделяют различные группы сочетаний опухолей при VHL-синдроме, при этом в ряде случаев феохромоцитома может быть единственным его проявлением [Neumann H. P., Wiestler O. D., 1991; Brauch H., Kishida T., Glavac D. et al., 1995; Hoffman M. A., Ohh M., Yang H. et al., 2001].

VHL-ассоциированные феохромоцитомы имеют исключительно норадреналиновый фенотип, в большинстве случаев при надпочечниковой локализации они двусторонние (синхронные или метакронные) [Walther M.M., Reiter R., Keiser H.R. et al., 1999; Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al., 2001]. Вненадпочечниковые феохромоцитомы встречаются примерно в 30% случаев [Юкина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., 2012; Neumann H.P., Berger D.P., Sigmund G. et al., 1993].

В 80% случаев АД у больных нормальное и клинических проявлений этого новообразования нет [Гарднер Д., Шобек Д., 2011; Neumann H.P.H., Vausch V., McWhinney S.R. et al., 2002; Brauch H., Hoppner W., Jahnig H. et al., 1997; Van der Harst E., de Krijger R.R., Dinjens W.N. et al., 1998]. Это объясняется быстрым метаболизмом норадреналина в опухоли. В кровь поступает гормонально-неактивный метаболит норадреналина — норметанефрин. У остальных пациентов АД постоянно повышенное. Кризовое течение АД при этом не характерно. Это объясняется постоянным выделением норадреналина в кровоток, тогда как при синдроме МЭН 2 отмечен эпизодический характер секреции катехоламинов. МЭН 2-ассоциированные феохромоцитомы содержат более высокие концентрации

катехоламинов из-за более выраженной экспрессии тирозингидроксилазы, поэтому и отсутствие клинических проявлений новообразований бывает значительно реже [Huynh T.T., Pasak K., Brouwers F.M. et al., 2005]. Это определяет и различия клинических проявлений двух синдромов. Например, пациенты с МЭН 2 чаще жалуются на кризовые подъемы АД [Ito Y., Fujimoto Y., Obara T., 1992]. Стоит также отметить, что гемангиобластомы ЦНС, ассоциированные с болезнью фон Гиппеля-Линдау, вырабатывают в большом количестве эритропоэтин [Vogel T.W., Brouwers F.M., Lubensky I.A. et al., 2005], который, в свою очередь, стимулирует эритропоэз. Полицитемия или эритроцитоз могут быть выявлены лабораторными методами исследований.

Феохромоцитомы с метастазами в легких, печени, костях, лимфоузлах редко встречаются при синдроме VHL [Neumann H.P., Berger D.P., Sigmund G. et al., 1993; Koch C.A., Vortmeyer A.O., Diallo R. et al., 2002]. Метастазы выявляются менее чем в 7% случаев [Walther M.M., Reiter R., Keiser H.R. et al., 1999].

Выявление феохромоцитомы у пациентов с синдромом VHL особенно важно, учитывая высокую вероятность хирургических вмешательств по поводу других опухолей (гемангиобластом ЦНС и др.). Невыявленная клинически-непроявляющаяся феохромоцитомы может проявить себя впервые во время оперативного вмешательства, и привести к опасным для жизни нарушениям гемодинамики. Лечение феохромоцитомы оперативное, но в то же время в литературе приведены данные о том, что шестимесячная терапия ингибиторами тирозинкиназы приводит к уменьшению опухоли примерно на 20% и снижению уровня норметанефринов и хромогранина А в плазме [Jimenez C., Cabanillas M.E., Santarpia L., Jonasch E., Kyle K.L. et al., 2009].

Феохромоцитомы у больных нейрофиброматозом 1 типа может определяться в 0,1-5,7% случаев [Гарднер Д., Шобек Д., 2011]. Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание человека, обусловленное мутацией гена белка нейрофибромина, являющегося супрессором опухолевого роста, на хромосоме 17q11.2.

Нейрофиброматоз встречается в популяции с частотой от 1:2000 до 1:4000 населения [Шнайдер Н.А., Горелов А.И., 2007] и впервые был описан немецким врачом Фридрихом Реклингхаузенем (Friedrich Daniel von Recklinghausen) в 1882 году. В зависимости от распространенности и локализации новообразований, заболевание подразделяется на периферическую форму - нейрофиброматоз 1 типа (NF1), для которого и характерно наличие таких дополнительных клинических проявлений как феохромоцитомы, когнитивные нарушения различной степени, изменения скелета и др. [De Bella K., Szudek J., Friedman J.M., 2000], и центральную форму - нейрофиброматоз 2 типа (NF2) [Ferner R.E., Hughes R.A., Hall S.M. et al., 2004].

Небольшие группы хромоафинных клеток могут располагаться в брюшной и грудной полостях, голове и шее. В 90% случаев феохромоцитомы возникают в мозговом веществе надпочечников, в 8% — в парааортальных поясничных параганглиях. Гораздо реже опухоли локализуются вне забрюшинного пространства: менее чем в 2% случаев — в брюшной и грудной полости и менее чем в 0,1% случаев — в области шеи. Одна из самых часто встречаемых вненадпочечниковых локализаций хромоафином (50—80%) — новообразование органа Цуккеркандля. Он представляет собой скопление хромоафинной ткани, расположенной по обеим сторонам аорты в области отхождения нижней брыжеечной артерии [Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., 2005].

У взрослых больных приблизительно в 90% случаев феохромоцитомы проявляется как односторонняя солитарная опухоль, в 10% как двусторонние новообразования надпочечников [Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al., 2009].

Феохромоцитомы может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто — между 20 и 40 годами. Частота развития феохромоцитомы у взрослых мужчин и женщин одинакова, тогда как среди больных детей 60% составляют мальчики [Platts J.K., Drew P.J., Harvey J.N., 1995].

Опухоли могут достигать крупных размеров (более 3 кг), большинство из них имеет массу менее 100 г, а диаметр менее 10 см [Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А., 2002].

В 10-17% феохромоцитомы оказываются злокачественными, и как правило, они локализируются вне надпочечников. [Berruti A., Vaudin E., Gelderblom H. et al., 2012]. Хотя вероятность злокачественности варьирует среди различных генетических предпосылок, она составляет менее 10% для большинства спорадических феохромоцитом, за исключением больных, у которых имеются мутации гена сукцинатдегидрогеназы В (SDHB) и/или развитие опухоли происходит вне надпочечника. В таком случае, более чем в 30-50% может развиваться злокачественная опухоль [Berruti A., Vaudin E., Gelderblom H. et al., 2012].

Проведение лабораторных исследований, направленных на диагностику феохромоцитомы, является обязательным при обнаружения инциденталомы, из-за тяжести заболевания, высокой смертности и непредсказуемого течения, которыми может характеризоваться феохромоцитомы [Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al., 2009]. Поэтому у пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников должны определяться фракционированные метанефрин и норметанефрин в плазме крови или в суточной моче [Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y. et al., 2009]. При трёхкратном повышении содержания в моче норметанефрина и(или) двукратном метанефрина специфичность достигает 98%. Повышение в «серой зоне» чаще происходит за счет норметанефрина нейrogenного генеза. Во всех сомнительных случаях требуется повторение исследований. При сохраняющемся подозрении на наличие хромоаффинной опухоли возможно использование сцинтиграфии всего тела с МЙБГ-¹²³I, либо ПЭТ/КТ сканирования всего тела с ⁶⁸Ga-DOТА-TATE или ⁶⁸Ga-DOТА-NOC.

С помощью сцинтиграфии можно получить плоскостные двухмерные изображения всего тела, а затем выполнить специализированную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), которую можно объединить

или совместить с КТ-изображениями (ОФЭКТ/КТ) определённой области для улучшения визуализации опухоли, которая может быть скрыта нормальной фоновой активностью, например, в печени, кишечнике или почках. ОФЭКТ/КТ обеспечивает прямую одновременную корреляцию функциональных и анатомических изображений. Сцинтиграфия всего тела имеет то преимущество, что демонстрирует дополнительные участки накопления РФП, что особенно полезно при некоторых синдромах, включающих в себя феохромоцитомы и параганглиомы, и может использоваться для скрининга с последующей специальной анатомической визуализацией. Функциональные визуализирующие исследования выполняются с использованием метайодобензилгуанидина I-131 и I-123 (MIBG), пентетреотида In-111 (Octreoscan, Covidien) и нескольких лигандов ПЭТ, включая фтордопамин F-18, 18F-дигидроксифенилаланин (DOPA), фтор-2-дезоксид-глюкоза (FDG) и октреотат Ga-68 [DOTA-0-Tyr-3] (DOTATATE). Ga-68 DOTATATE представляет собой ПЭТ-радиофармацевтический препарат, связанный с пептидом, который связывается с рецепторами соматостатина [Itani M, Mhlanga J., 2019]. Сообщалось, что чувствительность I-123 MIBG колеблется от 77 до 95% при специфичности 95–100% [Derlin T., Busch J.D., Wisotzki C. et al., 2013, Carrasquillo J.A., Chen C.C., Jha A. et al., 2021].

До проведения пациенту лучевых или инвазивных методов визуализации возможно проведение анализа содержания хромогранина А и эритропоэтина в сыворотке крови [Algeciras-Schimnich A., Preissner C.M., Young W.F. Jr. et al., 2008]. Определение хромогранина А в настоящее время часто используется для диагностики феохромоцитомы, хотя его содержание в плазме крови бывает повышенным и при других эндокринных опухолях. Нормальным считается содержание в плазме крови <100 нг/мл. Превышение этого значения обычно связано с наличием опухоли. Анализ содержания хромогранина А в плазме крови показывает высокую чувствительность и специфичность при отсутствии у пациента почечной недостаточности. Специфичность данного метода при сочетании с анализом фракционированных метанефринов составляет около 97%,

чувствительность - 98,4% [Mansmann G., Lau J., Balk E. et al., 2004; Karagiannis A., Mikhailidis D.P., Athyros V.G., Harsoulis F., 2007; D'Herbomez M., Forzy G., Bauters C., et al., 2007].

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) - нечастая патология у пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников. По данным разных авторов гиперсекреция альдостерона наблюдается в 1,6 - 3,8 % всех инциденталом [Aron D., Terzolo M., Sawood T.J., 2012; Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В. и соавт., 2009]. При этом никаких клинических симптомов, характерных для гиперальдостеронизма, не определяется, кроме артериальной гипертензии. Согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ПГА обнаружение инциденталомы надпочечников у пациента с повышенным АД является показанием для проведения исследований, направленных на исключение этой патологии [Бельцевич Д. Г., 2008]. Трудности диагностики заключаются в том, что ПГА разнородное по причинам заболевание. Одна из причин – это автономно функционирующая альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) клубочковой зоны коры надпочечника (альдостерома). Она встречается примерно в 1% среди всех новообразований надпочечника [Cho Y. Y., Suh S., Joung J. Y. et al., 2013; Michalopoulos N., Pazaitou-Panayiotou K., Boudina M., 2013]. Впервые это заболевание описал американский патолог Джером Конн в 1955 году [Conn J.W., 1955]. Эта форма гиперальдостеронизма названа его именем – синдром Конна. Также АПА может быть одним из компонентов синдрома МЭН-1 (синдром Вермера) [Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др., 2017]. Вторая причина — это гиперплазия клубочковой зоны обоих надпочечников или так называемый идиопатический первичный гиперальдостеронизм (ИПГА). Другие формы: первичная односторонняя гиперплазия надпочечника, семейный гиперальдостеронизм I-го (глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм), II-го (глюкокортикоид-неподавляемый гиперальдостеронизм) и III-го типов, альдостеронпродуцирующая карцинома встречаются редко. Наиболее важное

клиническое значение имеют первые две доминирующие формы заболевания, которые встречаются чаще всего (до 95%). Частота АПА составляет, по различным данным, от 40 до 80%, ИПГА — от 20 до 60% [Галахова Р. К., Великанова Л. И., Ворохобина Н. В. и соавт., 2010]. В казуистических случаях альдостерома может располагаться в щитовидной железе, яичниках и кишечнике - альдостеронэктопированный синдром.

В настоящее время, по мнению большинства исследователей, ПГА выявляется у значительной части больных с повышенным АД даже при отсутствии каких-либо изменений в надпочечниках по данным КТ и МРТ. Однако ранее распространенность ПГА у пациентов с эссенциальной гипертензией большинством экспертов оценивалась менее 1% случаев [Andersen G.S., Toftdahl D.B., Lund J.O. et al., 1988; Berglund G., Andersson O., Wilhelmsen L., 1976; Fishman L.M., Kuchel O., Liddle G.W. et al., 1968; Kaplan N.M., 1967; Strecten D.H., Tomycz N., Anderson G.H., 1979; Tucker R.M., Labarthe D.R., 1977; Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al., 1987]. Накопленные данные привели к пересмотру показателей: проспективные исследования продемонстрировали частоту ПГА 5-10% среди пациентов с АГ [Уильям Я., Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г., 2020 ; Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др., 2017; Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. et al., 2006; Schwartz G.L., Turner S.T., 2005; Lim P.O., Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. et al., 2003; Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. et al., 2000; Dow E., Brennan G. et al., 2000; Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C. et al., 2000; Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J. et al., 1994; ; Hamlet S.M., Tunny T.J., Woodland E. et al., 1985; Grim C.E., Weinberger M.H., Higgins J.T. et al., 1977]. Считается, что необходимость в обследовании пациентов на наличие ПГА имеется во всех случаях артериальной гипертензии 1 и 2 стадий по классификации Joint National Commission (1 стадия – АД > 160–179/100–109 мм рт.ст., 2-я > 180/110 мм рт.ст). Сюда же относятся и пациенты с артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии, а также с повышенным АД и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемией.

Такое обследование является обязательным у пациентов с АГ, имеющих отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет, а также родственники 1-й степени пациентов с ПГА, имеющие АГ [Бельцевич Д.Г., 2008].

Повышенная продукция альдостерона ведет к усилению реабсорбции натрия и стимулирует выделение калия с мочой. Молекула гормона легко проникает через мембрану клетки и связывается с транспортным белком. Такой альдостерон-рецепторный комплекс диффундирует в ядро, где может под влиянием дальнейших изменений активировать один или несколько фрагментов ДНК, приводя к образованию одного или нескольких типов мРНК. Последние диффундируют в цитоплазму, где на рибосомах осуществляется синтез белков, имеющих отношение к процессам транспорта натрия или калия. Прежде всего, увеличивается содержание фермента натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+ -АТФазы или Na^+/K^+ -насоса), которая является основной частью насоса для ионного обмена калия и натрия на базолатеральных мембранах тубулярных клеток почки. Синтезируемые дополнительные белки вставляются в ламинальную мембрану тех же тубулярных клеток, что позволяет натрию быстро диффундировать из просвета канальца в клетку. Затем натрий перекачивается Na^+/K^+ -насосом, локализованным в базолатеральной мембране клетки, и возвращается в кровоток. С каждой молекулой натрия задерживается 2-3 молекулы воды. Увеличивается объем циркулирующей жидкости, повышается АД. В то же время, с усилением активности Na^+/K^+ -насосов в обратную сторону (в просвет канальцев) транспортируется калий. Постепенно развивается гипокалиемия. Ранее считалось, что гипокалиемия является непременным критерием ПГА [Andersen G.S., Toftdahl D.B., Lund J.O. et al., 1988; Berglund G., Andersson O., Wilhelmsen L., 1976; Fishman L.M., Kuchel O., Liddle G.W. et al., 1968; Kaplan N.M., 1967; Streeten D.H., Tomycz N., Anderson G.H., 1979; Tucker R.M., Labarthe D.R., 1977; Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al., 1987]. В

последующем оказалось, что этот признак обладает низкой чувствительностью и специфичностью, ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания также не является высоким. Он выявляется в наиболее тяжелых наблюдениях и встречается примерно у 9–37 % больных ПГА [Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. et al., 2004]. Концентрация калия сыворотки менее 3,5 ммоль/л выявляется у половины больных с АПА и у 17 % пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом [Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C. et al., 2006; Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. et al., 2006]. Такая низкая встречаемость гипокалиемии при ПГА объясняется тем, что Na^+/K^+ -насос на основе АТФазы не является единственным регулятором баланса натрия и калия. Даже после полной блокады Na^+ , K^+ -АТФазы в почках реабсорбируется примерно половина профильтровавшегося натрия. В опытах с различными ингибиторами показано, что, хотя 80% энергии для проксимальной реабсорбции натрия заключено в форме АТФ, только половина транспорта натрия зависит от Na^+ , K^+ -АТФазы [Вандер А., 2000; Грачева В.В., 2012].

Описано значимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов с ПГА, однако это не приводит к увеличению экскреции белка с мочой. Предполагается, что повышение уровня микроальбуминурии связано с альдостерон-зависимыми механизмами [Реброва Д. В., Русаков В. Ф., Краснов Л. М. И соавт., 2016].

Долгое время считалось, что для диагностики ПГА достаточно определение калия, альдостерона и ренина плазмы крови. В последующем на большом числе клинических наблюдений было показано, что у показателей содержания альдостерона и калия низкая чувствительность, а показатель ренина имеет низкую специфичность [Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al., 1981; McKenna T.J., Scqueira S.J., Heffernan A. et al., 1991; Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. et al., 2003]. Для первичного выявления ПГА более надежным и доступным методом является определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Кроме того, определение этого соотношения является надежным и

доступным методом скрининга ПГА [Atkins D., Best D., Briss P.A. et al., 2004]. Величина АРС у здорового человека колеблется строго в определенных пределах, так как секреция альдостерона в норме контролируется юкстагломерулярным аппаратом. В упрощенном виде такую схему регуляции можно представить следующим образом. Юкстагломерулярные клетки секретируют ренин, который в свою очередь катализирует образование ангиотензина 1. Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента ангиотензин 1 трансформируется в самое мощное гипертензивное вещество - ангиотензин 2, который стимулирует синтез альдостерона. Альдостерон увеличивает реабсорцию натрия и воды в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках (а также в толстой кишке и слюнных и потовых железах) и стимулирует экскрецию ионов калия и водорода. Ангиотензин 2 вместе с внеклеточным уровнем ионов калия - наиболее значимые регуляторы синтеза альдостерона. Перечисленные процессы ведут к подавлению продукции ренина вследствие активации следующих механизмов. Во-первых, торможение продукции ренина происходит при возбуждении барорецепторов, которые находятся в афферентной артериоле и реагируют на повышение почечного перфузионного давления. Во-вторых, синтез ренина снижается вследствие прямого действия ангиотензина 2 на юкстагломерулярные клетки. Третьим фактором является повышение уровня NaCl в дистальном отделе нефрона. Концентрация ионов хлора контролируется клетками плотного пятна дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу.

Таким образом, основные звенья системы ренин-ангиотензин-альдостерон у здорового человека находятся в постоянном равновесии. При наличии автономно функционирующей АПА или гиперплазии клубочковой зоны, не зависящих (полностью или частично) от регуляторного влияния ангиотензина 2 соотношение альдостерон-ренин будет изменяться. Продукция альдостерона при этом будет увеличена, а ренина снижена.

Существуют значительные различия в оценке уровня альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается вариабельность в определении значимой величины АРС в отношении ПГА. Подавляющее большинство групп исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 при измерении уровня альдостерона в нг/дл, а активности ренина в нг/мл/ч. Условия исследования и факторы, влияющие на результаты АРС, в настоящее время дополняются и уточняются специалистами в разных странах. Это касается, прежде всего, влияния различных лекарственных препаратов (гипотензивных средств, оральных контрацептивов), условий забора крови на результаты исследования. По мнению большинства авторов, забор крови можно выполнять амбулаторно утром после пребывания пациента в вертикальном положении в течение около 2 часов и после нахождения в сидячей позе в течение 5–15 минут [Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J. et al., 1994; , Young W.F.Jr., 1997; Lim P.O., Dow E., Brennan G. et al., 2000; Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C. et al., 2000; Gallay B.J., Ahmad S., Xu L. et al., 2001; Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. et al., 2004; Tiu S.C., Choi C.H., Shek C.C. et al., 2005].

Однако в последнее время определение альдостерон-ренинового соотношения отошло на второй план, поскольку его значение в большей степени зависит от активности ренина плазмы крови [Уильям Я., Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г., 2020].

Если по данным АРС доказано или возникло подозрение на наличие ПГА у пациента со случайно выявленным образованием надпочечника, то следующим этапом диагностики рекомендуется проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов. Такими тестами являются тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест с физиологическим раствором, тест с флудрокортизоном и тест с каптоприлом. К сожалению, по данным многочисленных исследований, ни один из них не может быть предложен в качестве предпочтительного, что связано с вопросами безопасности нагрузочных тестов при АГ, сложностью выполнения

теста с флудрокортизоном и низкой специфичностью теста с каптоприлом. Тем не менее, проведение теста, верифицирующего наличие ПГА, является обязательным, так как метод с высокой степенью достоверности уменьшает количество ложноположительных диагнозов ПГА, а значит, избавляет от необходимости проведения дальнейших сложных дорогостоящих диагностических процедур [Рогаль Е.Ю., 2012; Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др., 2017].

Трудности диагностики при обнаружении инциденталомы заключаются еще и в том, что случайно выявленное образование надпочечника в действительности может быть гормонально-неактивным, но оно существует у пациента с идиопатическим первичным гиперальдостеронизм (ИПГА). На фоне двусторонней гиперплазии надпочечников может быть аденома коркового слоя, не требующая оперативного вмешательства и не имеющая отношения к основному заболеванию. Односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для возрастных пациентов старше 40 лет и при КТ не отличаются от АПА [Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al., 1995]. Правильная диагностика позволяет, с одной стороны, уменьшить риск «пропущенных» недиагностированных наблюдений ПГА, с другой, дает возможность своевременно провести эффективное удаление гормонально активной опухоли или оптимизировать контроль АД при специфическом лечении у пациентов с ИПГА. В настоящее время считается доказанным, что у больных ПГА наблюдается более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при эссенциальной АГ. Большое значение для прогноза имеет также продолжительность гипертензии. По сообщениям ряда исследователей, чем дольше существует АГ, тем хуже результаты адреналэктомии при АПА. Однако по последним данным, у большинства пациентов (в 90%) отмечается либо длительное улучшение, либо полное устранение гипертензии после односторонней адреналэктомии по поводу АПА

[Aronova A., Gordon B.L., Finnerty B.M. et al., 2014; Wachtel H., Cerullo I., Bartlett E.K. et al., 2014]. Возможность улучшения качества жизни при проведении адекватного лечения повышает значение своевременной диагностики [Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al., 2005; Stowasser M., Sharman J., Leano R. et al., 2005; Celen O., O'Brien M.J., Melby J.C. et al., 1996].

Следующим этапом диагностики ПГА является установление факта одностороннего или двустороннего поражения надпочечников. По данным разных авторов, односторонняя адреналэктомия при АПА или односторонней гиперплазии приводит к нормализации уровня калия и улучшению течения АГ у всех больных и к полному излечению от АГ у 30–60 % пациентов [Meyer A., Brabant G., Behrend M., 2005; Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B. et al., 2001]. При ИПГА двусторонней гиперплазии у больных глюкокортикоидзависимым гиперльдостеронизмом даже тотальная адреналэктомия практически не улучшает течение АГ [Weinberger M.H., Grim S.E., Hollifield J.W. et al., 1979; Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al., 2008]. У таких пациентов проводится медикаментозная терапия [Young W.F.Jr., Klee G.G., 1988]. С целью дифференциальной диагностики одностороннего или двустороннего поражения надпочечников производится сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен (ССВЗК).

Установлена информативность дополнительного определения уровня кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, 18-гидроксикортикостерона, 11-дегидрокортикостерона в крови при ССЗВК с целью дифференциальной диагностики АПА и ИГА при пограничных значениях коэффициента латерализации ($2,0 \pm 0,3$). [Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И. и соавт., 2016 г].

Определение уровня 11-дезоксикортикостерона, предшественника альдостерона с высоким сродством к минералкортикоидным рецепторам, в крови является информативным дополнительным критерием для диагностики ПГА, а

также улучшает точность дифференциальной диагностики основных форм ПГА [Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Слепцов И. В. и соавт., 2016 г].

Частота обнаружения адренокортикальных карцином (АКК) у пациентов с надпочечниковой инциденталомой составляет до 2%, и доля адренокарцином среди случайно обнаруженных опухолей надпочечников продолжает расти [Berruti A., Vaudin E., Gelderblom H. et al., 2012]. Патогенез АКК еще плохо изучен, особенно на молекулярном уровне, так как редкость заболевания делает комплексное исследование трудновыполнимым [Lebastchi A.H., Kunstman J.W., Carling T., 2012]. Заболеваемость АКК, по оценкам специалистов, составляет 0,5 - 2 новых случаев на миллион человек в год [Мельниченко Г. А., Стилиди И. С., Гобунова В. А., 2014; Gogoi G., Baruah M.P., Borah P. et al., 2012; Berruti A., Tiberio G.A.M., Sigala S., 2021]. У данного заболевания отмечено бимодальное распределение по возрасту, с пиками в детском возрасте до 5 лет и на четвертом-пятом десятке лет жизни. Адренокортикальный рак чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 1:5). Большинство АКК являются спорадическими, но иногда эти злокачественные опухоли составляют часть наследственных синдромов, таких как синдромы Ли-Фраумени (Li-Fraumeni syndrome), Беквита—Видемана (Beckwith-Wiedeman syndrome), множественных эндокринных неоплазий первого типа (МЭН 1), врожденной гиперплазии коры надпочечников, семейного аденоматозного полипоза толстой кишки (Familial polyposis coli, familial adenomatous polyposis or FAP) [Fassnacht M., Libé R., Kroiss M. et al., 2011].

Адренокортикальный рак не всегда обладает гормональной активностью. Примерно в 50% эти опухоли функционально-активны и синтезируют гормоны или их метаболиты, что клинически проявляется соответствующими синдромами [Panchani R., Goyal A., Varma T. et al., 2012]. Большинство гормонально-активных карцином имеют смешанный тип секреции. Остальные 50% не функциональны и могут обнаруживаться либо случайно при проведении лучевых методов исследования, либо когда они или их метастазы достигают больших размеров и

начинают проявляться локализованными симптомами [Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G. et al., 2005].

Адренкортикальные карциномы, как правило, очень агрессивны, с плохим прогнозом, который выражается значением 5-летней выживаемости в диапазоне 16-38% [Lafemina J., Brennan M.F., 2012; Davenport C., Liew A., Doherty B. et al., 2011; Tissier F., 2010; Young W.F.Jr., 2007]. Таким образом, по понятным причинам все большее значение приобретает точность дифференциальной диагностики опухолей коры надпочечников.

На данный момент для оценки новообразований надпочечников доступно множество методов визуализации, такие как УЗИ, МРТ, КТ, и другие менее распространенные методы - сцинтиграфия с мета-йодобензилгуанидином (МЙБГ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием различных радиофармпрепаратов [Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J., 2012].

В силу доступности, отсутствия лучевой нагрузки и экономичности УЗИ является скрининговым методом в топической диагностике случайно выявленных новообразований надпочечников. Несмотря на то, что не всегда возможно визуализировать нормальные надпочечники у тучных пациентов (особенно на левой стороне) [Günther R.W., Kelbel C., Lenner V., 1984; Dietrich C.F., Wehrmann T., Hoffmann C. et al., 1997], поскольку их физиологическая толщина не превышает 12 мм, чувствительность этого метода для опухолей, размер которых превышает 2 см, составляет более 90% [Trojan J., Schwarz W., Sarrazin C., et al., 2002; Hsu-Chong Y., 1980]. Помимо определения размера новообразования, УЗИ позволяет оценить наличие кальцификатов, очагов некроза или кист. Однако этот метод не дает точного ответа на вопрос, является ли опухоль злокачественной или доброкачественной [Papierska L., Cichocki A., Sankowski A.J., Swikła J.B., 2013]. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование имеет низкую чувствительность для обнаружения небольших новообразований и не всегда способно достоверно характеризовать визуализированные опухоли, этот

метод играет важную роль в последующем наблюдении гормонально-неактивных поражений надпочечников [Podgórska J., Cieszanowski A., Bednarczuk T., 2012].

КТ и МРТ являются высокоэффективными методами диагностики всех видов инциденталом — их чувствительность составляет 100% [Foti G., Faccioli N., Mantovani W. et al., 2012]. При помощи чувствительных к липидам методов визуализации — КТ без внутривенного контрастирования и МРТ, можно дифференцировать злокачественное новообразование от доброкачественного, так как доброкачественные опухоли имеют, как правило, высокое содержание липидов [Arnaldi G., Boscaro M., 2012] - примерно 70% аденом содержат большое количество внутриклеточных липидов, состоящих из холестерина, жирных кислот и нейтрального жира [Blake M.A. et al., 2010]. Современные исследователи [Song J.H., 2008; Sangwaiya M.J. et al., 2010; Jain S.M., 2013; Thampi A., Shah E., Elshimy G., Correa R., 2020] считают, что новообразования, обладающие плотностью 10 единиц Хаунсфилда (HU) или менее, при проведении КТ без усиления [Blake M.A. et al., 2006], или демонстрирующие стабильность в размере в течение 6 месяцев или дольше, являются аденомами [Fassnacht M., Arlt W., Bancos I. et al., 2016]. Анализ опубликованных результатов исследований показал, что порог в 10 ед. Н при выполнении КТ без контрастирования имеет чувствительность 70-90% и специфичность около 100% [Korivi B.R., Elsayes K.M., 2013; Sahdev A. et al., 2010; Реña C.S. et al., 2000; Boland G.W. et al., 1998]. В случаях, когда возникают сомнения в интерпретации результатов, возможно использование КТ с контрастированием, которое помогает дифференцировать аденомы с высоким содержанием липидов и «бедные липидами» аденомы от других новообразований надпочечников с помощью расчета абсолютного и относительного процента вымывания.

Выполнение КТ с внутривенным введением контрастного вещества и определением денситометрической плотности образования в отсроченную фазу исследования через 15 минут имеет более высокую диагностическую точность, чем другие визуализирующие методы диагностики. АКР обычно представляет из

себя опухоль большого размера, имеющую высокую нативную плотность (более 10 HU), интрамуральный некроз и неправильную форму и края. От 2 до 10% случаев поражение надпочечников является двусторонним. Метастазы могут быть обнаружены в печени, легких, лимфатических узлах, почечной вене и нижней полой вене. От 9 до 19% опухолей на момент их обнаружения имеют инвазию в нижнюю полую вену [Thampi A., Shah E., Elshimy G., Correa R., 2020].

С целью дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований надпочечников используется также МРТ. Чувствительность и специфичность этого метода довольно высокие и составляют 98-100% [Довганюк В. С., 2005; Солдатова Т. В., 2011].

На МРТ АКК характеризуются гиперинтенсивным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях, наличием участков кровоизлияний внутри опухоли и центральным некрозом [Gross M.D. et al., 2010]. Аденомы выглядят как образования с богатым содержанием липидов, что часто используется для дифференциации аденомы от метастазов в надпочечниках [Dunnick N.R., Korobkin M., 2002]. На МР-томограммах характерным признаком параганглиом и феохромоцитом является высокая интенсивность сигнала от ткани опухоли на T2-взвешенных изображениях, однако, около 30% оказываются гипоинтенсивными [Blake M.A., Kalra M.K., Maher M.M. et al., 2004]. Опухоль не снижает интенсивности на изображениях с подавлением сигнала от жира [Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Курьянов Д.П., 2007].

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ анатомический подход к топической диагностике неспецифичен. В некоторых случаях при обследовании случайно выявленных новообразований надпочечников крайне важна идентификация хромоаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая специфичность функциональной топической диагностики достигается при применении сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным изотопом ^{123}I (МЙБГ- ^{123}I). Но от выполнения сцинтиграфии с МЙБГ- ^{123}I можно воздержаться при выявленных опухолях надпочечника диаметром менее 5 см, при которых

отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в большинстве случаев расположены в надпочечнике. То, что сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ- ^{123}I) часто не обнаруживает VHL-связанные надпочечниковые феохромоцитомы [Taieb D., Sebag F., Hubbard J.G. et al., 2004] может объясняться относительной нехваткой гранул хранения или уменьшенной экспрессией мембранного норадреналина, или везикулярных моноаминных транспортеров [Eisenhofer G., 2001]. ПЭТ с 6- ^{18}F -фтордопамином для диагностики этих новообразований является более чувствительным методом [Bryant J., Farmer J., Kessler L.J. et al., 2003]. Таким образом, несмотря на преимущества сцинтиграфии с МЙБГ- ^{123}I , её чувствительность оставляет желать лучшего, особенно в диагностике метастатического поражения [Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., 2010]. В связи с этим используются другие методы функционального отображения. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики феохромоцитомы используют новые многообещающие специфичные радионуклиды 6- ^{18}F -фтордопамин, ^{18}F -дигидроксифенилаланин (ДОФА), ^{11}C -гидроксиэфедрин, или ^{11}C -адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов по сравнению со сцинтиграфией с МЙБГ- ^{123}I и МЙБГ- ^{131}I . Такие методы накопительной диагностики, как октреоскан и ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, не рекомендуются в качестве первого этапа топической диагностики. Эти варианты обследования могут применяться у больных с отрицательным результатом сцинтиграфии с МЙБГ- ^{123}I , при быстро растущих опухолях с высокой метаболической активностью или к образованиям, имеющим рецепторы к соматостатину [Furuta N. et al., 1999; Pias I. et al., 2002].

ПЭТ с ^{18}F -2-фтор-2-дезоксид- D -глюкозой (^{18}F ФДГ-ПЭТ) способна дифференцировать доброкачественные новообразования надпочечников от злокачественных, демонстрируя высокое поглощение вещества в последних. Это

происходит из-за того, что в большинстве злокачественных новообразований определяется повышенная утилизация глюкозы, связанная с высокой метаболической активностью [Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J., 2012].

К сожалению, ни один из перечисленных методов лучевой диагностики не обладает 100% чувствительностью и специфичностью по отношению к дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников. В этом отношении большие надежды возлагаются на исследование профиля стероидов крови и мочи. Преимуществом исследования стероидного профиля мочи является возможность исследования метаболитов тех веществ, которые быстро исчезают из крови.

Определение стероидного профиля мочи, то есть количественное определение совокупности концентраций и соотношений стероидов, при помощи газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) было предложено в качестве метода диагностики опухолей коры надпочечников [Shackleton C.H., Marcos J., 2011]. Данный метод, отличающийся от обычного биохимического анализа для исследования синтеза гормонов надпочечниками, является еще одной перспективной методикой дифференциации инциденталом [Lebastchi A.H., Kunstman J.W., Carling T., 2012], поскольку он позволяет определять большинство стероидов на уровне 10 нг/мл [Орлов Е.Н., 2000]. Однако, учитывая его невысокую чувствительность как метода первичной диагностики АКР, связанную со сложностью интерпретации методики, распространение и широкое применение этого метода обследования в клинической практике в настоящее время весьма затруднительно. Вместе с тем определение СПМ в перспективе (после дополнительного изучения) может быть использовано как вспомогательный метод диагностики в сочетании с визуализирующими методами исследований, а также, как метод, определяющий лечебную тактику у пациентов, перенесших адrenaлэктомию по поводу АКР [Щербаков И. Е., Черников Р. А., Русаков В. Ф. и соавт., 2020; Щербаков И. Е., Русаков В. Ф., Краснов Л. М. И соавт., 2021].

На протяжении многих десятилетий предлагалась пункционная биопсия

как якобы наиболее эффективный метод определения структуры опухоли и определения степени ее злокачественности. Однако от ее выполнения при случайно выявленной опухоли надпочечника с целью установки диагноза в настоящее время отказываются по ряду причин. Так, при подозрении на феохромоцитому выполнение биопсии противопоказано [Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al., 2012], потому что перкутанная биопсия может вызвать гипертонический криз надпочечникового генеза [Bancos I., Tamhane S., Shah M. et al., 2016; Korivi B.R., Elsayes K.M., 2013]. При подозрении на АКК выполнение биопсии не оправдано из-за возможности местного метастазирования путем инсеминации [Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al., 2012]. Другие осложнения, такие как пневмоторакс и инфицирование, возникают примерно в 3% случаев и требуют лечения [Mody M.K., Kazerooni E.A., Korobkin M., 1995]. Только для диагностики туберкулеза надпочечника основным методом является биопсия, поскольку КТ-картина не позволяет отличить изолированный туберкулез надпочечников от других доброкачественных и злокачественных новообразований [Almahrezi A., Balkhair A., Al-Yaarubi S. et al., 2008]. Но изолированный туберкулез надпочечников встречается крайне редко и сопровождается острой или хронической надпочечниковой недостаточностью.

Исследование ткани, взятой при тонкоигольной, а во многих случаях и при толстоигольной, биопсии представляет большие трудности из-за малого количества полученного материала. При световой микроскопии проведение иммуногистохимического анализа случайно выявленных опухолей показало свою ценность в их дифференциальной диагностике. Так, Коуяма Р. и соавт. (2011 г.) указали, что неорганизованная выработка таких стероидогенных ферментов, как 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, 17 α -гидроксилаза и ДГЭА-сульфотрансфераза и избыточная экспрессия инсулиноподобного фактора роста (IGF-II) в опухоли являются отличительными чертами АКК, которые могут быть использованы в качестве биохимических и молекулярных маркеров для диагностики рака надпочечника [Kouyama R., Hiraishi K., Sugiyama T. et al., 2011].

Однако в настоящее время использование иммуногистохимических молекулярных маркеров в диагностике адренокортикальных карцином остается спорным. В исследовании, проведенном Перейра С.С. и соавт. [Pereira S.S., Morais T., Costa M.M. et al., 2013] с использованием количественного определения маркеров StAR, IGF2, IGF1R, p53, MDM2, p21, p27, cyclin D1, Ki-67, β -catenin, E-cadherin с помощью морфометрической компьютерной программы, было обнаружено, что содержание маркеров IGF2, p27, циклин D1, и Ki-67 было значительно выше в образцах карцином, чем в образцах аденом. Ki-67 и p27 являются маркерами, имеющими наибольшее значение для дифференциальной диагностики между карциномой и всеми типами аденом, а IGF2 и StAR имеет смысл обнаруживать только для дифференцировки карциномы от функционально-неактивной аденомы и карциномы от аденомы, сопровождающейся синдромом Кушинга. Известно, что использование Ki-67 в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей признавалось и раньше. Авторами рекомендуется к рассмотрению дополнительное использование p27 в качестве факультативного маркера для отличия доброкачественной опухоли коры надпочечников от злокачественной [Pereira S.S., Morais T., Costa M.M. et al., 2013]. Однако следует отметить, что с помощью иммуногистохимических методик пока не удалось полностью решить проблему дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников. Необходимы дальнейшие комплексные исследования, включающие в себя как лучевые, так и биохимические и иммуногистохимические методы [Бритвин Т.А., Кривошеев А.В., Белошицкий М.Е., 2015].

Таким образом, количество случайно обнаруженных образований надпочечников в последнее время значительно выросло в связи с широким использованием различных методов визуализации. У пациентов без известного вненадпочечникового первичного злокачественного новообразования большинство инциденталом являются доброкачественными, гормонально-

неактивными аденомами. Результаты различных исследований по визуализации инциденталом следует интерпретировать осторожно, так как чувствительность и специфичность представленные в общем количестве исследований в данном конкретном случае могут не работать. При составлении последующего плана ведения пациента необходимо учитывать размер, гормональную активность и характеристику изображения. Должное внимание также следует уделять экономической эффективности назначенных исследований и лечения [Panchani R., Goyal A., Varma T., et al. 2012].

Глава 2

Общая характеристика материалов и методов исследования

2.1 Материалы исследования.

В ходе проводимого исследования были изучены данные 264 пациентов с инциденталомии надпочечников, поступивших в отделение эндокринной хирургии клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ для оперативного лечения в плановом порядке с 2007 по 2015 гг. Среди них было 203 женщины и 61 мужчина в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $52,89 \pm 12,73$ лет). Во всех наблюдениях опухоль выявлялась случайно в других лечебных учреждениях или в смежных подразделениях клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ при выполнении УЗИ, МРТ или КТ, проводившихся в связи с подозрением на наличие патологии в брюшной полости или в забрюшинном пространстве, или при плановой диспансеризации. Доля пациентов со случайно выявленными новообразованиями среди общего количества больных, прооперированных по поводу опухолей надпочечников (359 человек), составляла 73,54%, остальные 26,46% (95 человек) занимали выявленные гормонально-активные опухоли (табл. 1 и 2). Локализация и гистологическое строение инциденталом представлено в таблице 3.

Таблица 1

Общее распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы							Всего
	19 и младше	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-78	
Женщины	1	24	31	52	80	69	21	278
Мужчины	-	6	12	15	32	11	5	81
Итого:	1	30	43	67	112	80	26	359

Таблица 2

Распределение больных с инциденталомиями надпочечников по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы							Всего
	19 и младше	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-78	
Женщины	1	14	16	31	65	58	18	203
Мужчины	-	5	7	10	25	11	3	61
Итого:	1	19	23	41	90	69	21	264

Таблица 3

Гистологическое строение и локализация случайно выявленных образований

Гистологическая структура опухоли		Локализация			Всего	
		Слева	Справа	Двустор.		
Аденома коркового слоя	Светлоклеточная	69	65	1	135	143
	Смешанноклеточная	1	1	-	2	
	Тёмноклеточная	3	3	-	6	
Кистозные образования надпочечников		10	14	2	26	
Рак коркового слоя		15	7	1	23	
Феохромоцитома (случайно выявленная, гормонально-неактивная)		11	6	-	17	
Миелолипома		5	5	-	10	
Метастазы в надпочечник		9	1	-	10	
Гемангиома		3	2	-	5	
Гиперплазия надпочечника		3	1	-	4	
Шваннома		2	2	-	4	
Лимфангиома		3	1	-	4	
Веретенноклеточная опухоль		2	1	-	3	
Лимфома неходжкинская		2	-	-	2	
Гематома надпочечника с вторичными изменениями		1	1	-	2	
Ганглионеврома		1	1	-	2	
Ангиолейомиома		-	1	-	1	
Ангиолипома		-	1	-	1	
Лейомиосаркома		1	-	-	1	

Первично-множественная опухоль надпочечника: светлоклеточная аденокортикальная аденома и композитная феохромоцитома (сочетание феохромоцитомы и ганглионевромы)	-	1	-	1
Нейрофиброма	1	-	-	1
Киста забрюшинного пространства	1	-	-	1
Недифференцированные опухоли	1	2	-	3
Итого	144	116	4	264

Отбор больных для оперативного вмешательства осуществлялся сотрудниками отделения. Решение о необходимости оперативного лечения выносилось после тщательного амбулаторного или стационарного обследования. Среди 7443 пациентов, направленных на консультацию с диагнозом «новообразование надпочечника» за указанный период, 660 были госпитализированы для обследования.

У 359 пациентов произведено 360 оперативных вмешательств (у больной с двусторонней локализацией феохромоцитомы осуществлены 2 операции), среди них 30 традиционных (открытая адреналэктомия) и 330 с использованием эндовидеохирургической техники (169 лапароскопических адреналэктомий и 159 ретроперитонеоскопических). Следует также отметить, что при осуществлении ретроперитонеоскопического доступа у 55 пациентов операция выполнена через один порт [Федотов Ю. Н., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Саблин И. В., Малюгов Ю. Н. И др., 2017] и у 5 через один порт с последующей вынужденной установкой дополнительного троакара. В 2 случаях во время операции диагностированы опухоли забрюшинного пространства, располагавшиеся над верхним полюсом почки. Новообразования удалены с помощью лапароскопического и ретроперитонеоскопического доступов с сохранением надпочечников [Краснов Л. М., Русаков В. Ф., Федоров Е. А. И соавт., 2015].

Работа выполнена в клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (директор д.м.н., Шкарупа Д. Д.). Оперативные вмешательства выполнялись на базе отделения эндокринной хирургии (зав. отделением д.м.н. Черников Р. А.) клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

2.2 Методы исследования.

Клинический этап обследования был стандартным для всех пациентов. Он включал, прежде всего, физикальное обследование, которое позволяло заподозрить или исключить клинические проявления гормональной активности образования. Далее следовала лабораторная диагностика: общеклинические и биохимические анализы, исследование уровня стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов, экскреции метанефринов. Отдельной группе пациентов с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований проводилось изучение стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для определения локализации опухоли и ее лучевых характеристик нами наиболее часто использовались УЗИ и КТ, реже МРТ. Все удаленные образования подвергались гистологическим, а в ряде случаев и иммуногистохимическим исследованиям.

Большая часть биохимических исследований выполнена в лаборатории ЗАО «Северо-Западный Центр доказательной медицины». Исследование концентрации калия, натрия и ионизированного кальция в плазме крови выполнено методом ионоселективного анализа на полуавтоматическом анализаторе Easy Lite Calcium (США) с запрограммированными нормальными величинами. Исследование спектра стероидных гормонов и их предшественников в плазме крови (кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол), кортизона, адреналина, норадреналина, дофамина, общих метанефринов в суточной моче проводилось методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе фирмы «Shimadzu» (Япония) с использованием диодной матрицы и спектрофлуориметрического детектора. Разделение компонентов проводилось в режиме градиентного элюирования на колонке с сорбентом типа С18. Количественное определение кортизола в суточной моче, ренина, альдостерона, ангиотензина 1, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), нейронспецифической энолазы (NSE) и хромогранина А в сыворотке крови осуществлялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью автоматических анализаторов LIAISON и LIAISON XL компании «DiaSorin» (Германия, Италия). Кортизол слюны определялся ручным методом иммуноферментного анализа (ИФА) на системе фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Количественное определение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (после замораживания) осуществлялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON компании «DiaSorin» (Германия, Италия). Общий анализ мочи проводился на полуавтоматическом мочевом анализаторе AUTION MAX AX-4280 фирмы «ARKRAY» (Япония) методом двухволнового и одноволнового отражения. Клинический анализ крови проводился на многоканальном автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-1800i компании «Sysmex Corporation» (Япония) с использованием методов проточной цитофлуориметрии, специфического лизиса, кондуктометрии, гидродинамического фокусирования.

Выборка пациентов для определения стероидного профиля мочи (СПМ) составила 67 человек. Из них у 23 был диагностирован АКР, у оставшихся 44 – гормонально-неактивные образования: аденомы (37 пациентов), феохромоцитомы (6 пациентов) и одна больная с солитарной кистой надпочечника. Все пациенты заполнили информированное согласие на проведение научных исследований с их биологическими образцами.

У всех пациентов была собрана суточная моча с мониторингом диуреза, отобраны пробы по 20 мл и заморожены при температуре -72°C . В дальнейшем пробы размораживались и для исследования отбиралась аликвота в 2 мл.

Отобранные аликвоты суточной мочи прогонялись через заранее подготовленный (промывка метанолом и дистиллированной водой) силиконовый картридж Sep-Pack C18 (Waters Inc, Великобритания). Использовался гидролиз конъюгатов с использованием сульфатазы Sigma H1 в 0,5 М ацетатном буфере. Инкубация проводилась при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 65 часов.

Следующими шагами пробоподготовки были ре-экстракция свободных стероидов и дериватизация. Использовался 2% раствор метилгидроксиламина (Sigma-Aldrich, Германия) при $+60^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5 часов. Для удаления растворимых дериватов использовался циклогексан (Sigma-Aldrich, Германия). После удаления циклогексана под азотом оставшийся раствор стероидов объемом 0,4 мл был готов к измерению методом ГХ-МС.

Исследование ГХ-МС проводилось с использованием оборудования и материалов лаборатории НИЛ хроматографии НИИ эндокринологии ГБОУ ВПО "Северо-Западный Государственный медицинский Университет имени И.И. Мечникова" (заведующая д.б.н., профессор Великанова Л. И.) и лаборатории стероидов госпиталя Королевского колледжа, Лондон, Великобритания (заведующий PhD, Norman Taylor).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных инструментов Microsoft EXCEL XP.

Для определения характера морфологических изменений в надпочечниках использовались ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

УЗИ надпочечников проводилось на ультразвуковом сканере Accuvix V10 фирмы Samsung Medison (Республика Корея) по обычной методике с использованием конвексного датчика частотой 3-7 МГц. Оценка новообразований

осуществлялась по следующим критериям:

1. Количество образований.
2. Расположение опухоли в структуре надпочечника (в теле, в латеральной или медиальной ножке).
3. Форма образования; контуры образования (четкие, нечеткие); эхогенность опухоли (гипоэхогенная, изоэхогенная, гиперэхогенная, анэхогенная); наличие видимой капсулы; наличие кист, кальцинатов, зон распада; эхоструктура (однородная, неоднородная); инвазия в окружающие ткани или органы.
4. Вариант васкуляризации новообразования (аваскулярный, перинодулярный, смешанный типы кровотока).

Магнитно-резонансная томография выполнялось на различных магнитно-резонансных томографах в амбулаторных условиях в различных лечебно-диагностических учреждениях Санкт-Петербурга.

Проведение компьютерной томографии большинству пациентов выполнялось на компьютерном томографе Aquilion 64 фирмы «Toshiba» (Япония) с возможностью получения срезов толщиной 0,5 мм с построением мультипланарных реформаций в нативных условиях. У 117 больных исследование проведено с внутривенным «усилением» неионным, мономерным, трийодированным, водорастворимым рентгеноконтрастным средством с концентрацией 350-370 мг йода/мл, рН 6,8-7,6 с введением контрастного вещества в объёме 100 мл автоматическим шприцем со скоростью введения 3,5-4 мл/с с получением изображений в артериальную, венозную и отсроченную (через 10 минут) фазы. Основными критериями при оценке компьютерных томограмм были: размер выявленного образования, его форма, контуры, структура, наличие капсулы, денситометрическая плотность в различные фазы исследования, присутствие включений и увеличенных лимфоузлов, отношение к другим органам.

Гистологические и иммуногистохимические исследования проводились в

лаборатории Национального центра клинических морфологических исследований (директор врач высшей категории, к.м.н. Воробьев С. Л.). После адреналэктомии выполнялось макроскопическое исследование операционного материала. Оценивались такие характеристики, как размеры надпочечника, размеры опухоли, наличие капсулы опухоли, цвет и консистенция опухоли, наличие включений и кист, состояние ткани надпочечника вне опухоли. Отобранный операционный материал для проведения гистологического исследования фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (рН 7,0-7,2) в течение 18-24 часов, после чего фрагменты заливали в парафин. Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом. Срезы толщиной 3-4 мкм депарафинизировали и регидратировали по стандартной схеме с использованием изопропилового спирта.

При гистологическом исследовании опухоль оценивали в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2004) [De Jellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., 2004].

В опухолях отмечали наличие структурного и клеточно-ядерного полиморфизма, гиперхромии ядер, наличие и характеристики ядрышек, некротического компонента, кальцификатов, подсчитывалось количество митозов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$. Тщательно исследовались капсулы опухоли и надпочечника на предмет инвазии, сосуды за пределами опухоли на предмет наличия опухолевых эмболов, периадреналовую жировую клетчатку. Наличие или отсутствие отдаленных метастазов оценивали по данным лучевых методов исследования и/или морфологического исследования операционного материала.

Гистологические особенности адренокортикальных опухолей оценивали по системе Weiss (1989).

По системе Weiss (1989) оценивали митотическую активность (более 5

митозов в 50 полях зрения при увеличении $\times 400$), наличие атипичных митозов, крупных ядер, количество эозинофильных клеток, характер некрозов, диффузной архитектоники опухоли; капсульную синусоидальную, венозную инвазию. Каждый положительный пункт принимался за единицу. В соответствии с данной системой оценки при сумме баллов 3 и более опухоль рассматривалась как злокачественная. Размер опухоли определялся метрически по максимальному значению длины образования.

Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к виментину, панцитокератину AE1/AE3, β -катенину, ингибину а, мелану-А, поликлональные антитела к Ki-67, p21, p53, CyD1, CD34. Рабочие разведения антител подобраны эмпирически с использованием положительных контролей. Для цитоплазматических и мембранных маркеров оценивали интенсивность экспрессии: при полном отсутствии экспрессии или экспрессии менее 5% клеток – отрицательная, 5–24% – слабо положительная, 25–74% – умеренно положительная, более 75% – выраженная. Экспрессию Ki-67, p21, p53, CyD1 оценивали количественным методом; индекс пролиферативной активности Ki-67-положительных ядер в поле зрения микроскопа (увеличение $\times 400$) при исследовании 2000 клеток. Световая микроскопия, цифровая визуализация, количественная программная оценка морфологических признаков осуществлялись на микроскопе Nikon Ni (Япония).

При обработке результатов гистологического и иммуногистохимического исследований числовые мерные показатели исследовались на согласованность с гауссовским распределением с помощью критерия Шапиро-Уилка. В настоящей работе выборочных распределений, согласованных с нормальным, не было. Поэтому для проверки гипотез при сравнении показателей в группах использовался ранговый критерий Манна-Уитни, а описательная статистика представляла собой медиану и два перцентиля 25-й и 75-й.

Нечисловые показатели обрабатывались с помощью сравнения долей

значений в подгруппах. Для проверки статистических гипотез использовался критерий хи-квадрат. Уровень значимости для всех критериев был принят равным 0,05.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS 20.0.

Глава 3

Сопутствующие заболевания у больных со случайно выявленными новообразованиями надпочечников

Сопутствующие заболевания наблюдались у подавляющего большинства пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников. Они были выявлены у 256 (96,96%) из 264 прооперированных больных. У одного и того же пациента, как правило, обнаруживались два, три и более заболеваний (у 251 из 256 человек). Отсутствие сопутствующих заболеваний установлено лишь у 8 человек (3,04%). Перечень различных сопутствующих патологических состояний представлен в таблицах 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

Таблица 4

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с инциденталомами надпочечников

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов	% от общего числа пациентов с инциденталомами	Количество пациентов с сочетанием нескольких заболеваний данной системы органов	% от общего числа пациентов с заболеваниями данной системы органов
Заболевания ССС	207	78,4	132	63,79
Заболевания ЖКТ	172	65,15	92	53,49
Заболевания эндокринной системы	112	42,42	10	8,93
Заболевания мочевыделительной	74	28,03	13	17,56

системы				
Заболевания дыхательной системы	34	12,88	15	44,12
Заболевания репродуктивной системы	28	10,6	-	-
Злокачественные новообразования	22	8,33	1	4,55
Дегенеративно- дистрофические поражения позвоночника	93	35,23	-	-
Ожирение I, II или III степени	71	26,89	-	-
Варикозная болезнь с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей	60	22,72	-	-
Энцефалопатия	32	12,12	-	-
Хроническая железодефицитная анемия легкой степени	12	4,54	-	-
Распространенный псориаз	5	1,89	-	-

Пупочная грыжа	4	1,51	-	-
Хронический вирусный гепатит С	3	1,13	-	-
Неходжкинская фолликулярная лимфома 2 стадии А	1	0,38	-	-

Заболевания сердечно-сосудистой системы были диагностированы у 207 пациентов. Гипертонической болезнью (ГБ) страдали 188 из них (90,82%), причем у 111 человек (59,04%) ГБ сочеталась с ишемической болезнью сердца (ИБС). ИБС без ГБ была выявлена у 14 пациентов (6,76%).

Таблица 5

Структура сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
Гипертоническая болезнь	77	37,19
Ишемическая болезнь сердца	14	6,76
ГБ + ИБС	111	59,04
Постинфарктный кардиосклероз	9	4,35
Дисметаболическая кардиомиопатия	4	1,93
Дисметаболическая кардиомиопатия + ИБС и/или ГБ	10	4,83
Реципрокная пароксизмальная АВ тахикардия	1	0,48

Болезни органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлены у 172 пациентов, у 92 из них было обнаружено сочетание сразу нескольких заболеваний.

Структура сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
Желчекаменная болезнь	11	6,39
Желчекаменная болезнь + другая патология ЖКТ	37	21,51
Хронический некалькулезный холецистит + другая патология ЖКТ	14	8,14
Дискинезия желчевыводящих путей	14	8,14
Хронический панкреатит	4	2,32
Хронический панкреатит + другая патология ЖКТ	35	20,35
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	25	14,53
Хронический гастрит	34	19,77
Хронический гастрит+ другая патология ЖКТ	48	27,91
Хронический гастродуоденит	17	9,88
Хронический гастродуоденит + другая патология ЖКТ	42	24,42
Язвенная болезнь желудка	6	3,49
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	11	6,39
ЯБЖ + ЯБДПК	3	1,74
Неалкогольный стеатоз печени	6	3,49

Полипы различных отделов желудка	4	2,32
Полипы различных отделов кишечника	3	1,74
Дивертикул свода желудка	1	0,58
Дивертикулез сигмовидной кишки	1	0,58
Гемангиома печени	3	1,74
Кисты печени	5	2,9
Кисты поджелудочной железы	1	0,58
Неспецифический язвенный колит (болезнь Крона)	1	0,58

У 112 пациентов (42,42% от общего числа больных) в качестве одного из сопутствующих заболеваний была патология эндокринной системы, причем у 10 из них (8,93%) наблюдалось одновременное сочетание двух нозологических форм. Заболевания щитовидной железы диагностированы у 64 пациентов, паращитовидных желез — у 6 человек, сахарный диабет и нарушение толерантности к углеводам — у 49.

Таблица 7

Структура сопутствующих заболеваний эндокринной системы

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
Сахарный диабет + диффузный нетоксический зоб	3	2,68
Сахарный диабет + узловой нетоксический зоб	2	1,79
Сахарный диабет + аутоиммунный токсический зоб	2	1,79
Сахарный диабет + папиллярная карцинома щитовидной железы	1	0,89
Нарушение гликемии натощак + аутоиммунный тиреоидит	1	0,89

Узловой нетоксический зоб + папиллярная карцинома	1	0,89
Узловой нетоксический зоб	24	21,43
Многоузловой нетоксический зоб	6	5,36
Диффузный нетоксический зоб	4	3,57
Диффузно-узловой нетоксический зоб	3	2,68
Диффузный токсический зоб	2	1,79
Аутоиммунный тиреоидит	16	14,29
Полинодозный эутиреоидный зоб	1	0,89
Фолликулярная аденома щитовидной железы	1	0,89
Папиллярная карцинома щитовидной железы	7	6,25
Аденома паращитовидной железы	1	0,89
Первичный гиперпаратиреоз	4	3,57
Вторичный гиперпаратиреоз	1	0,89
Сахарный диабет II типа	36	32,14
Сахарный диабет I типа	1	0,89
Нарушение толерантности к углеводам	12	10,71

Заболевания дыхательной системы были выявлены у 34 человек (12,88%).

Таблица 8

Структура сопутствующих заболеваний дыхательной системы

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
бронхиальная астма	9	26,47
ХОБЛ и бронхиальная астма	3	8,82
ХОБЛ и хронический бронхит	13	38,24
хронический бронхит	7	20,59

аллергический альвеолит	1	2,94
саркоидоз легких	1	2,94

Болезни мочевыделительной системы диагностированы у 74 человек (28,03%), у 13 из них имелось сочетание двух заболеваний.

Таблица 9

Структура сопутствующих заболеваний мочевыделительной системы

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
мочекаменная болезнь	24	32,43
хронический пиелонефрит	17	22,97
кисты одной или обеих почек	17	22,97
хронический тубулоинтерстициальный нефрит	12	16,22
нефроптоз	5	6,76
нарушение минерального обмена в почках	4	5,41
нефроангиосклероз	3	4,05
ангиолипома почки	3	4,05
хронический гломерулонефрит	1	1,35
гипертоническая нефропатия	1	1,35

Структура сопутствующих заболеваний других органов и систем

Сопутствующее заболевание	Количество пациентов	%
Энцефалопатия (32 человека):		
Церебро-васкулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия	27	84,38
энцефалопатия смешанного генеза	4	12,5
посттравматическая энцефалопатия	1	3,12
Заболевания репродуктивной системы (28 человек):		
У мужчин (10 человек):		
гиперплазия предстательной железы	5	50
хронический простатит	5	50
У женщин (18 человек):		
миома матки	12	66,66
кисты яичников	2	11,1
аденома яичника	1	5,56
фибромы обоих яичников	1	5,56
эндометриоз	1	5,56
фиброаденоматоз молочных желез	1	5,56
Злокачественные новообразования (22 человек):		
рак почки	6	27,27
рак легкого	5	22,72
рак желудка	3	13,63
рак ободочной кишки	1	4,55

рак прямой кишки	2	9,09
рак молочной железы	2	9,09
меланома глаза	1	4,55
гигантоклеточная опухоль ребра	1	4,55
кардиоэзофагеальный рак + гипернефроидный рак почки	1	4,55

Особое наше внимание привлекли пациенты с кризовым течением артериальной гипертензии и выявленным новообразованием надпочечников. Они, как правило, направлялись на консультацию эндокринологами с подозрением на феохромоцитому. При дальнейшем обследовании по данным лучевых и лабораторных методов исследования этот диагноз не был подтвержден. Гистологическое исследование после операции во всех случаях установило наличие у пациентов аденокортикальной аденомы. По-видимому, такое кризовое течение артериальной гипертензии было обусловлено другими факторами. При обследовании врачами-неврологами до и после операции у этих больных было диагностировано наличие соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС), требующей специального лечения. Данная группа пациентов составила 44 человека (39 женщин и 5 мужчин), 16,66% от общего числа прооперированных больных со случайно выявленными образованиями надпочечников. Мы специально изучили данные литературы по этому вопросу и сравнили особенности клинических проявлений у пациентов с СДВНС и у больных с феохромоцитомой.

По данным литературы, соматоформные расстройства представляют собой группу психогенных заболеваний, характеризующихся патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание, но при этом не обнаруживаются морфологических проявлений на фоне неспецифических функциональных нарушений, которые нельзя объяснить известными

патофизиологическими механизмами [Ходарев Н.В., Жемчужнова Н.Л., Олемпиева Е.В., и соавт., 2013]. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы — это состояние, которое характеризуется нарушением нейрогуморальной регуляции деятельности внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, желез внутренней секреции). В МКБ-10 её код F45.3, распространенность данного заболевания среди соматических больных составляет в среднем 30% [Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В., 2014; Попов Ю.В., Вид В.Д., 2002]. При СДВНС вследствие дисрегуляции вазомоторных центров с тенденцией к симпатикотонии с недостаточной инактивацией катехоламинов развивается церебральный вазоспазм функционального характера, что приводит к недостаточной приспособляемости и неадекватности мозгового кровообращения регионарного характера при нарушении тканевых систем перекисного окисления липидов и дислипидемии в сочетании с гиперкортизолемией [Лурия А.Р., 2002]. По психопатологической характеристике, преморбиду и модусу поведения в болезни лиц с СДВНС можно разделить на два типа: у 65 % пациентов доминируют тревожно-фобические расстройства, у остальных преобладают патологические телесные ощущения (конэнестезиопатии) [Лас Е.А., Албантова К.А., 2011]. Общепринятой классификации СДВНС нет, чаще всего используется классификация Белоконь Н.А. с соавт. (1987) [Ацель Е.А., Газизов Р.М., 2008]:

- первичная или вторичная (возникшая на фоне хронического соматического заболевания) СДВНС;
- ведущий этиологический фактор: (резидуально-органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), невротическое состояние, пубертатный период, посттравматическая или конституциональная вегетативная дисфункция и др.);
- вариант СДВНС: ваготонический, симпатикотонический, смешанный;
- ведущая органная локализация или характер изменений артериального

давления, требующие коррекции: дискинезия желчевыводящих путей, кишечника, артериальная гипер- или гипотония, функциональная кардиопатия;

— степень тяжести: легкая, средне-тяжелая, тяжелая;

— течение: перманентное или пароксизмальное.

Понятия соматоформной вегетативной дисфункции (СВД), как и нейроциркуляторной дистонии (НЦД), изначально возникли в связи с проблемами военной медицины. Предтечей СВД был «синдром раздраженного сердца» (синонимы «невроз сердца», «солдатское сердце», «нейро-циркуляторная астения»), описанный в США в конце XIX века у молодых солдат [Абдуева Ф.М., Каменская Э.П., 2012]. Такое проявление СДВНС, при котором в первую очередь обращают на себя внимание изменения со стороны сердечно-сосудистой системы получило название «нейроциркуляторная дистония» (НЦД) или «нейроциркуляторная астения» (НЦА) [Ацель Е.А., Газизов Р.М., 2008]. Термин НЦД ввел академик Савицкий Н.Н. в 1952 г., выполняя социальный заказ Центрального военно-медицинского Управления Министерства обороны СССР, так как после Великой Отечественной войны при медицинском освидетельствовании призывников врачи все чаще стали выявлять лиц с колебаниями артериального давления и болями в сердце и потребовалось отличать эти изменения от органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего от гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [Куликов А.М., 1999]. Электрофизиологические данные указывают на то, что патологическая тревога нарушает вегетативный контроль регуляции сердечного ритма. Для тревожных состояний характерны активация симпатической нервной системы и изменение вагусного контроля с возможным увеличением вариабельности сердечного ритма при физической нагрузке, а затем и вне ее [Старостина Е.Г., 2006; Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E. et al., 1999].

В этиологии СДВНС играют роль наследственно-конституциональные особенности деятельности вегетативной нервной системы, неблагоприятное течение беременности и родов; из приобретенных факторов имеют значение повреждения ЦНС, психоэмоциональное напряжение, особенности личности, умственное и физическое перенапряжение, гормональный дисбаланс, инфекции, соматические заболевания, остеохондроз шейного отдела позвоночника, перенесенные операции, регулярное употребление алкоголя, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, длительная работа за компьютером, длительный просмотр телевизионных программ и др. [Ацель Е.А., Газизов Р.М., 2008]. Сложная социально-психологическая ситуация в современном мире вследствие негативных изменений среды обитания человека, межличностных отношений, микросоциального окружения, роста уровня невротизации, превышающих адаптационные возможности человека, формируют риск вегетативных, а в последующем кардиоваскулярных нарушений [Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В., 2014].

Жалобы у больных СДВНС всегда многочисленные и чрезвычайно разнообразные, их можно разделить на две группы:

1. Жалобы на какую-либо определенную систему органов. Например, повышение артериального давления под воздействием эмоциональных факторов, увеличение частоты пульса, аритмия, головокружение, говорит о проявлении СДВНС в виде жалоб на **сердечно – сосудистую систему;**

тошнота, рвота, диарея (не связанная с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или пищевым отравлением, сухость во рту, отрыжка, икота, вздутие живота, боли в животе — такими могут быть жалобы на **желудочно-кишечный тракт;**

чувство нехватки воздуха, чувство неполного вдоха («неудовлетворенность» вдохом), одышка, кашель не связанный с заболеваниями дыхательной системы - вот характерные жалобы на **систему органов дыхания;**

на **мочевыделительную систему**: частое мочеиспускание (не связанное с заболеваниями мочеполовой системы), увеличенное образование мочи (более 2 л/сут), чувство наполненного мочевого пузыря, не проходящее после мочеиспускания, внезапные, непреодолимые позывы к мочеиспусканию.

2. Жалобы, указывающие на хроническое поражение вегетативной нервной системы (сердцебиение, потливость, тремор, покраснение, чувство жара, беспокойство, панические атаки, боязнь замкнутого пространства, ощущение мимолетных болей, жжения, тяжести, напряжения, ощущения раздувания или растяжения в какой-либо части тела, и др.).

Отмечено, что у больных с СДВНС имеется сочетание жалоб из обеих представленных выше групп. Кроме того, пациенты, как правило, ведут себя чрезмерно эмоционально, проявляют большую заботу о здоровье, часто плачут. Они часто являются ипохондриками, склонны к самообвинению, жалуются на нарушение сна, ощущение страха. Для таких пациентов характерен стойкий дермографизм. Дермографизм - это реакция сосудов кожи на механическое раздражение, которое вызывают штриховым раздражением кожи тупым предметом. При слабом нажиме появляется белая полоса (вследствие спазма мелких сосудов), при сильном — красная (при расширении капилляров кожи). Если и при слабом, и при сильном нажиме возникает белый дермографизм, это означает, что преобладает активность симпатической нервной системы, если возникает красный дермографизм — преобладает тонус парасимпатической нервной системы. У ряда пациентов отмечается «пятнистое» покраснение верхней половины грудной клетки особенно в момент эмоционального напряжения, мраморность кожи (определяется симметричная пятнистость кожного покрова туловища и конечностей, напоминающая мрамор), гиперемия кожи лица и шеи, гипотермия кожи, гипергидроз и акроцианоз кистей рук.

У пациентов с СДВНС иногда встречается, так называемый, неинфекционный субфебрилитет — повышение температуры тела в пределах

37—37,9°C, выявляемое на протяжении всех суток (или только в какое-либо время суток) на протяжении нескольких недель, месяцев, реже лет. Такая длительность отличает субфебрилитет от кратковременно наблюдаемой субфебрильной лихорадки, встречающейся при острых заболеваниях. Причем такая температура тела не сопровождается ознобом, чувством жара, не нормализуется под действием антибиотиков, а иногда и жаропонижающих препаратов. Характерна также «извращенная» температура тела (при СДВНС температура под языком равна температуре в подмышечной впадине или даже ниже, хотя в норме под языком температура на 0,2°C выше, чем подмышкой) и температурные асимметрии - различная температура тела при измерении в разных подмышечных впадинах.

При объективном обследовании часто выявляются: лабильность артериального давления с тенденцией к гипертонии, имеется склонность к тахикардии, возникающей спонтанно и неадекватно ситуации, дыхательные расстройства в виде дыхательной аритмии (увеличение числа сокращений сердца во время вдоха, с уменьшением частоты его сокращений на выдохе), диспноэ, тахипноэ, так называемые, «тоскливые вздохи» (потребность периодически глубоко вдохнуть воздух).

При аускультации часто выслушиваются негрубые (функциональные) сердечные шумы.

При инструментальном обследовании - на ЭКГ выявляются чаще всего неопасные синусовые аритмии, легкие и редкие экстрасистолы, отсутствуют признаки ишемии миокарда, хотя при оценке питания миокарда некоторые незначительные отклонения от нормы все же отмечаются. При велоэргометрии чаще имеется снижение показателей физической работоспособности и толерантности сердечно – сосудистой системы к физической нагрузке. При обнаружении более серьезных нарушений проводят необходимые фармакологические пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ и др. При

эхокардиографии выявляются нарушения кровообращения, при реовазографии и капилляроскопии – нарушение тонуса сосудов, при термографии – нарушение терморегуляции организма.

При СДВНС важны консультации невролога, психотерапевта, психиатра. По показаниям назначают консультации ЛОР-врача, окулиста, эндокринолога. Обязательно проводят дифференциальную диагностику, позволяющую исключить заболевания, имеющие сходную с СДВНС симптоматику. Например, если пациент предъявляет жалобы со стороны работы сердца, исключают ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, симптоматическую гипертензию, системные поражения сердца, ревмокардит, врожденные пороки сердца, неревматический кардит и др. Лихорадочные проявления требуют исключить инфекционную и системную патологию, онкозаболевания, назначить всестороннее обследование с постановкой предварительного диагноза «лихорадка неясного генеза». И так далее, по системам органов в зависимости от предъявляемых больным жалоб.

Примерно у трети больных со случайно выявленными новообразованиями надпочечников выявлялась ранее не диагностированная артериальная гипертензия, предположительно трактованная как симптоматическая. В большинстве наблюдений она носила транзиторный характер и не вызывала заметного ухудшения самочувствия, однако в ряде случаев отмечалось ее кризовое течение. Как правило, такое течение артериальной гипертензии было характерно для пациентов с феохромоцитомой или соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. Отличие течения гипертонического криза при СДВНС от течения криза при феохромоцитоме заключалось в том, что в первом случае сначала появляется или усиливается головная боль, возникает онемение и похолодание конечностей, и только потом возникает повышение артериального давления до 150/90 - 180/110 мм рт. ст., пульс учащается до 110—140 уд./мин, отмечаются боли в области сердца, появляется возбуждение, двигательное

беспокойство, иногда температура тела повышается до 38-39° С. Во втором случае, при феохромоцитоме, криз развивается внезапно, без предвестников. Провоцировать криз могут механическое раздражение опухоли (пальпация живота), гипервентиляция, употребление алкогольных напитков и пищевых продуктов, содержащих тирамин (некоторые сорта сыра, отдельные марки красных вин), прием лекарственных препаратов с выраженными сосудорасширяющими свойствами (гистамин, сульфат магния, эуфиллин, папаверин и др.). Клиническая картина в период гипертонического криза при феохромоцитоме обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов. АД повышается мгновенно до 250/130 - 300/150 мм рт. ст. Наблюдаются бледность, акроцианоз, потливость (иногда профузная), дрожание тела, тахикардия, могут нарушаться зрение и слух. Повышается температура тела, выявляется лейкоцитоз и гипергликемия, в моче может определяться сахар. На ЭКГ разнообразные нарушения ритма. Криз может осложняться нарушением мозгового кровообращения, отеком легких. Прекращается криз внезапно. Выход из криза характеризуется быстрым снижением АД, нередко сопровождающимся ортостатической гипотонией; прекращается тахикардия, бледность лица сменяется покраснением, появляется ощущение теплоты в теле, больные крайне измождены. Длительность приступа колеблется от нескольких секунд до нескольких дней; частота приступов различна - от 1-2 в течение нескольких месяцев, до 5-10 в течение часа. Кризы при феохромоцитоме не сопровождаются потерей сознания. Исключения составляют «адреналиновые» феохромоцитомы у молодых людей. У этих пациентов криз начинается с резко выраженной тахикардии («сердце хочет выпрыгнуть из грудной клетки»). Это связано с эффективным воздействием адреналина на β_1 рецепторы сердца. Увеличиваются разовая и минутная производительности сердца, ведущие к подъему АД, что сопровождается пульсирующими головными болями. Общее периферическое сопротивление при этом снижается, что связано с воздействием адреналина на β_2 рецепторы резистивных сосудов. На фоне повышенного АД, если пациент

принимает вертикальное положение, то возникает ортостатический коллапс. Это связано с расширением резистивных сосудов под воздействием β_2 рецепторов и возникающим, вследствие этого, временного несоответствия емкости сосудистого русла объему циркулирующей крови. В дальнейшем общее периферическое сопротивление, как правило, повышается, по-видимому, за счет стимуляции α_1 рецепторов, выброса вазопрессина и ангиотензина 2.

При анализе характера кризов АГ у больных феохромоцитомой можно выделить две фазы криза. Первую фазу мы условно называем «симпатической». У больных последовательно развиваются следующие симптомы: резко выраженная тахикардия с пульсирующими головными болями и бледностью кожного покрова. Затем возникает чувство похолодания нижних конечностей, «ползания мурашек», внутренняя дрожь и озноб. Известно, что катехоламины не проникают через гемато-энцефалический барьер [Гарднер Д., Шобек Д., 2011], но в этот период они воздействуют на рецепторы незащищенных подкорковых центров (гипоталамус, гипофиз, эпифиз), возникает необъяснимое чувство тревоги и страха смерти. Вторая фаза - «парасимпатическая». Она связана с активацией парасимпатических центров вегетативной нервной системы и снижением выброса катехоламинов в кровотоки, а также их метаболизма. Лицо становится красным, наблюдается обильное потоотделение, может быть брадикардия. В связи с расширением сосудов почки (реактивная гиперемия) усиливается почечный кровоток и фильтрация первичной мочи, у пациентов наблюдается полиурия.

У пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников и СДВНС такой периодичности в течение криза мы не встретили ни разу. Симптомы возбуждения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у них наблюдались, как правило, одновременно и беспорядочно. Криз начинался с тахикардии, но при этом наблюдалась гиперемия кожи лица, чего никогда не было при феохромоцитоме. Эти пациенты жаловались на чувство тревоги и страха, иногда переходящее в паническое состояние. Но в отличие от пациентов с феохромоцитомой, чувство страха у них наблюдалось и

вне криза. Кризы при СДВНС провоцировались стрессовыми ситуациями, нахождением в замкнутом пространстве, в метро, в переполненном транспорте, что не было отмечено ни у одного пациента с феохромоцитомой. Боязнь замкнутого пространства у этих пациентов часто выступала на первое место, или этот симптом легко выявлялся даже при поверхностном опросе больного.

Другим признаком возбуждения парасимпатической системы является полиурия. У всех пациентов с феохромоцитомой она наблюдалась в конце криза, у пациентов с СДВНС она могла быть на любом этапе его течения, а у некоторых из них она возникала задолго до развития криза и расценивалась нами как предвестник. Следует также отметить, что при анализе нашего материала мы убедились в том, что при феохромоцитоме предвестников криза не бывает вообще. У пациентов со случайно выявленными новообразованиями и СДВНС такие предвестники могут быть. Одним из них могла быть полиурия. Она связана с формированием очага торможения в гипоталамической области, возникающие при этом процессы ведут к подавлению продукции антидиуретического гормона, что, в свою очередь является причиной возникновения полиурии (гипоталамический криз). И наоборот, при возбуждении резко увеличивается продукция вазопрессина (антидиуретического гормона), что ведет к временной задержке мочи, которая также может быть симптомом предвестника криза. У пациентов с феохромоцитомой такого симптома мы не встретили ни разу. Следует также отметить, что при появлении подобных предвестников пациентки, как правило знают, что через несколько часов возникнет криз.

В литературе также есть указания, что у больных феохромоцитомой могут быть потеря сознания и судороги [Николаев О.В., 1965]. Судорог ни у одного из наших пациентов не наблюдалось. Они были у 2 пациентов с гормонально неактивными адренокортикальными аденомами надпочечников с СДВНС. По данным литературы они возникают, если возбуждение с гипоталамического очага распространяется на стволовые структуры. Стоит отметить, что возникновение

судорожного синдрома возможно у пациентов с сочетанием эпилепсии и феохромоцитомы.

У половины пациентов с инциденталоматами отмечались неспецифические клинические проявления (умеренная слабость, изменение массы тела и др.). В то же время некоторые из этих проявлений – такие как резкое снижение массы тела, лихорадка неясного генеза, разной степени выраженности болевой синдром в поясничной области – заставляли, прежде всего, думать о злокачественном характере новообразования. Обычно болевой синдром наблюдался при размерах опухоли, превышающих 6 см в диаметре, и был обусловлен компрессией или инвазией близлежащих тканей и органов. Примерно у 20% пациентов какие-либо жалобы отсутствовали.

Анализируя клинические проявления у больных с гипертонической болезнью, мы пришли к выводу, что у этих пациентов они, как правило, имеют свои отличия [Саблин И. В., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Русаков В. Ф., 2018]. Гипертонические кризы у них не сопровождались выраженной вегетативной симптоматикой как у пациентов из двух других групп. Основные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Проявление	Период криза	СДВНС	Феохромоцитома	Гипертоническая болезнь
Факторы, провоцирующие криз	Перед началом криза	Стрессовая ситуация	Механическое раздражение опухоли, прием алкоголя и др.	Эмоциональное возбуждение
Наличие «предвестников» криза	Перед началом криза	Имеются	Отсутствуют	Отсутствуют
Тахикардия	Начало	Отмечается	Отмечается	Отмечается
Брадикардия	Начало	Может отмечаться	Не характерна	Не характерна
Изменение окраски кожного покрова	Начало	Покраснение лица	Бледность лица	Покраснение лица

	Конец	Может отмечаться бледность	Покраснение лица	Покраснение лица
Полиурия	Начало	Может отмечаться как предвестник	Не характерна	Не характерна
	Конец	Может отмечаться	Отмечается	Не характерна
Диарея	Во время криза	Может отмечаться	Не характерна	Не характерна
Тревога, страх смерти	Вне криза	Отмечается	Не характерна	Не характерна
	Во время криза	Усиливается	Отмечается	Может возникать
Боязнь замкнутого пространства	Вне криза	Отмечается	Не характерна	Не характерна

Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в рамках проведения данной работы мы специально не изучали, однако при дальнейшем наблюдении больных нами отмечено, что проявления СДВНС после операции сохранялись, что подтверждает отсутствие обусловленности данной клинической картины наличием опухоли надпочечника.

Глава 4

Лучевые методы в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников

Инциденталомы надпочечников выявляются при помощи лучевых методов исследования, которые проводятся, как правило, до определения гормональной активности этих новообразования. Поэтому данные, получаемые с помощью этих методов, представляют собой большую ценность для проведения дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

В нашем исследовании был проведен ретроспективный анализ результатов обследования с помощью УЗИ, МРТ и КТ группы из 264 больных, которая включала в себя пациентов с инциденталомами надпочечников. Окончательные диагнозы были установлены на основании послеоперационных гистологических и иммуногистохимических исследований. Мы сравнили результаты УЗИ, МРТ и КТ у пациентов с гормонально-неактивными аденомами с данными, полученными у больных со случайно выявленными феохромоцитомами, миелолипомами, кистами, адренокортикальными карциномами и метастазами в надпочечник.

Как уже было описано выше, по причине доступности, отсутствия лучевой нагрузки и экономичности УЗИ является скрининговым методом в топической диагностике случайно выявленных новообразований надпочечников. По данным литературы, предположить злокачественность новообразования можно на основании его размеров. По результатам исследований, среди случайно выявленных опухолей надпочечников только около 2% карцином имеют размер менее 4 см в диаметре, размеры от 4 см до 6 см имели 6% новообразований, около 90% имеют размер более 6 см [Mansmann G., Lau J., Balk E., et al., 2004; Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., et al., 2005; Nawar R, Aron D., 2005].

При УЗИ аденома надпочечника выявляется как гипоэхогенная опухоль с четким, ровным контуром, как правило, однородной внутренней структуры,

размером от 1 до 8,5 см. Приблизительно в равных соотношениях встречаются опухоли, не имеющие дорсальных эффектов и вызывающие эффект акустической тени [Солдатова Т. В., 2011]. Проведя анализ данных, полученных у наших пациентов со случайно выявленной аденомой (n=143) при проведении УЗИ, выяснилось, что аденома определялась как гипоэхогенная опухоль с четкими ровными контурами, как правило, однородной структуры. Максимальный размер аденомы составил 8,0 x 7,5 см, минимальный — 1,0 x 0,9 см, медиана размера составила $3,47 \pm 1,52$ см.

Метод ультразвуковой диагностики обладает достаточной информативностью, чтобы позволить дифференцировать феохромоцитому и адренокарциному от аденомы (чувствительность 93% и 100% соответственно) [Воронцова С. В., 2002]. Феохромоцитомы определяется как округлое образование с утолщенной капсулой. Внутренние и наружные контуры капсулы ровные, четкие. Эхогенность опухоли по сравнению с паренхимой печени снижена. Структура может быть очень вариабельной: гомо- или гетерогенной из-за кровоизлияний, некрозов и кист [Farrugia F.A., Charalampopoulos A., 2019]. Причем, чем больше опухоль, тем более вероятны кровоизлияния и некрозы [Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Курьянов Д.П., 2007]. Важным отличительным признаком феохромоцитомы является наличие в опухоли кровотока, который имеет как перинодулярный, так и интранодулярный характер [Gerdemann C., Deeg K.H., 2013]. Случайно выявленная феохромоцитомы (n=17) на УЗИ выявлялась нами как гипоэхогенное образование овальной или округлой формы с четкими контурами. У опухолей, чей размер превышал 4 см, внутренняя структура была неоднородной, с анэхогенными участками (зоны распада) и гиперэхогенными включениями с четкой акустической тенью (кальцинаты).

Адренокортикальные карциномы в УЗ изображении имеют негетерогенно-пониженную эхогенность или отличаются чередованием зон повышенной и пониженной эхогенности [Panchani R., Goyal A., Varma T. et al., 2012].

Гормонально-неактивный рак коры надпочечника обычно имеет большой размер, неправильную форму, с неровными контурами, неоднородную структуру [Papierska L., Cichocki A., Sankowski A.J. et al., 2013], пери- и(или) интранодулярный кровоток при цветовом и энергетическом доплеровском картировании [Смоленцева Н.В., 2004]. Ткань пораженного надпочечника на УЗИ не определяется. Как правило, затруднения в топической (преимущественно ультразвуковой) диагностике первичных опухолей возникают в тех случаях, если их размеры превышают 12 см [Fassnacht M., Libé R., Kroiss M, et al., 2011]. При этом сложно определить вид опухоли, возможность ее прорастания в окружающие органы и ткани, степень инвазии, метастатическое поражение забрюшинных и парааортальных лимфатических узлов. Установить органную принадлежность удается в 75% наблюдений таких новообразований [Ремняков В.В., 2005].

Адренкортикальные карциномы (n=23) у 18 пациентов представляли собой образования округлой или овальной формы с ровными контурами и однородной структурой. В виде образований неправильной формы с неровными бугристыми контурами и неоднородной структурой они были выявлены у 5 пациентов. Размер новообразований варьировал от 5,0 x 4,6 см до 20,2 x 14,9 см, медиана размера составила $6,87 \pm 3,48$ см.

При УЗИ миелолипома выявляется как однородное гиперэхогенное образование правильной округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами [Федоров Е. А., Саблин И. В., 2014; Nabi J., Rafiq D., Authoy F.N., Sofi G.N., 2013]. Миелолипомы (n=10) при УЗИ нами определялись также как гиперэхогенные новообразования округлой формы с четкими контурами. Наличие преобладающего жира в образовании надпочечника патогномонично для миелолипомы. МРТ брюшной полости, по сравнению с УЗИ, более эффективно в диагностике этих новообразований. Благодаря различию интенсивности T1 и T2 сигналов, можно дифференцировать аденому надпочечников от миелолипомы. МРТ демонстрирует специфичную для миелолипомы картину жировой опухоли.

При этом диагностически значимой можно считать импульсную последовательность IR (с подавлением жира) в режиме T2 взвешенных изображений. Выявляется потеря сигнала от миелолипомы в сравнении со стандартным изображением в T2 режиме (импульсная последовательность FAST SE). Данная особенность миелолипомы является характерным признаком, отличающим ее от адренкортикальной неоплазии, «теряющей» интенсивность сигнала при проведении МР-исследования в импульсной последовательности GE (out of phase) в режиме T1 взвешенных изображений (по сравнению с T1 взвешенными изображениями и импульсной последовательности SE) и хорошо визуализирующейся на T2 взвешенных изображениях в импульсной последовательности IR [Федоров Е. А., Саблин И. В., 2014].

Лучевая картина кист наиболее характерно проявляется при МРТ и УЗИ, которые являются методами выбора в диагностике жидкость-содержащих образований. При УЗИ кисты выглядят как анэхогенные объемные образования с наличием капсулы, с ровными, четкими контурами, сопровождаются акустическим эффектом «дорзального усиления» [Емельянов С.И., Богданов Д. Ю., 2012]. Киста надпочечника (n=26) на УЗИ имела вид анэхогенного образования округлой формы с четкими ровными контурами, с наличием капсулы и акустическим эффектом «дорзального усиления». В 4 случаях отмечалось наличие кальцинатов в стенке кисты.

Среди наиболее распространенных в настоящее время лучевых методов исследования нами было отдано предпочтение компьютерной томографии, по причине того, что данный метод обладает большей информативностью при исследовании новообразований надпочечников чем МРТ [Lafemina J., Brennan M.F., 2012; Араблинский А.В., Сидорова Ю.В., 2011; Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D., et al., 2003]. МРТ была выполнена 14 пациентам (как правило, при проведении этого исследования и происходило случайное обнаружение инциденталомы), которым впоследствии была проведена КТ с внутривенным

контрастированием с целью оценки денситометрических характеристик опухоли в разные фазы исследования.

Принцип использования КТ для дифференциальной диагностики новообразований основывается на определении плотности веществ, входящих в их состав. Чем больше липидов входит в состав опухоли, тем меньшей будет ее денситометрическая плотность. Так, у богатых липидами тканей, которые характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника [Arnaldi G., Boscaro M., 2012], она достаточно низкая (менее 10-15 ед. Н.) [Korivi B. R., Elsayes K. M., 2013; Sahdev A. et al., 2010]. Однако до 25% доброкачественных аденом могут не иметь столь низкой нативной плотности [Sundin A., 2012].

По мнению многих современных авторов, малый размер (менее 4 см), четкий, ровный контур, плюс равномерное распределение низкой плотности (менее 10 ед. Н), характеризуют, как правило, доброкачественные новообразования [Wong K.K. et al., 2012; Sahdev A. et al., 2010; Young W.F. et al., 2007]. Крупные опухоли надпочечников (более 4 см), не имеющие классических признаков доброкачественности, с большей вероятностью оказываются злокачественными [Korivi B.R., Elsayes K.M., 2013; Lee M.J. et al., 1991]. Так же особенностью злокачественных новообразований является их быстрый рост в течение короткого интервала времени. С другой стороны, опухоли, которые стабильны в течение длительного периода времени, с большей вероятностью, бывают доброкачественными. Нечеткие и неровные контуры образования, не являются достоверными признаками злокачественности [Sahdev A. et al., 2010].

Признаки феохромоцитомы по данным компьютерной томографии, описанные литературе — наличие кистозных полостей, кальцификации, фиброза, участков некроза, внутренних кровоизлияний. Феохромоцитомы часто выглядят как опухоль с денситометрической плотностью до 30-40 HU с четкими контурами с участками снижения плотности [Farrugia F.A., Charalampopoulos A., 2019].

По данным литературы, аденокортикальные карциномы при исследовании методом компьютерной томографии без проведения внутривенного контрастирования демонстрируют более высокую плотность чем аденомы, со специфичностью к дифференциации аденомы от карциномы 100% и 96,9% с использованием порога в 10 и 20 HU соответственно [Young W.F.Jr., 2011; Boland G.W.L., Blake M.A., Hahn P.F. et al., 2008; Hamrahian A.H., Ioachimescu A.G., Remer E.M. et al., 2005]. Характерными чертами карциномы коры надпочечников, при визуализации при помощи КТ, являются: крупный размер (>6 см), хорошо выраженный контур с тонкими ярко выраженными краями, и появление так называемой «звездчатости с низким затуханием» в центре опухоли на изображениях, получаемых при КТ с усилением. Прорастание опухоли в нижнюю полую вену (НПВ) с образованием тромба может определяться на КТ примерно у 15% пациентов [Boland G.W.L., Blake M.A., Hahn P.F. et al., 2008].

Как принято считать, наличие нечетких контуров часто является основным признаком злокачественного характера образования. Но это не всегда так. Также и наличие четко ограниченных контуров не обязательно является признаком доброкачественности процесса [Zhang H.M., Perrier N.D., Grubbs E.G. et al., 2012].

Наличие кальцификатов, ослабление или отсутствие контраста в центральной области, также были предложены в качестве типичных признаков аденокортикальной карциномы [Fishman E.K., Deutch B.M., Hartman D.S. et al., 1987; Dunnick N.R., 1990; Ribeiro J., Ribeiro R.C., Fletcher B.D., 2000]. Как показал в своем исследовании Чжан Х.М. и др. [Zhang H.M., Perrier N.D., Grubbs E.G. et al., 2012], точечные, пятнистые или имеющие неправильную форму узловые кальцификаты присутствовали в 37%, а низкий уровень контрастирования центральной зоны определялся во всех опухолях. Звездчатый рисунок в центральной области обнаруживался в более чем в половине опухолей [Zhang H.M., Perrier N.D., Grubbs E.G. et al., 2012]. Такая же картина была описана Рибейро и соавт. [Ribeiro J., Ribeiro R.C., Fletcher B.D., 2000] как рисунок, напоминающий «центральный рубец» в первичных опухолях печени. Однако, как

отметил Фишман и соавт. [Fishman E.K., Deutch B.M., Hartman D.S. et al., 1987] подобные проявления также характерны для феохромоцитомы, крупных метастазов, и даже аденомы, и поэтому не могут быть использованы в качестве отличительного признака адренокортикального рака.

При проведении пациентам КТ с внутривенным «усилением» и измерением денситометрической плотности образования на разных фазах выведения контрастного вещества, получены данные, свидетельствующие о том, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности (через 10 мин после введения контраста абсолютный процент вымывания более 50), в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе аденом, с одной стороны, от феохромоцитомы, карциномы и метастазов – с другой [Саблин И. В., Русаков В. Ф., Федоров Е. А. и др., 2015; Мельниченко Г. А. и соавт., 2014].

Для расчета этой скорости были разработаны два метода: определение абсолютного процента вымывания контрастного вещества (АПВК) и относительного процента вымывания контрастного вещества (ОПВК) [Korivi B.R., Elsayes K.M., 2013].

Для определения АПВК сначала проводится измерение денситометрической плотности образования в исследовании без контрастирования (нативная плотность), затем на 60 секунде после введения контраста, и через 10-15 минут после введения препарата (отсроченная фаза).

Абсолютный процент вымывания рассчитывается по формуле:

АПВК = [(Плотность образования на 60 секунде после контрастного усиления, ед. Н - Плотность образования в отсроченную фазу, ед. Н) / (Плотность образования на 60 секунде после контрастного усиления, ед. Н - Плотность образования до контрастирования, ед. Н)] × 100.

По данным литературы, для диагностики аденомы надпочечника при используемой десятиминутной отсрочке значение АПВК $\geq 52\%$ имеет 100% чувствительность и 98% специфичность [Caoili E.M. et al., 2002]. Метод, использующий отсрочку в 15 минут, при значении АПВК $\geq 60\%$ имеет чувствительность около 87% и специфичность 94% [Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J., 2012; Dunnick N.R., Korobkin M., 2002; Korobkin M. et al., 1998].

Показатели параметров, отражающих скорость вымывания контраста, имеют свою диагностическую ценность для выявления аденокарцином только в сочетании с другими признаками малигнизации, позволяющими дифференцировать злокачественные опухоли от других образований [Zhang H.M., et al., 2012].

Объясняется это тем, что аденомы выводят контраст быстрее, чем другие опухоли надпочечников, в том числе и злокачественные, которым требуется большее время для выведения контрастного вещества [Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J., 2012]. Ряд авторов обращают внимание на то, что для вычисления АПВК требуется измерение денситометрической плотности образования без контрастирования, что в повседневной практике не всегда получается [Korivi V.R., Elsayes K.M., 2013]. У таких пациентов возможно рассчитать относительный процент вымывания с помощью следующей формулы:

$$\text{ОПВК} = \left[\left(\frac{\text{Плотность образования на 60 секунде после контрастного усиления, ед. Н} - \text{Плотность образования в отсроченную фазу, ед. Н}}{\text{Плотность образования на 60 секунде после контрастного усиления, ед. Н}} \right) \times 100 \right]$$

Доказано, что ОПВК $\geq 50\%$ при использовании параметра отсрочки 10 минут характерен для аденомы надпочечника. Описано, что чувствительность данного метода составляет 98%, специфичность - 100% [Реña C.S. et al., 2000]. При использовании данных, полученных через 15 минут после внутривенного усиления, аденому характеризует значение ОПВК $\geq 40\%$. Эта методика имеет чувствительность 96% и специфичность 100% [Dunnick N.R., Korobkin M., 2002; Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J., 2012].

С целью дифференциации аденомы от других доброкачественных опухолей было предложено выполнение четырехфазной КТ. В процессе выполнения одного исследования выполняются измерения в безконтрастную, артериальную, венозную фазы и измерение плотности образования с отсрочкой 5 минут после введения препарата. Сравнительный анализ расчетов абсолютного и относительного процентов вымывания показал диагностическую точность метода в 97,1%. ОПВК является наиболее точным диагностическим показателем скорости вымывания контраста. Четырехфазная КТ как метод визуализации надпочечников является относительно новым и перспективным, он может использоваться в диагностике из-за непродолжительного времени сканирования - 5 минут, вместо сканирования в отсроченную фазу через 10 или 15 минут [Foti G. et al., 2012].

В проведенном нами исследовании основными критериями при оценке компьютерных томограмм были: размер выявленного образования, его форма, контуры, структура, наличие капсулы, денситометрическая плотность в различные фазы исследования, присутствие включений и увеличенных лимфоузлов, отношение к другим органам. У 117 больных (77 аденом, 23 АКК и 17 феохромоцитом) проведена оценка количественных денситометрических показателей при четырехфазной КТ: в нативную фазу, с внутривенным «усилением» рентгеноконтрастным средством с получением изображений в артериальную, венозную и отсроченную (через 10 минут) фазы. Результаты сравнительного анализа компьютерных томограмм пациентов с диагностированными светлоклеточными адренокортикальными аденомами, феохромоцитомами и карциномами представлены в таблице 12.

Результаты сравнительного анализа компьютерных томограмм

Критерии КТ		Аденома	Карцинома	Феохромоцитома
Количество наблюдений		77	23	17
Расположение	справа	37 (48,05%)	7 (30,43%)	6 (35,29%)
	слева	39 (50,65%)	15 (65,22%)	11(64,71%)
	двустороннее	1 (1,3%)	1 (4,35%)	0
Минимальный размер, см		1,0 x 0,9	5,0 x 4,6	1,6 x 1,0
Максимальный размер, см		8,0 x 7,5	20,2 x 14,9	4,8 x 4,3
Медиана размера, см		3,47±1,52	6,87±3,48	3,36±0,87
Форма	овальная	38; (49,35%)	9; (39,13%)	7 (41,18%)
	округлая	31; (40,26%)	9; (39,13%)	10 (58,82%)
	неправильная, бугристая	8; (10,39%)	5; (21,74%)	0
Контур	четкие	77; (100%)	18; (78,26%)	17 (100%)
	нечеткие	0	5; (21,74%)	0
	ровные	74; (96,1%)	18; (78,26%)	17 (100%)
	неровные	3; (3,9%)	5; (21,74%)	0
Капсула	определяется	5; (6,5%)	3; (13,04%)	17 (100%)
	не определяется	72; (93,5%)	20; (86,96%)	0
очений	некроз	2; (2,6%)	4; (17,39%)	6 (35,29%)

	кальцинаты	5; (6,49%)	3; (13,04%)	0
Минимальная денситометрическая плотность в нативную фазу, ед. Н		-29-(-17)	+13-(+17)	+17
Максимальная денситометрическая плотность в нативную фазу, ед. Н		+35	+37- (+45)	+47
Медиана денситометрической плотности в нативную фазу, ед. Н		-0,39±13,28	+27,32±8,6	+31,82±8,64
Максимальное повышение денситометрической плотности	Артериальная фаза	66; (85,71%)	11; (47,82%)	17 (100%)
	Венозная фаза	10; (12,99%)	6; (26,09%)	0
	Отсроченная фаза	1 (1,3%)	6; (26,09%)	0

Минимальная денситометрическая плотность аденомы (рис. 1) в нативную фазу исследования составляла $-29(-17)$ ед. Н, максимальная плотность, отмеченная у аденомы, была $+35$ ед. Н, медиана значения $-0,39\pm 13,28$ ед. Н.



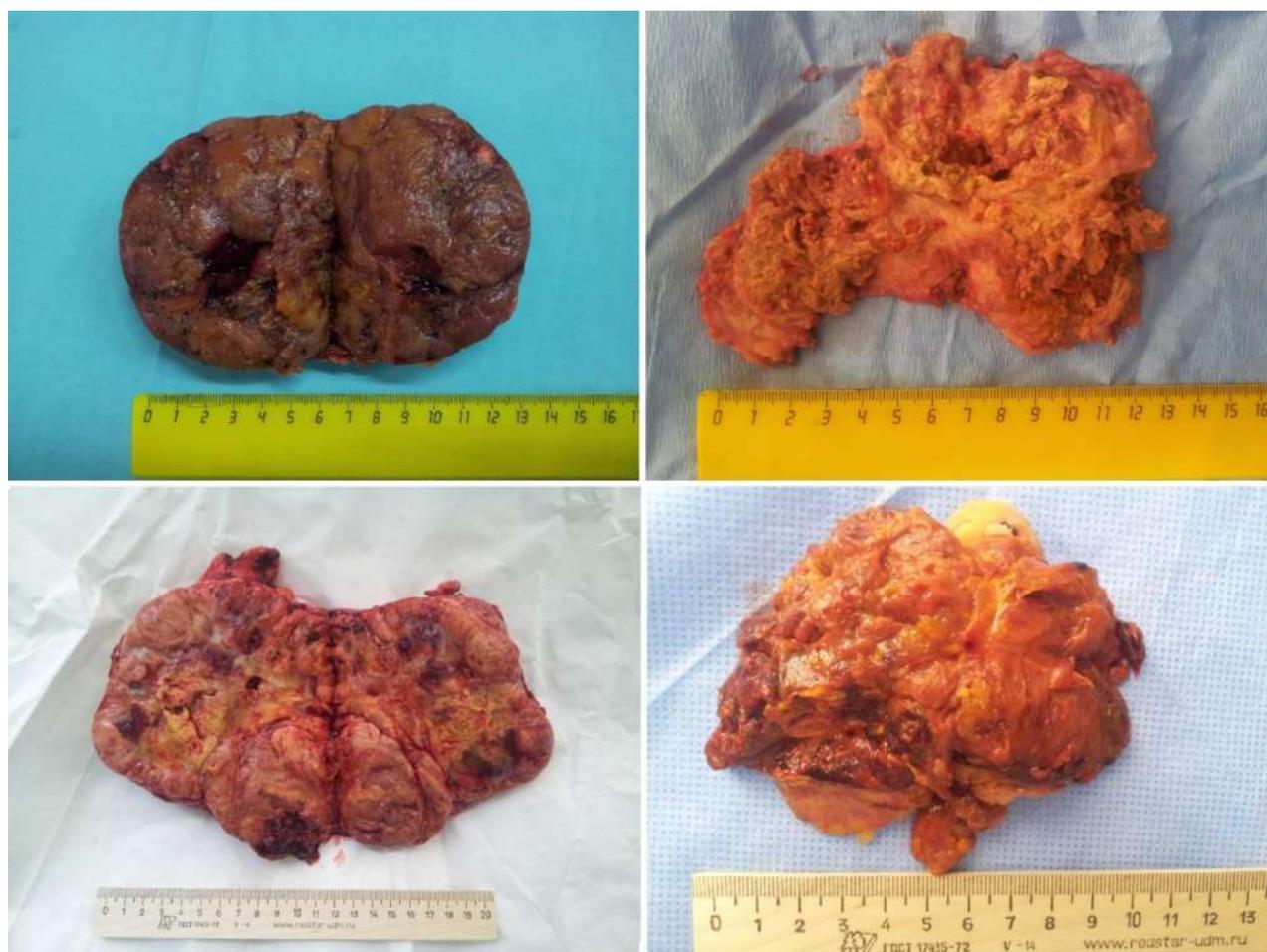
Рис. 1 Светлоклеточная аденокортикальная аденома. Макропрепарат.

Адренокарциномы (рис. 2) же отличались повышенной нативной плотностью- карцинома с наименьшей денситометрической плотностью имела значение $+13-(+17)$ ед. Н, с наибольшей - $+37-(+45)$ ед. Н. Медиана значения денситометрической плотности в нативную фазу у аденокортикального рака составляла $+27,32\pm 8,6$ ед. Н. Стоит отметить, что неоднородную структуру имели 18 (78,26%) адренокарцином, но в нашем исследовании встретились 5 (21,74%) АКК, которые по описанию КТ были однородными.

Отмечено, что феохромоцитомы также имели достаточно высокую нативную плотность - от $+17$ ед. Н у опухоли с наименьшим значением, до $+47$ ед. Н у образования с наибольшей денситометрической плотностью, с медианой

значений $+31,82 \pm 8,64$ ед. Н. Размер же случайно-выявленных феохромоцитом на основании данных КТ был $3,36 \pm 0,87$ см.

Исходя из этого можно сделать вывод о том, что карциномы надпочечника отличаются большей денситометрической плотностью чем аденомы, однако важно помнить о том, что иногда могут встречаться как неоднородные по структуре аденомы с повышенной плотностью, так и адренокортикальные карциномы с однородной структурой небольшого размера и невысокой плотности. При выявлении на КТ образования с высокой нативной плотностью возникает необходимость дифференциальной диагностики рака коркового слоя и, прежде



всего, феохромоцитомы.

Рис. 2 Адренокортикальные карциномы. Макропрепараты.

КТ с внутривенным контрастированием было выполнено всем пациентам со случайно-выявленной феохромоцитомой, адренокортикальным раком и 77

пациентам с аденомой надпочечника (53,85% от общего числа больных с адренокортикальной аденомой). При проведении данного исследования карциномы в 20 случаях (86,96%) неоднородно накапливали контрастное вещество (рис. 3). В венозную фазу максимально повышали свою плотность 26,09% адренокарцином (рис. 4). Так же 26,09% повышали свою плотность в отсроченную фазу (через 10 минут после в/в введения контраста), что говорит о медленном вымывании контрастного вещества из этих опухолей.

Отчетливо выраженное накопление контрастного вещества центральной частью опухоли в меньшей степени чем по периферии было отмечено у 4 (17,39%) карцином за счет наличия зоны распада. Включения в строме в виде кальцинатов и некрозов были выявлены у 7 (30,43%) опухолей. Признаки прорастания в соседние органы (почку, сосудистую ножку почки, нижнюю полую вену, поджелудочную железу или мягкие ткани поясничной области) определялось в трёх (13,04%) случаях; смещение, сдавление или деформация соседних органов опухолью - в 10 (43,48%).

Небольшие феохромоцитомы (менее 3 см в диаметре) (n=6), все были однородными по структуре. Опухоли большего размера отличались неоднородной плотностью за счет наличия участков некроза и микрокальцинатов. Тем не менее, все без исключения феохромоцитомы отличались выраженным накоплением контрастного вещества в артериальную фазу исследования — разница между нативной плотностью и плотностью, определяемой в артериальную фазу исследования составила $105,81 \pm 61,69$ ед. Н.

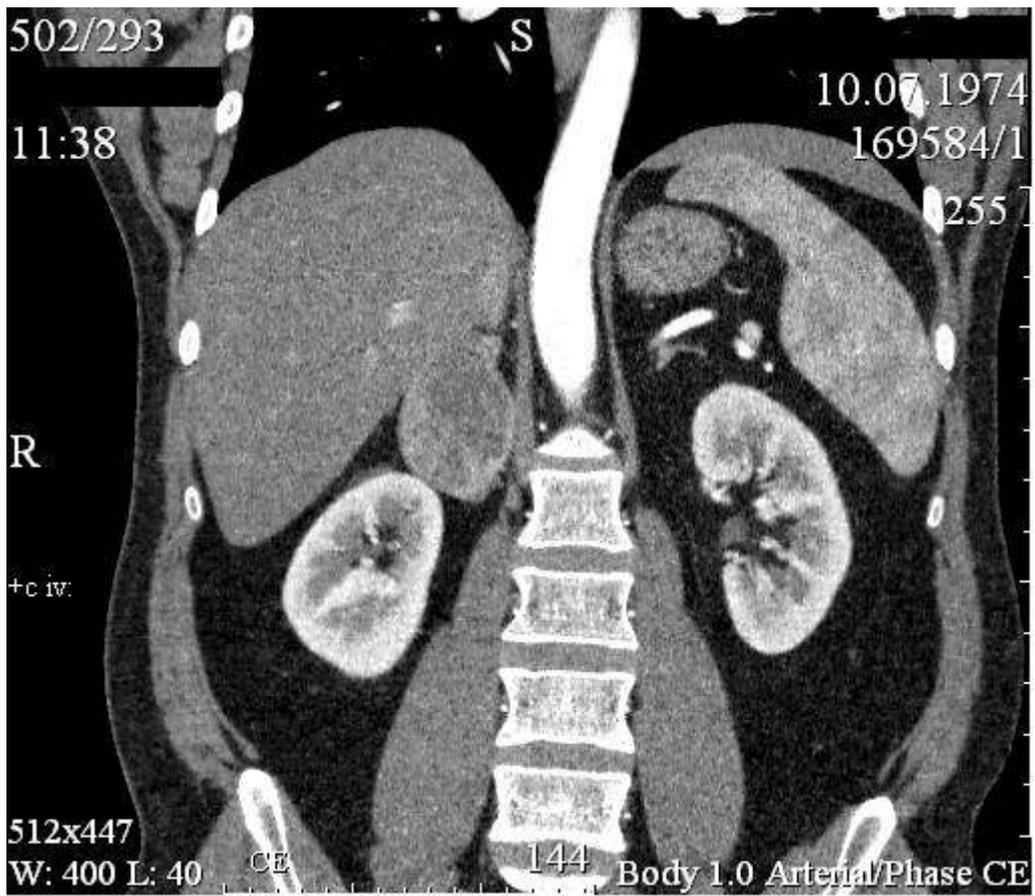


Рис. 3 Карцинома правого надпочечника. Компьютерная томография, артериальная фаза исследования.

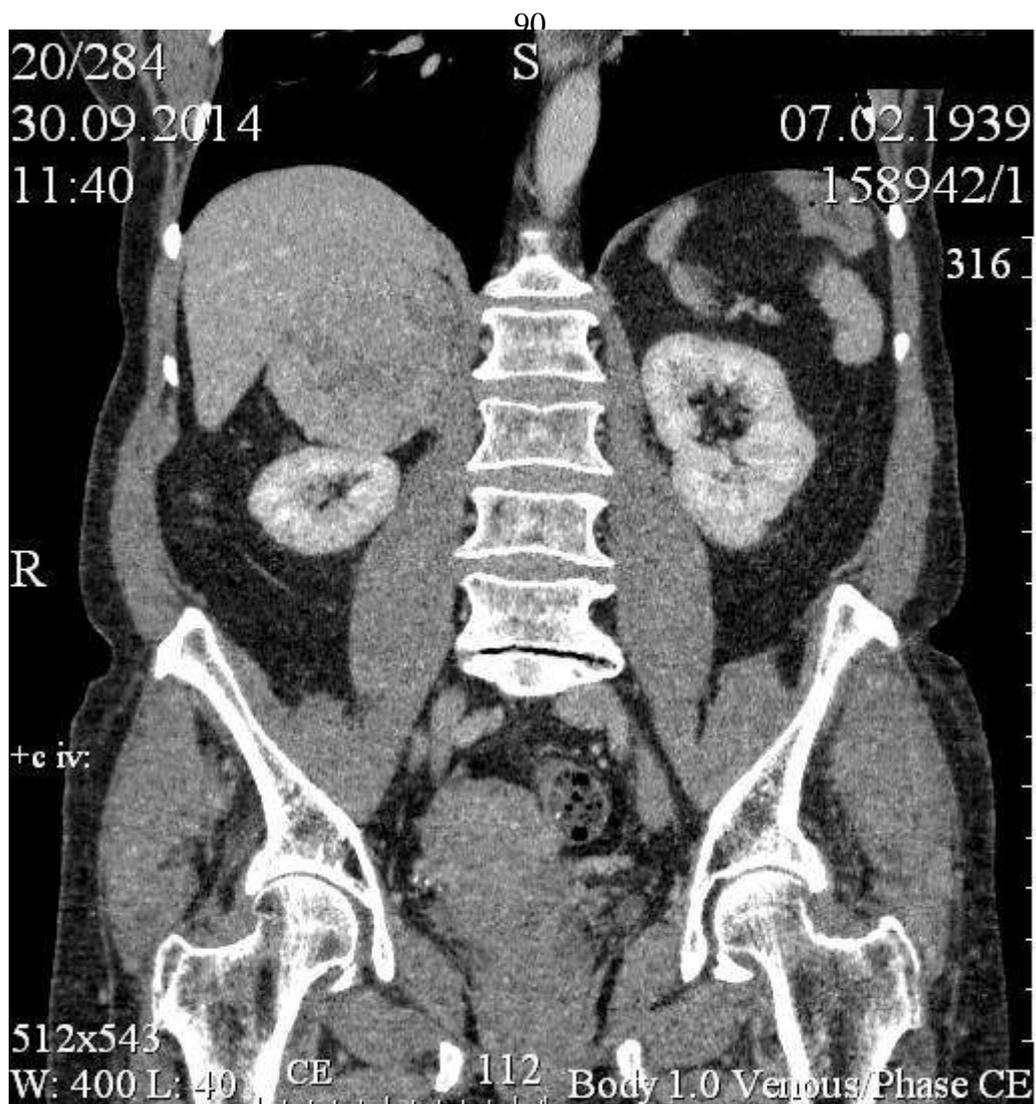


Рис. 4 Карцинома правого надпочечника. Компьютерная томография, венозная фаза исследования.

Структура адренокортикальных аденом была однородной в 70,45% (рис. 5), неоднородной — в 29,55%. Отмечено, что в 57,14% (44 случая) накопление контрастного вещества было неинтенсивным, в 28,57% (22) — интенсивным и в 14,29% (11) — неравномерным. В отсроченную фазу плотность образований по сравнению с их нативной плотностью снижалась в 63,63% (49), не изменялась - 32,47% (25), повышалась- 3,9% (3). Это свидетельствует о том, что аденомы надпочечников, как правило, хорошо выводят контрастное вещество, однако среди них встречаются такие новообразования, у которых выведение происходит медленно. Возможной причиной этого явления может быть спазм мощных гладкомышечных пучков в стенке центральной вены надпочечника, которые,

сокращаясь по длине, утолщаются и при этом сближаются между собой, выступают в просвет вены и суживают его [Сапин М. Р., 1961].

Помимо кальцификатов и некрозов, в структуре двух опухолей (2,6%) были выявлены также и участки повышенной плотности, таким образом, включения в строме образований определялись у 9 аденом (11,69%).

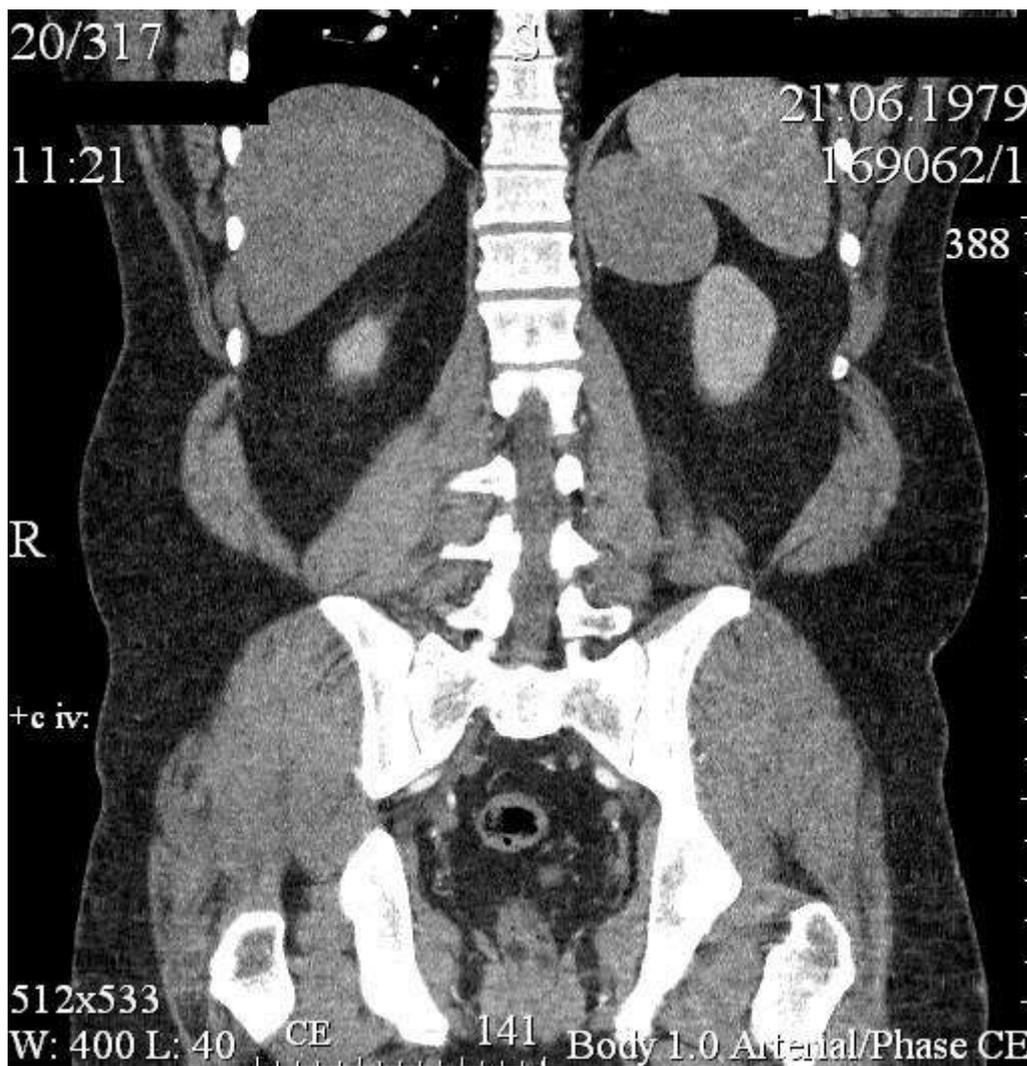


Рис. 5 Аденома левого надпочечника. Компьютерная томография, артериальная фаза исследования.

В ходе проведения нашей работы было обнаружено, что у образований небольшого размера (до 4 см) и имеющих невысокую денситометрическую плотность (до +10 ед. Н), впоследствии при проведении гистологического исследования оказавшихся аденомами, при проведении КТ в венозную фазу в

строме опухоли четко визуализировался ход центральной вены надпочечника (рис 6).

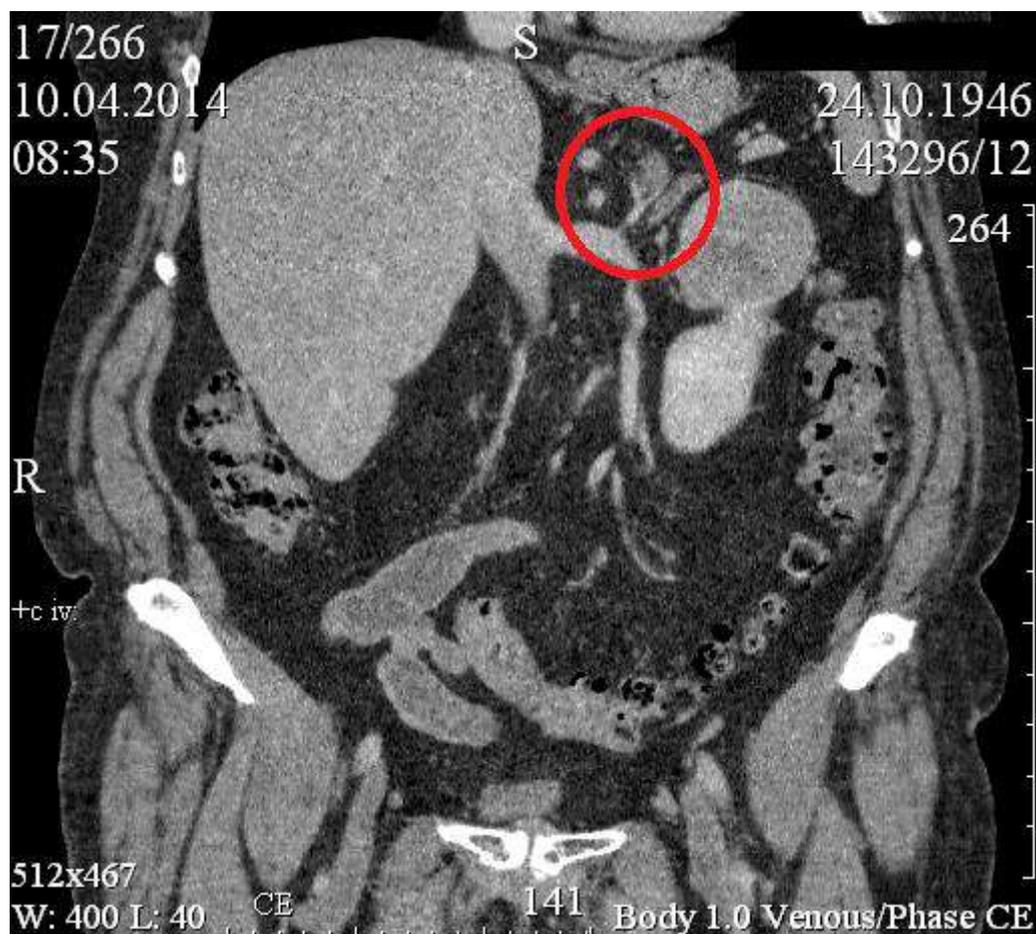


Рис. 6 Аденома левого надпочечника, новообразование левой почки. Компьютерная томография, венозная фаза исследования.

По данным современных авторов, возможность визуализации хода центральной вены в толще стромы надпочечника при помощи КТ с контрастным усилением, является новым отличительным признаком, позволяющим дифференцировать аденому от других новообразований этого органа [Vergara Diaz C. L., Pernas J. C., Hernandez D. et al., 2013; Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I. et al., 2011; Blake M.A., Cronin C.G., Boland G.W., 2010; Young W.F., 2007]. Авторами показано, что если в венозную фазу исследования удаётся проследить ход центральной вены в толще новообразования, то данная опухоль с вероятностью близкой к 100% окажется доброкачественной аденомой. У адренокарцином,

метастазов, лимфом, феохромоцитом, гемангиом и миелолипом такой особенности авторы не выявили.

Стоит отметить, что в ходе нашего исследования была обнаружена адренокортикальная карцинома (рис. 7) у которой при проведении КТ с контрастированием отчетливо визуализировалась центральная вена надпочечника внутри стромы опухоли (рис. 8). Исходя из этого можно сделать вывод о том, определение центральной вены надпочечника внутри опухоли не является 100% критерием диагностики аденом надпочечника.



Рис. 7 Адренокортикальная карцинома левого надпочечника. Макропрепарат.

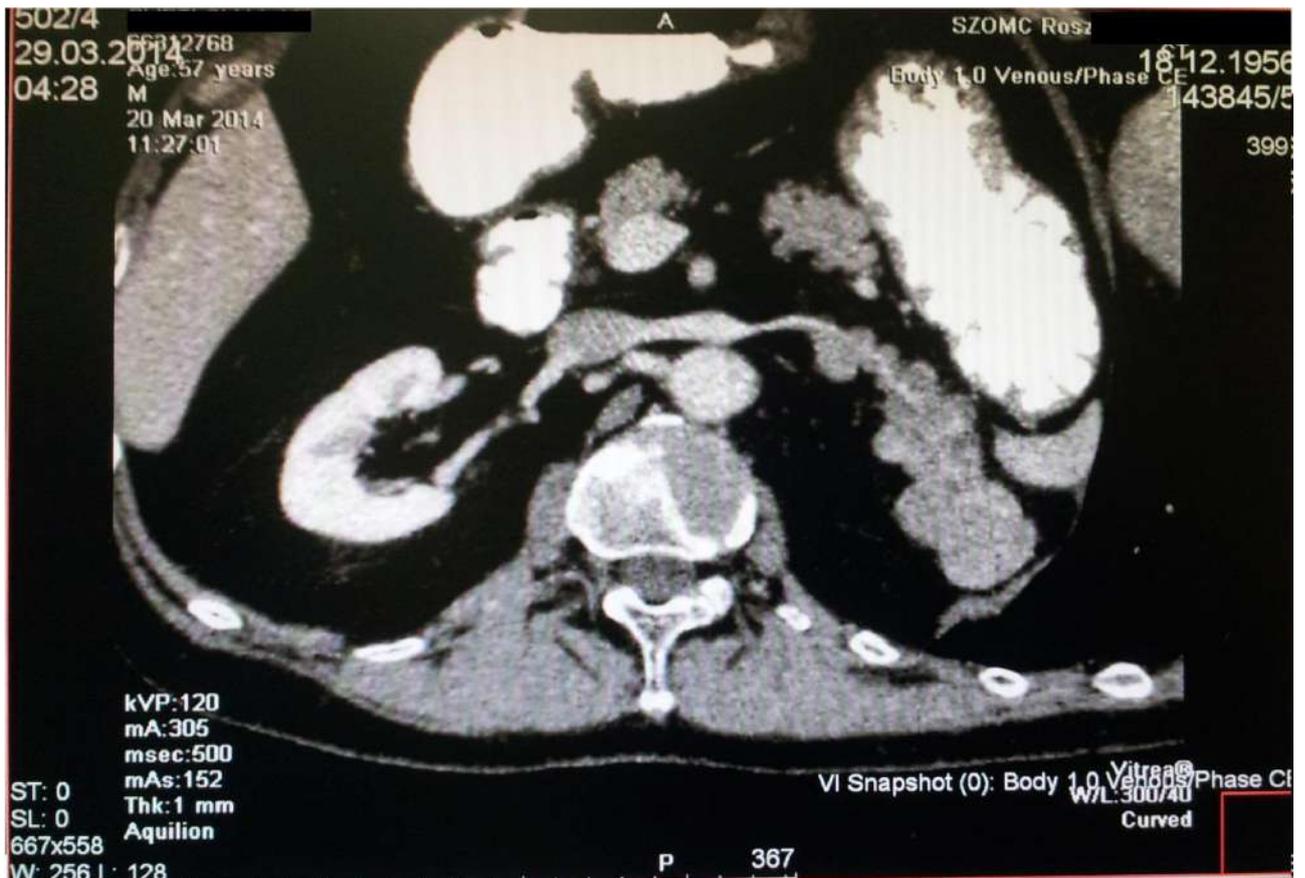


Рис. 8 Адrenокортикальная карцинома левого надпочечника. Компьютерная томография, венозная фаза исследования.

У аденом признаки прорастания в соседние органы, их сдавления, смещения или деформации не были выявлены ни в одном из рассмотренных случаев. Лишь в одном случае (1,3%) визуализировались множественные увеличенные в размерах до 1,5 см лимфатические узлы парааортальной и паракавальной групп, лимфатические узлы малого таза.

В качестве особенности расположения аденом нами был выявлен тот факт, что они могут возникать как из тела надпочечника, так и из обеих его ножек, но располагаются эти новообразования, как правило, над верхним полюсом почки и не смещаются к её воротам.

По данным нашего исследования, аденомы, как правило, имели небольшие размеры - в среднем 3,5 см, адренокарциномы же чаще всего представляли собой крупную опухоль, что было обусловлено скоростью её роста. Поэтому нужно

помнить о том, что выявленное новообразование надпочечника размером более 6 см с большей вероятностью может оказаться злокачественной опухолью.

У пациентов с аденомой надпочечника проведение КТ с внутривенным контрастированием показало, что накопление контрастного вещества выявлялось у 100% аденом, чаще всего оно происходило в артериальную фазу (85,71%) и в 57,14% было неинтенсивным. В артериальную фазу исследования денситометрическая плотность повышалась в среднем на 47 ед. Н. по сравнению с нативной фазой, через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества плотность образования снижалась в 64,29%. Эти данные говорят о том, что адренокортикальные аденомы, как правило неинтенсивно накапливают контрастное вещество, чаще это происходит в артериальную фазу (причем в эту фазу исследования аденомы накапливают контраст более интенсивно, чем карциномы) и имеют более высокую скорость выведения контрастного вещества по сравнению с раком надпочечника. Аденокарциномы, в свою очередь, в большинстве случаев накапливает контраст неоднородно и медленнее его выводит, что по всей видимости обусловлено их гистологическим строением.

Адренокортикальные карциномы имели овальную или округлую форму, отличались четкими, ровными (78,26%) контурами, капсулы в 86,96% не выявлялось, в 17,39% в центральной части опухоли определялись участки некроза, в 13,04% - мелкие, единичные кальцинаты. Таким образом, в 30,43% опухолей имелись включения в строме. Признаки прорастания в соседние органы определялись в 13,04%; смещение, сдавление или деформация соседних органов опухолью выявлялось в 43,48%. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что данные новообразования характеризуются быстрым инвазивным ростом, причем рост опухоли происходит по ходу расположения кровеносных сосудов надпочечника, преимущественно центральной вены.

Аденомы надпочечника, как правило, имели овальную или округлую форму и однородную структуру с четкими (100%) и ровными (96,1%) контурами (рис. 5). В 93,5% опухоль не имела определяемой с помощью КТ капсулы.

Кальцинаты, участки повышенной и пониженной плотности в строме образований определялись в 11,69%. Признаки прорастания опухоли в соседние органы, их сдавления, смещения или деформации нами не были выявлены, что обусловлено небольшим размером и медленным ростом аденом.

Феохромоцитому на КТ-изображениях обычно отличают мягкотканная плотность, 25-70 ед. Н, четкие, ровные контуры, округлая форма. Размеры опухоли сравнительно крупные: обычно более 40 мм. Структура при больших размерах может быть неоднородной, и в отличии от аденом, с участками некрозов, кровоизлияний. Иногда обнаруживаются кистозные полости, а также крупные и мелкие кальцинаты [Li J., Yang С.Н., 2014]. Вместе с тем, приблизительно 11% опухолей имеет гомогенное строение сходное со структурой подавляющего большинства аденом надпочечников [Краснов Л.М., 2005]. Иногда у феохромоцитомы может определяться капсула с четкими ровными контурами [Акберов Р.Ф. и соавт., 2002; Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., 2002].

В ходе проведения нашего исследования было обнаружено, что феохромоцитомы возникают в медиальной ножке и теле надпочечника (рис. 9), что, возможно, способствует смещению опухоли при ее росте к воротам почки. Анализируя КТ-изображения, была выявлена и особенность расположения феохромоцитом в забрюшинном пространстве. В первую очередь это касалось тех опухолей, чьи размеры превышали 4 см. Такие новообразования, как правило, располагались у сосудистой ножки почки, таким образом смещаясь кпереди и медиальнее от ее верхнего полюса (рис. 10, 11). Эта особенность расположения, отличающая феохромоцитомы от остальных образований надпочечника, может быть полезной в дифференциальной диагностике новообразований этого органа.

Гиперваскулярность, которая не характерна для аденом и альдостером и менее выражена при метастатических поражениях надпочечников, дает возможность при помощи КТ и МРТ с высокой долей уверенности поставить диагноз феохромоцитомы. Поэтому исследование с внутривенным введением контрастного вещества имеет большое диагностическое значение. При

контрастировании феохромоцитомы, в отличие от других опухолей надпочечников, активно накапливает контрастное вещество за счет синусоидов в структуре опухоли в артериальную фазу исследования [Араблинский А.В., Сидорова Ю.В., 2011]. Зоны некроза, при их наличии, контраст не накапливают. Чувствительность КТ в выявлении феохромоцитомы высокая и составляет 100% [Reginelli A., Di Grezia G., Izzo A. et al., 2014].

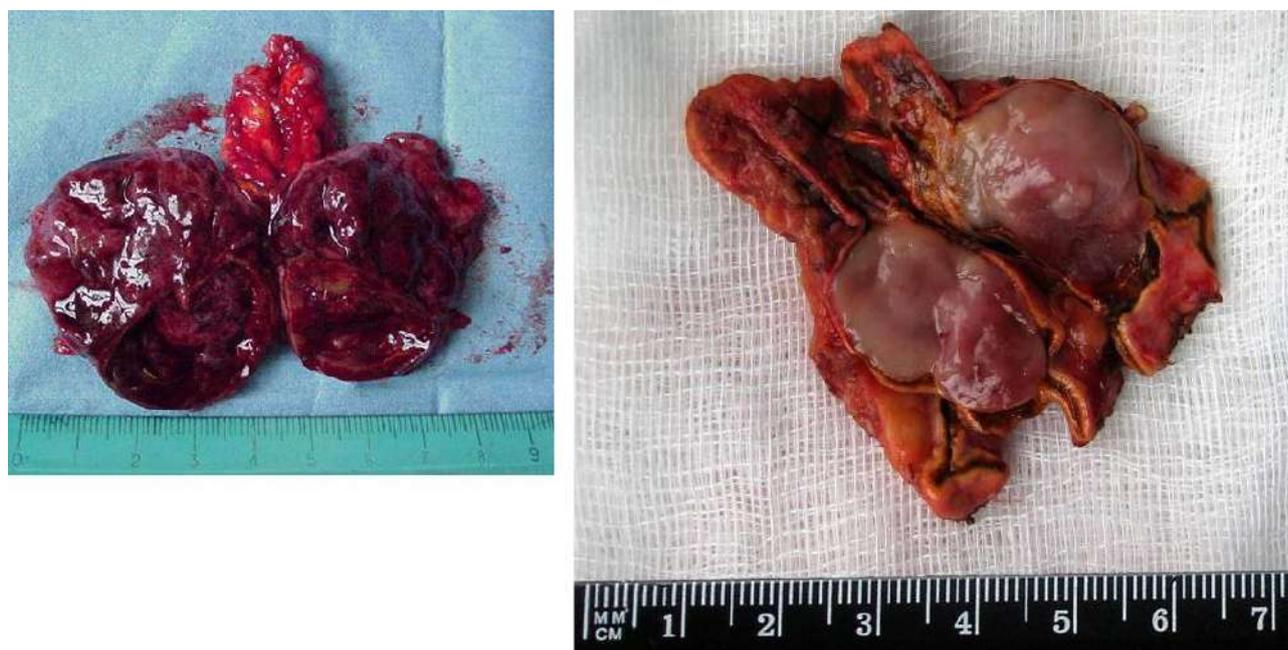


Рис. 9 Феохромоцитома надпочечника. Макропрепараты. Рост феохромоцитомы преимущественно из медиальной ножки.



Рис. 10 Феохромоцитома левого надпочечника. Компьютерная томография, артериальная фаза исследования.

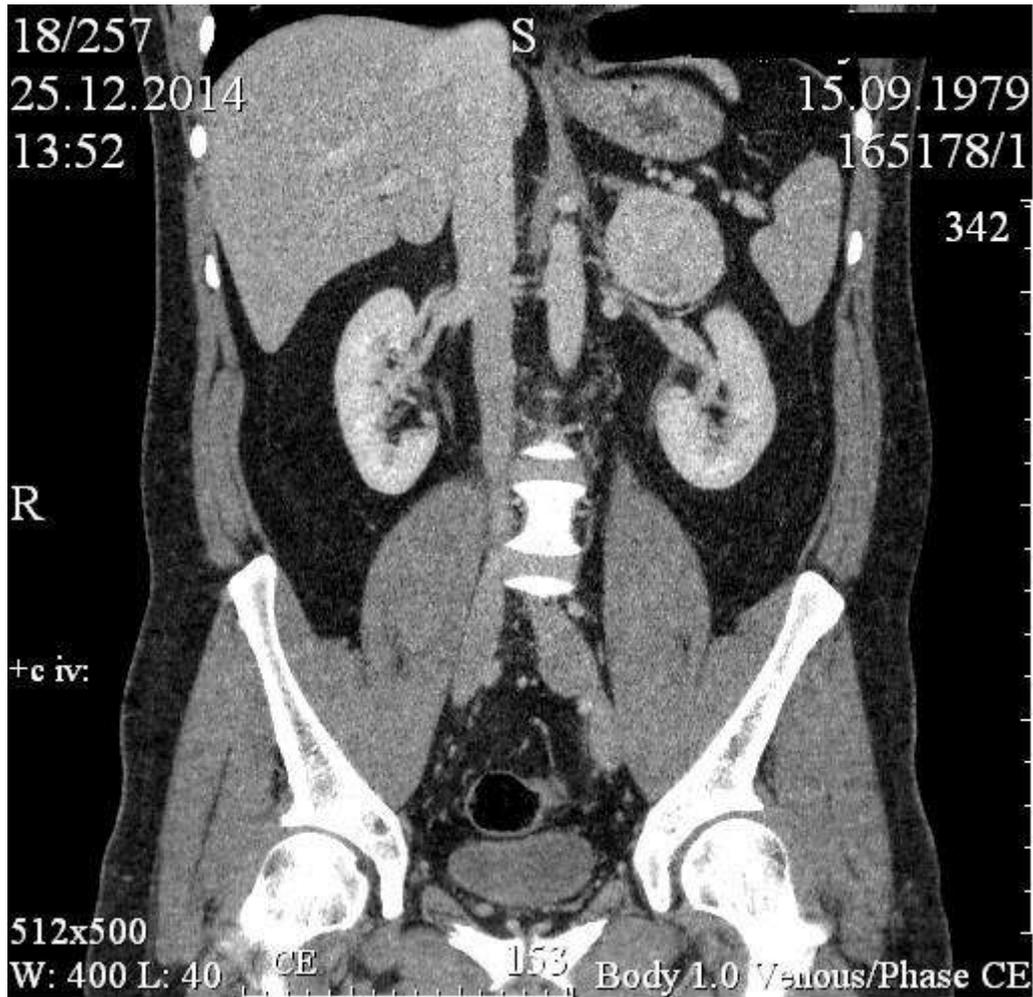


Рис. 11 Феохромоцитома левого надпочечника. Компьютерная томография, венозная фаза исследования.

Предположить злокачественную природу феохромоцитом в отсутствии метастазирования современными методами лучевой диагностики не представляется возможным [Воронцова С.В., 2002].

При феохромоцитоме МРТ имеет очень высокую чувствительность (99-100%), хотя специфичность не превышает 88% [Reginelli A., Di Grezia G., Izzo A. et al., 2014]. В МРТ изображении феохромоцитома надпочечника, как правило, представляет собой крупную, инкапсулированную, многоузловую опухоль, достаточно крупных размеров. Контуры большинства новообразований четкие, неровные. В подавляющем числе наблюдений отмечается неоднородная структура опухоли. На T1 ВИ новообразования имеют гипоинтенсивный сигнал, на T2 ВИ и ИП STIR отличаются гиперинтенсивным сигналом, таким образом, длительный

гиперинтенсивный сигнал при МРТ в фазе T2 можно считать характерным признаком феохромоцитомы [Pappachan J.M., Raskauskiene D., Sriraman R. et al., 2014; Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н., 2002]. Такое «пестрое» изображение феохромоцитом на T2 ВИ, вероятно, обусловлено обильной васкуляризацией опухоли: сосуды с выраженной скоростью кровотока имеют вид неправильной формы линий или округлых очагов с потерей сигнала, а области с высокой интенсивностью сигнала обусловлены медленным кровотоком и самими клетками опухоли [Воронцова С.В., 2002]. Опухоль, как правило, полностью замещает нормальную ткань надпочечника, располагаясь кпереди от верхнего полюса почки и смещаясь в сторону её сосудистой ножки. Подобная локализация феохромоцитом наиболее четко выявляется при проведении МРТ, как метода многоплоскостного сканирования [Краснов Л.М., 2005]. Может отмечаться бугристый, полициклический контур при первично-множественном поражении надпочечника, часто выявляется неоднородность внутренней структуры [Солдатова Т. В., 2011]. У 50% больных с феохромоцитомами на МРТ определяются признаки инвазии опухоли в окружающие ткани, нижнюю полую вену, селезеночную вену. При МРТ с хелатами гадолиния феохромоцитомы имеет яркий сигнал [Ремняков В.В., 2005]. Гиперваскуляризация, которая служит одной из характерных черт феохромоцитомы, лучше всего выявляется при ангиографии [Емельянов С.И., Богданов Д. Ю., 2012].

Позитронно-эмиссионная томография полезна в уточнении локализации феохромоцитом, не накапливающих метайодбензилгуанидин. С этой же целью применяют ПЭТ с гидроксиэфедрином [Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н., 2002].

Феохромоцитому необходимо дифференцировать от кортикостеромы, аденокортикального рака, метастазов. Основные признаки феохромоцитомы — высокая плотность и хорошая васкуляризация опухоли. Этим она отличается от кортикостеромы. Наиболее трудна дифференциальная диагностика между феохромоцитомой и аденокортикальным раком. Для рака характерен быстрый

рост, незначительное накопление контрастного вещества при болюсном его введении. В обоих случаях необходимо оперативное лечение при отсутствии отдаленных метастазов. Для метастазов характерна неправильная форма, низкая плотность образования, нечеткий, мелкобугристый контур опухоли [Ремняков В.В., 2005].

Возникновение истинных кист надпочечника возможно вследствие кровоизлияний, хотя также возможно и лимфогенное происхождение данных новообразований [Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., 2002]. Кисты надпочечников любого генеза хорошо визуализируются всеми методами лучевого исследования. При УЗИ, КТ и МРТ они имеют характерные признаки жидкостного образования, как правило, однокамерного [Краснов Л.М., 2005] (многокамерные кисты на двухмерных изображениях выявляются чуть более чем в 1% случаев [Емельянов С.И., Богданов Д. Ю., 2012]). На компьютерных томограммах кисты, как правило, имеют вид образования круглой формы, с наличием жидкостного содержимого, плотностью 0-15 ед. Н, тонкую (1-2 мм) капсулу. Характерными чертами кист являются четкие, ровные контуры, выраженная капсула (выявляется в 100%), гомогенная структура [Papierska L., Cichocki A., Sankowski A.J. et al., 2013]. У капсулы ровный как наружный, так и внутренний контур. Иногда капсула бывает несколько толще обычной (2-3 мм) с наличием в стенке кальцинатов. В этом случае ее трудно дифференцировать от первичной солидной опухоли, участок центрального некроза которой со временем преобразовался в кистозную полость. В таком случае можно ориентироваться на следующие признаки: опухоль имеет толстую капсулу (3-4 мм), с неровной внутренней поверхностью, с кальцинатами, с наличием перегородок или мягкотканых включений в просвете [Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., 2002]. После введения контрастного вещества изменения денситометрических показателей у кист надпочечника не отмечается.

При интерпретации МР-изображений кисты надпочечников характеризуются однородным гипоинтенсивным МР-сигналом на T-1 взвешенных

томограммах и гиперинтенсивным на T-2 взвешенных томограммах [Правосудов В.В., 2002], однако могут иметь и вид изоинтенсивного округлого образования [Солдатова Т. В., 2011].

При КТ картина кист иногда оказывается схожей с нативным изображением аденом [Воронцова С.В., 2002]. Обычно средняя плотность кист при КТ составляет до 10 ед. Н, а после введения контрастного препарата показатели плотности существенно не изменяются [Емельянов С.И., Богданов Д. Ю., 2012].

Псевдокисты (опухолевые кисты) в отличие от истинных характеризуются неоднородной структурой за счет сохранившейся части опухолевой ткани, более толстыми стенками. Неправильной формой полости, неровным, ландшафтообразным внутренним контуром [Правосудов В.В., 2002].

От аденом кисты отличаются хорошо выраженной капсулой и отсутствием накопления контрастного вещества.

Метастазы в надпочечник встречаются у 15% умерших от рака других органов. Клинически они обычно не проявляются [Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д., 2002] и имеют первичную локализацию в мозговом веществе надпочечника. На КТ это образования неправильной формы, иногда повторяющие форму надпочечника. Метастаз также может быть и округлой формы [Акберов Р.Ф. и соавт., 2002], иметь гомогенную структуру, что значительно затрудняет верификацию и требует проведения дополнительных исследований [Wagnerova H., Lazurova I., Felsoci M., 2013; Емельянов С.И., Богданов Д. Ю., 2012]. Размеры метастазов варьируются от 2-3 до 6-8 см в диаметре. Контур их мелкобугристый, плотность 20-30 ед. Н (до 50 ед. Н [Солдатова Т. В., 2011]) с участками распада плотностью 15-20 ед. Н и менее. При внутривенном усилении накопление контрастного вещества с незначительном повышении плотности (на 10-15 ед. Н) [Ремняков В.В., 2005]. Однако медленное выведение контрастного вещества при внутривенном «усилении» КТ-изображения, может отмечаться как характерное отличие метастазов [Reginelli A., Di Grezia G., Izzo A. et al., 2014].

Неоднородность структуры опухоли, как правило, наблюдается при опухолях размером более 6,0 см. При опухолях более 7,0 см на КТ с контрастным усилением — появляется толстое «кольцо усиления» по краю опухоли [Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Курьянов Д.П., 2009].

При УЗИ в проекции надпочечника метастаз визуализируется как объемное образование, размерами от 3 до 12 см, неправильной формы, неоднородной структуры [Wagnerova H., Lazurova I., Felsoci M., 2013]. Участки гиперэхогенности чередуются с гипоэхогенными примерно в 40% случаев, по периферии образования визуализируются анэхогенные зоны до 3 см в диаметре [Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Курьянов Д.П., 2009]. Отмечено, что на УЗ-картине вторичные опухоли определяются в виде гипоэхогенных, неправильной формы образований с нечеткими контурами, гомогенной структурой [Ремняков В.В., 2005]. Кальцинаты, кровоизлияния и участки распада в них, как правило, не визуализируются.

На МРТ контуры новообразования четкие, неровные, форма округлая. T2 ВИ дает более высокую интенсивность сигнала новообразования [Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н., 2002; Правосудов В.В., 2002], позволяет определять псевдокисты, зоны некроза в опухолевой ткани. Чувствительность УЗИ в выявлении метастазов в надпочечник составляет 86%, КТ — 96%, МРТ — 100% [Ремняков В.В., 2005; Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Курьянов Д.П., 2009].

Двусторонние поражения отмечены примерно в 30%. При метастатическом поражении надпочечников, сохраняющих свою форму, возникает необходимость дифференциации с гиперплазией [Ремняков В. В., 2005; Курьянов Д. П., 2009].

Чаще всего в надпочечники метастазирует рак легкого, реже рак почки, молочной железы, органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, семинома, меланома. Метастазы в надпочечники могут быть двусторонними и односторонними, одиночными (солитарными) и множественными. Двусторонние метастазы встречаются примерно у половины пациентов и, как правило, являются

отражением далеко зашедшего метастатического процесса [Wagnerova H., Lazurova I., Felsoci M., 2013]. Метастазы в надпочечники в большинстве случаев сочетаются с метастазами в другие органы. Изолированные метастазы редки, но прогноз при их своевременном выявлении и лечении более или менее благоприятен. Различают синхронные и метакронные метастазы. Первые обнаруживаются одновременно или в течение 6 месяцев после выявления первичной опухоли; последние — позже, чем через 6 месяцев. Новообразование надпочечника у пациента с наличием в анамнезе онкологического заболевания должно рассматриваться как потенциально метастатическое, независимо от продолжительности безрецидивного периода. Большое значение в установлении истинной частоты метастатических опухолей надпочечников имеет проведение соответствующего скрининга. Наиболее частый гистологический тип — аденокарцинома, которая отмечается в 70-90% наблюдений. На долю неэпителиальных опухолей приходится 10-30% случаев. Среди них чаще выявляют лимфому и меланому, реже — саркому, мезотелиому и другие опухоли. В отличие от первичного адренокортикального рака метастазы в надпочечники относятся к неинкапсулированным образованиям, но их распространение, как правило, ограничивается пределами капсулы надпочечника. Для крупных метастазов в надпочечники характерны некротические изменения [Гилязутдинов И. А., Хасанов Р. Ш., Курьянов Д. П., 2007].

Несмотря на то, что компьютерная томография обладает 100% чувствительностью для обнаружения новообразований надпочечников, её использование с целью их дифференциальной диагностики не обладает 100% специфичностью. Исходя из этого, с целью верификации опухолей для определения тактики ведения пациента, показаний к оперативному лечению и прогноза заболевания в настоящее время предлагаются новые неинвазивные методы диагностики, такие как определение стероидного профиля мочи с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии.

Глава 5

Лабораторные и морфологические методы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников

5.1. Лабораторные методы

Одной из важнейших задач современных диагностических исследований является своевременная идентификация случайно выявленного новообразования надпочечника, поскольку это определяет дальнейшую тактику ведения пациента. У всех пациентов с выявленной инциденталомой надпочечника должна проводиться оценка гормональной активности с целью диагностики синдрома Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизма, феохромоцитомы и андростеромы [Aron D., Terzolo M., Sawood T.J., 2012]. При этом, как правило, речь идет о субклиническом гиперкортицизме и гиперальдостеронизме, нефункционирующей феохромоцитоме. Реже выявляются клинически непроявляющиеся андростеромы. Среди наших пациентов таких больных выявлено не было.

В ходе проведения работы на основании данных лабораторных исследований нами определялась гормональная активность образований, которая была выявлена у 95 из 359 пациентов. Из них - больные феохромоцитомой — 43 человека, первичным гиперальдостеронизмом — 28 человек и синдромом Иценко-Кушинга — 24 человека (табл. 13, 14, 15).

Таблица 13

Распределение больных с диагностированной гормонально-активной феохромоцитомой по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы							Всего
	19 и младше	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-78	
Женщины	-	5	6	8	4	6	3	32
Мужчины	-	-	2	3	5	-	1	11
Итого:	-	5	8	11	9	6	4	43

Таблица 14

Распределение больных с синдромом Иценко-Кушинга по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы							Всего
	19 и младше	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-78	
Женщины	-	3	6	4	4	3	2	22
Мужчины	-	-	-	-	2	-	-	2
Итого:	-	3	6	4	6	3	2	24

Таблица 15

Распределение больных первичным гиперальдостеронизмом по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы							Всего
	19 и младше	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-78	
Женщины	-	3	3	7	8	-	-	21
Мужчины	-	-	-	4	3	-	-	7
Итого:	-	3	3	11	11	-	-	28

Проведение лабораторных исследований, направленных на диагностику феохромоцитомы, было обязательным при обнаружении инциденталомы. Поэтому у пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников определялось суточное содержание в моче фракционированных метанефринов, концентрация хромогранина А, нейронспецифической енолазы (NSE) в плазме крови, а в некоторых случаях и фракционированных метанефрина и норметанефрина в плазме крови. Преимуществом метанефринов является то, что они постоянно секретируются опухолью в отличие от катехоламинов, поэтому оценка катехоламинов в плане гормональной интерпретации инциденталомы нами не проводилась.

Среди наших пациентов, прооперированных по поводу случайно-выявленных новообразований надпочечников, у 17 человек (6,44%) диагноз «феохромоцитома» был установлен по результатам гистологического исследования, т. к. у этих пациентов не наблюдалось характерной клинической картины, а лабораторные показатели при проведении обследования не выходили за пределы референтных значений - метанефрины общие в суточной моче $132,8 \pm 25,7$ мкг/сут при норме до 350 мкг/сут; хромогранин А в плазме крови $79,4 \pm 15,3$ мкг/л при норме до 125 мкг/л; нейронспецифическая енолаза (NSE) в плазме крови $9,7 \pm 2,3$ мкг/л при норме до 18,3 мкг/л. Это может говорить о том, что выработка катехоламинов опухолью была на достаточно низком уровне, чтобы выявить ее используя традиционные лабораторные методы диагностики. При анализе результатов КТ и гистологических исследований, было отмечено, что это были преимущественно небольшие опухоли, размером $3,2 \pm 1,3$ см.

В диагностике синдрома Иценко-Кушинга нами использовалось определение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови, экскреции кортизола с суточной мочой, определение содержания кортизола слюны в 23 часа и тест с 1 мг дексаметазона. Помимо 24 человек с клиническими проявлениями синдрома Иценко-Кушинга у которых данные лабораторных исследований подтвердили диагноз (АКТГ в плазме крови $0,35 \pm 0,21$ пмоль/л при референтных значениях 1,034 — 10,736 пмоль/л; кортизол в плазме крови $691,5 \pm 41,8$ нмоль/л при норме 185 — 624 нмоль/л; экскреция кортизола с суточной мочой $1517,76 \pm 254,42$ нмоль/24ч при норме 160 - 1112 нмоль/24ч; кортизол слюны в 23 часа $22,3 \pm 5,1$ нг/мл при норме 1,2 — 14,7 нг/мл; кортизол в плазме крови в 8 утра $163,6 \pm 42,8$ нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа), среди пациентов с инциденталомии была выделена группа больных ($n=19$), у которых отмечалось отсутствие подавления секреции кортизола при проведении теста с 1 мг дексаметазона - кортизол в плазме крови утром $96,4 \pm 23,6$ нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа при нормальном уровне кортизола в плазме крови - $342,7 \pm 72,8$ нмоль/л при норме 185 — 624 нмоль/л, кортизол слюны в 23 часа

17,8±5,1 нг/мл при норме 1,2 — 14,7 нг/мл при отсутствии явных клинических проявлений эндогенного гиперкортизолизма. Данным пациентам был установлен диагноз «субклинический синдром Иценко-Кушинга», проведено оперативное лечение. При гистологическом исследовании у 14 пациентов опухоль оказалась аденокортикальной аденомой и у 5 - карциномой.

С целью выявления первичного гиперальдостеронизма нами определялась концентрация калия, альдостерона и ренина сыворотки крови, рассчитывалось альдостерон-рениновое соотношение (АРС). Если по данным АРС доказано или возникало подозрение на наличие ПГА у пациента со случайно выявленным образованием надпочечника, то следующим этапом диагностики было проведение теста с физиологическим раствором. С целью дифференциальной диагностики одностороннего или двустороннего поражения надпочечников производился сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен с определением концентрации альдостерона, ренина и кортизола плазмы крови. Помимо пациентов, поступивших на отделение для оперативного лечения с уже установленным и подтвержденным диагнозом «Первичный гиперальдостеронизм» (n=28), среди пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, обследованных в ходе госпитализации в нашем стационаре, этот диагноз был установлен еще у троих. Клиническая картина ПГА у этих больных отсутствовала, при анализе лабораторных показателей было отмечено снижение концентрации калия в сыворотке крови 3,1±0,23 ммоль/л при референтных значениях лаборатории 3,5 — 5,3 ммоль/л и прямого ренина 1,164±0,72 мкМЕ/мл при норме стоя: 4,4 — 46,1 мкМЕ/мл, лёжа: 2,8 — 39,9 мкМЕ/мл, повышение альдостерона сыворотки крови 606,2±47,4 пг/мл при норме стоя: 25,6 — 445 пг/мл, лёжа: 19,7- 260 пг/мл и альдостерон-ренинового соотношения выше 12,5.

Исследование концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEA-S) в плазме крови у всех пациентов с инциденталомиями надпочечников было направлено на диагностику АКР. У 19 пациентов (82,6%) с гистологически

подтвержденным диагнозом отмечалось повышение содержания в плазме крови дегидроэпиандростерон-сульфата - $15,7 \pm 5,3$ мкмоль/л при норме 0,32 — 3,61 мкмоль/л.

5.2. Определение стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Как было сказано в предыдущей главе, определение злокачественности опухолей надпочечников в настоящее время в большей степени основано на КТ-характеристиках, которые обладают высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью [Grumbach M.M. et al., 2003; Hamrahian A.H et al., 2005; Nieman L.K, 2010]. По данным лучевых методов исследования не всегда можно с достаточной уверенностью поставить правильный диагноз. В таких случаях большое значение приобретает изучение особенностей синтеза опухолью гормонов, их предшественников и метаболитов. Известно, что около 60% больных с АКР имеют клинические признаки избыточной секреции стероидных гормонов. Однако даже если нет выраженных клинических признаков процесс стероидогенеза в новообразованиях всё равно осуществляется с той или иной степенью интенсивности (рис. 12).

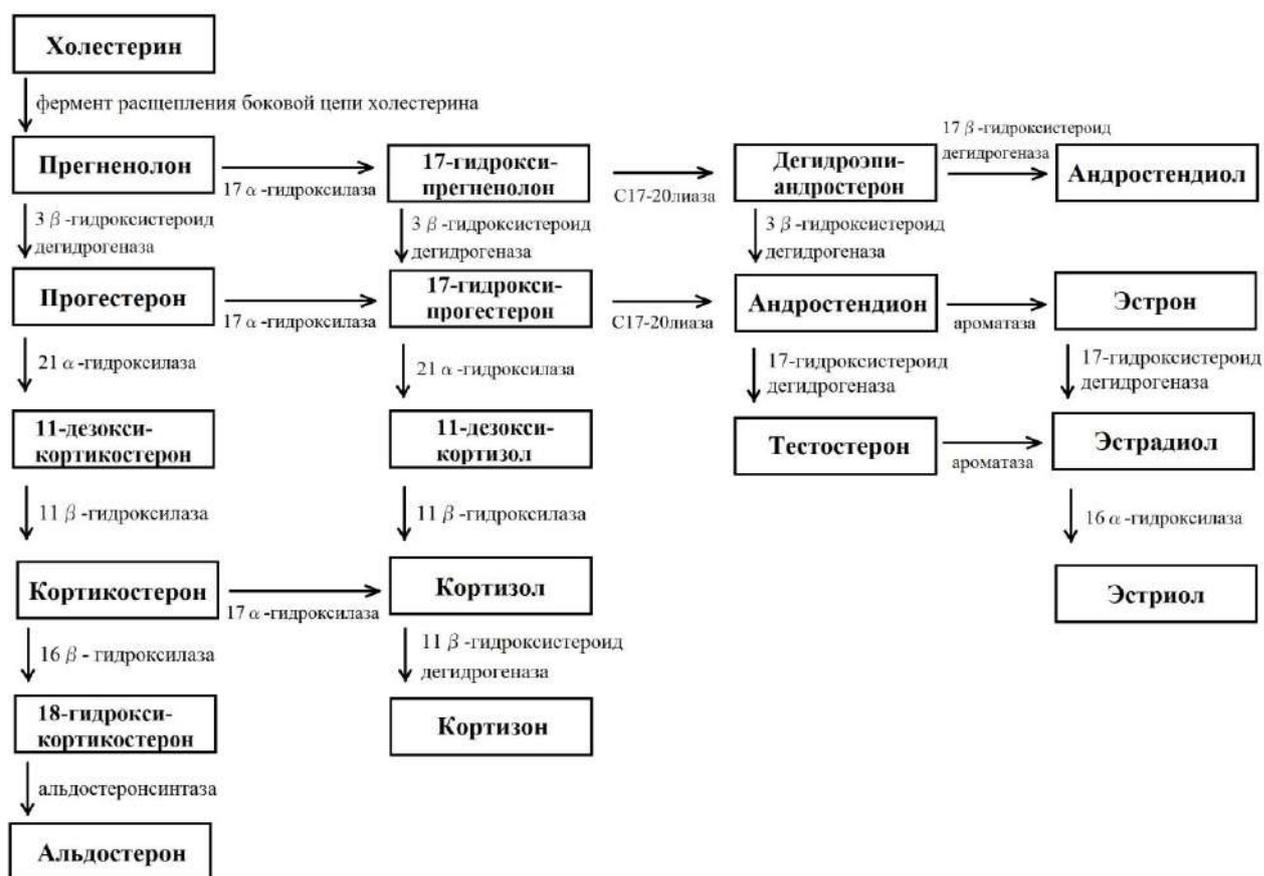


Рис. 12. Схема стероидогенеза.

Признаками злокачественности опухоли надпочечника считается высокий уровень в плазме крови дегидроэпиандростерон-сульфата [Terzolo M., Ali A., Osella G. et al., 2000], а также 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, обусловленные дефектом 21α -гидроксилазы и 11β -гидроксилазы [Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В. и соавт, 2022; Шавладзе М. Д., 2003]. Дегидроэпиандростерон-сульфат является метаболитом дегидроэпиандростерона, образуется путем добавления к нему сульфатной группы при помощи ферментов-сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1, и как дегидроэпиандростерон может трансформироваться в тестостерон и эстрадиол. 11-дезоксикортизол — предшественник кортизола, образуется из 17-гидроксипрогестерона под действием 21α -гидроксилазы. 11-дезоксикортикостерон — предшественник кортикостерона, образуется из прогестерона также с помощью 21α -гидроксилазы.

Среди наших 23 пациентов с АКР у 17 человек (73,9%) было повышено содержание ДНЕА-S в плазме крови, у 15 (65,2%) - 11-дезоксикортизола и у 12 (52,2%) - 11-дезоксикортикостерона. У четырех пациентов (17,4%) не было выявлено повышения ни одного из перечисленных веществ. У пациентов с АКА повышения содержания в плазме крови этих веществ также не было выявлено. Таким образом, повышенное содержание дегидроэпиандростерон-сульфата, 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в плазме крови у больных с опухолью надпочечника подтверждает диагноз АКР, однако нормальное их содержание не исключает наличия злокачественной опухоли коркового слоя. Ряд исследователей утверждают, что только у 85% пациентов с гормонально-активным АКР выявляется увеличение предшественников адреналового стероидогенеза [Arlt W., Biehl M., Taylor A. E. et al. 2011; Shafigullina Z.R., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V., et al., 2015; Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P et al., 2015]. Авторы отмечают, что больные с АКР, которые не имеют клинических признаков избыточной секреции стероидных гормонов, могут иметь повышенную продукцию предшественников стероидов вследствие ингибирования ферментов стероидогенеза (наиболее часто при этом выявляются дефекты 11- β -гидроксилазы и 21 α -гидроксилазы [Velikanova L. I., Shafigullina Z. R., Lisitsin A. A. et al., 2016]), но выявить такое увеличение содержания этих предшественников в плазме крови является очень трудной задачей [Arlt W., Biehl M., Taylor A. E. et al. 2011; Stigliano A., Chiodini I., Giordano R., et al., 2015]. Кроме того, секреция этих веществ опухолями может быть не постоянной или не выраженной. По мнению ряда исследователей, более надежным методом в отношении определения конечных и промежуточных стойких продуктов метаболизма стероидных гормонов является определение их концентрации в суточной моче, то есть изучение стероидного профиля мочи (СПМ) [Krone N., Hughes B.A., Lavery G.G. Et al., 2010; Arlt W., Biehl M., Taylor A. E. et al. 2011; Shafigullina Z.R., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V. et al., 2015; Stigliano A., Chiodini I., Giordano R., et al. 2015; Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P. et al., 2015].

Для оценки нарушения стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов нами был выбран способ определения стероидного профиля мочи методом хромато-масс-спектрометрии. Данный метод представляет из себя сочетание хроматографии и масс-спектрометрии, протекающих независимо друг от друга, позволяющий качественно и количественно определить компоненты в сложных смесях. Принцип метода основан на том, что проходя через хроматограф смесь разделяется на компоненты, а масс-спектрометр осуществляет идентификацию и определение концентрации выявленных веществ. Различают высокоточную жидкостную хроматографию (ВЖХ) и газовую хроматографию (ГХ). В виду более высокой точности метода для определения концентрации стероидов, их предшественников и метаболитов решено было использовать газовую хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием. По словам ряда авторов, газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) является наиболее чувствительным и специфичным методом для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными адренокортикальными опухолями [Krone N., Hughes B.A., Lavery G.G. Et al., 2010; Arlt W., Biehl M., Taylor A. E. et al. 2011; Shafigullina Z.R., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V. et al., 2015; Stigliano A., Chiodini I., Giordano R. et al. 2015; Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P. et al., 2015].

Данный метод заключается в том, что после специальной пробоподготовки исследуемый материал помещается в испаритель хроматографа, где происходит его моментальный переход в газообразную форму, смешивание с инертным газом-носителем и подача в колонку под давлением. Как было указано выше, проходя через колонку хроматографа проба разделяется на составляющие компоненты, которые затем пропускаются через спектрометр. Для получения спектра молекулы компонентов пробы ионизируются, специальный датчик считывает изменение ионного тока и на основании этих изменений формируется хроматограмма. Каждый пик соответствует определенному молекулярному катиону, образуемому при ионизации. Сверка полученных пиков с

зарегистрированными ранее при помощи специального программного обеспечения позволяет получить точное качественное и количественное определение веществ, входящих в состав исследуемой пробы.

Нами изучены результаты исследования стероидного профиля мочи методом ГХ-МС у 67 пациентов со случайно-выявленными новообразованиями надпочечников. Определялась концентрация в суточной моче 65 стероидов (таблица №16).

Таблица 16

Перечень определяемых стероидов в суточной моче методом ГХ-МС.

№	Название стероидов	Аббревиатура
1	5 α -Андростан-3 α ,17 β -диол	5 α AD
2	5 β -Андростан-3 α ,17 β -диол	5 β AD
3	5-Андростен-3 β ,11 β ,17 β -триол	
4	Андростерон	An
5	Этиохоланолон	Et
6	Андростендиол -17 α	dA2-17 α
7	Андростендиол -17 β	dA2-17 β
8	Дегидроэпиандростерон	DHA
9	16 α -ОН-дегидроэпиандростерон	16 α -ОН-DHA
10	11-кето-этиохоланолон	11-oxo Et
11	11-кето- дегидроэпиандростерон	11-oxo-DHA
12	Тестостерон	T
13	Андростендион	
14	17-ОН-прегнанолон	17P
15	11 β -ОН-андростерон	11 β -ОН-An
16	5 β -Андростан-3 α ,11 α ,17 β -триол	A3-3 α ,11 α ,17 β
17	11 β -ОН-этиохоланолон	11 β -ОН-Et
18	Прегнанолон	P
19	16 β -ОН-дегидроэпиандростерон	16 β -ОН-DHA
20	Прегнандиол	P2
21	5-Андростен-3 β ,16 β ,17 α -триол	17 α dA3
22	Прегнантриол	P3
23	Прегнан-20-он-3,11,17-триол	THF-21deoxy
24	Прегненолон	dP
25	Прегнендиол	dP2
26	16-оксо-андростендиол	16-oxo-dA2
27	Андростентриол	dA3

28	16-ОН-тестостерон	16-OHT
29	5-прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триол	5Pd3 α ,16,20
30	5-прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триол	5Pd3 β ,16,20
31	5 α -Тетрагидро-11-дезоксикортизол	5 α -THS
32	5 β -Тетрагидро-11-дезоксикортизол	5 β -THS
33	16-ОН-прегнандиол	16P2
34	5-Прегнен, 3,17-диол,20-он	17dP
35	Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон	THDOC
36	11-оксо-прегнандиол	11-охо-P2
37	11-оксо-прегнантриол	11-охо-P3
38	11-ОН-прегнандиол	11P2
39	21-ОН-прегнантриол (5 β)	21P3 (5 β)
40	11-ОН-прегнантриол	11P3
41	Прегнентриол	dP3
42	16-гидроксипрегненолон	16dP1
43	6-гидроксипрегненолон	6ОН-dP
44	Прегнан-3,17,20,21-тетрол(ННС)	21P3 (5 α)
45	Тетрагидрокортизон	THE
46	5-Прегнен,3 β ,16 α ,20 α -триол	5dP3 β ,16,20
47	Тетрагидрокортикостерон	THB
48	Тетрагидрокортизол	THF
49	алло Тетрагидрокортикостерон	allo-THB
50	алло-Тетрагидрокортизол	allo-THF
51	Алло-Тетрагидрокортизон	allo-THE
52	Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	THA
53	α -кортолон	α -cortolone
54	β -кортол	β -cortol
55	21-ОН-прегненолон	21dP1
56	β -кортолон	β -cortolone
57	5 β –Прегнан-11-оксо-3,20,21-триол	5 β -ННА
58	α -кортол	α -cortol
59	5 β -Прегнан – 3,11,20,21-тетрол (ННВ)	5 β -ННВ
60	5 α -прегнан – 3 ,11,20,21-тетрол (ННВ)	5 α -ННВ
61	5 α –Прегнан-11-оксо-3,20,21-триол	5 α ННА
62	5-прегнен-3,11,17,20-тетрол	dP4
63	Дигидрокортизон	20-diHE
64	Дигидрокортизол	20-diHF
65	Эстрон	

При проведении гистологического исследования удаленных опухолей в этой группе больных у 23 пациентов были выявлены адренокортикальные карциномы, у 37 опухоль оказалась аденомой, у 6 — феохромоцитомой и одна солитарной кистой надпочечника. У больных со случайно выявленными аденомами уровни кортизола, альдостерона и ДНЕА-S в крови не отличались от здоровых, уровень кортизола сыворотки крови при проведении пробы с 1 мг дексаметазона был меньше 50 нмоль/л.

После анализа данных статистической обработки СПМ, полученных методом ГХ-МС, установлены общие признаки для больных АКР, а именно - повышение экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола — метаболита дигидрокортизола, который в свою очередь, является метаболитом кортизола и образуется при участии 5 α -редуктазы; 5-прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триола, 5-прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триола и прегнентриола — метаболитов прегненолона, предшественника стероидных гормонов, образующегося из холестерина посредством укорочения боковой цепи; и прегнандиола — метаболита прегнанолона, получающегося из прогестерона, а также увеличение соотношения тетрагидрокортикостерона к алло-тетрагидрокортизолу (высоты их пиков на хроматограмме по сравнению с нормой).

При изучении образцов СПМ мы пришли к выводу, что каждый образец является сугубо индивидуальным (рис. 13, 14) и ориентироваться только на показатели концентраций определенных стероидов не стоит, а нужно оценивать совокупность всех веществ в каждом конкретном образце, так как на объём суточного диуреза, и, как следствие, на концентрацию определяемых гормонов, их предшественников и метаболитов влияет множество различных факторов.

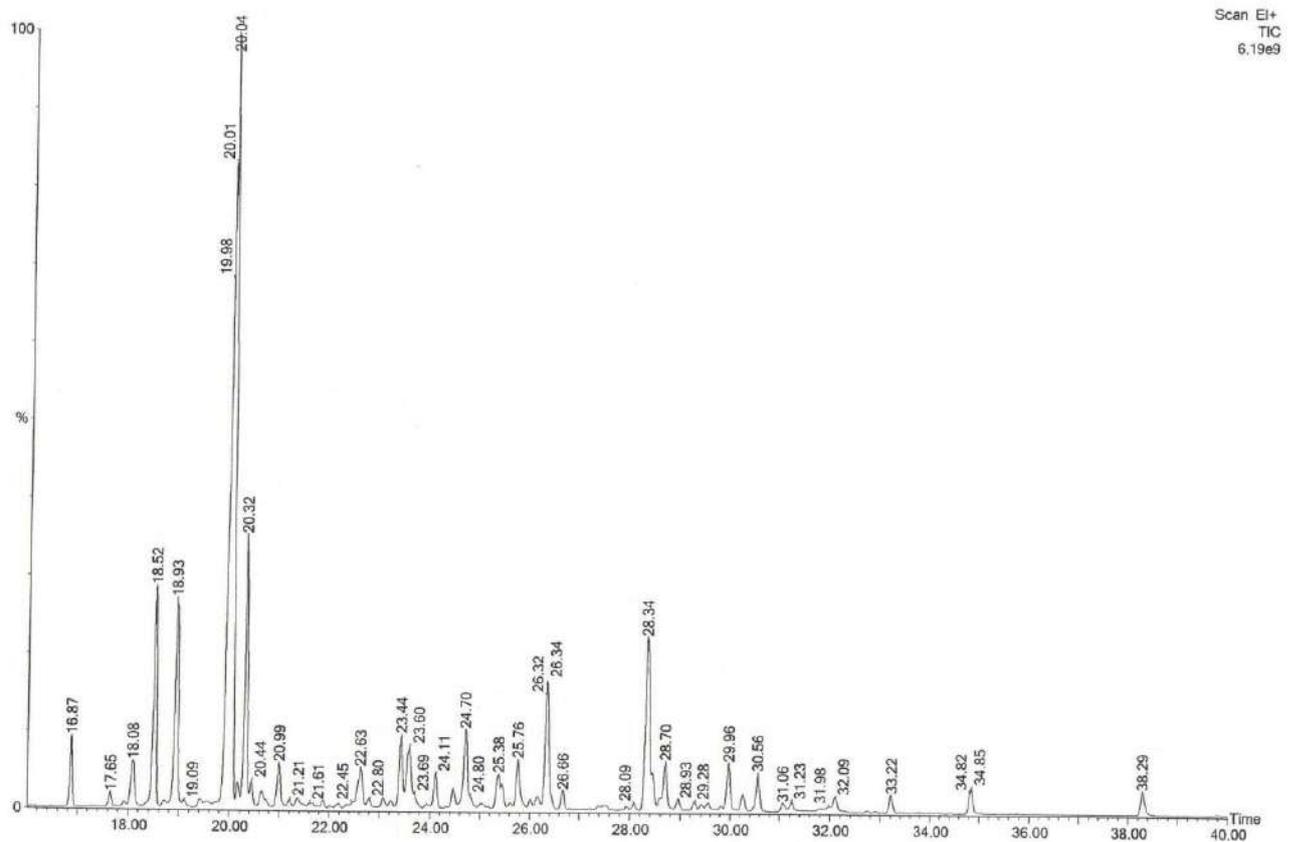
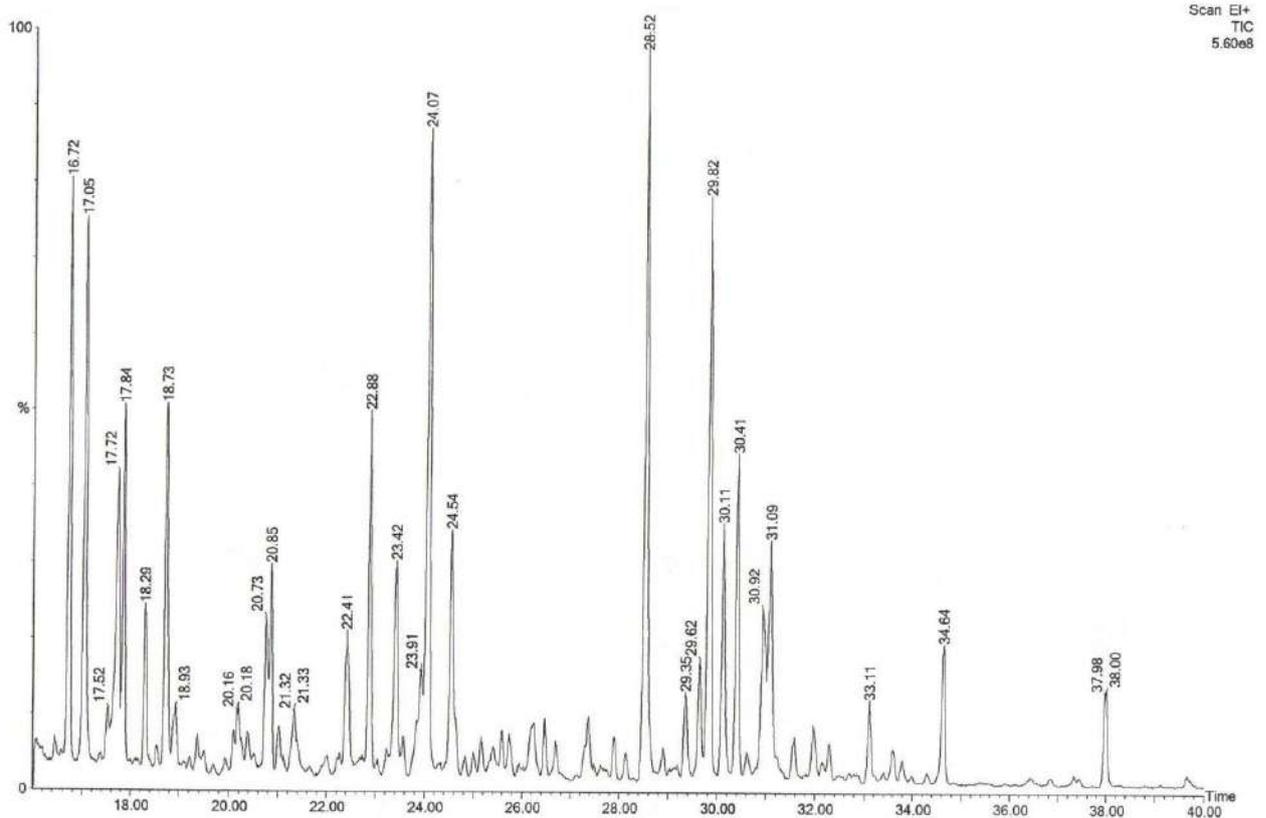


Рис. 13. Стероидные профили мочи больных с АКР.

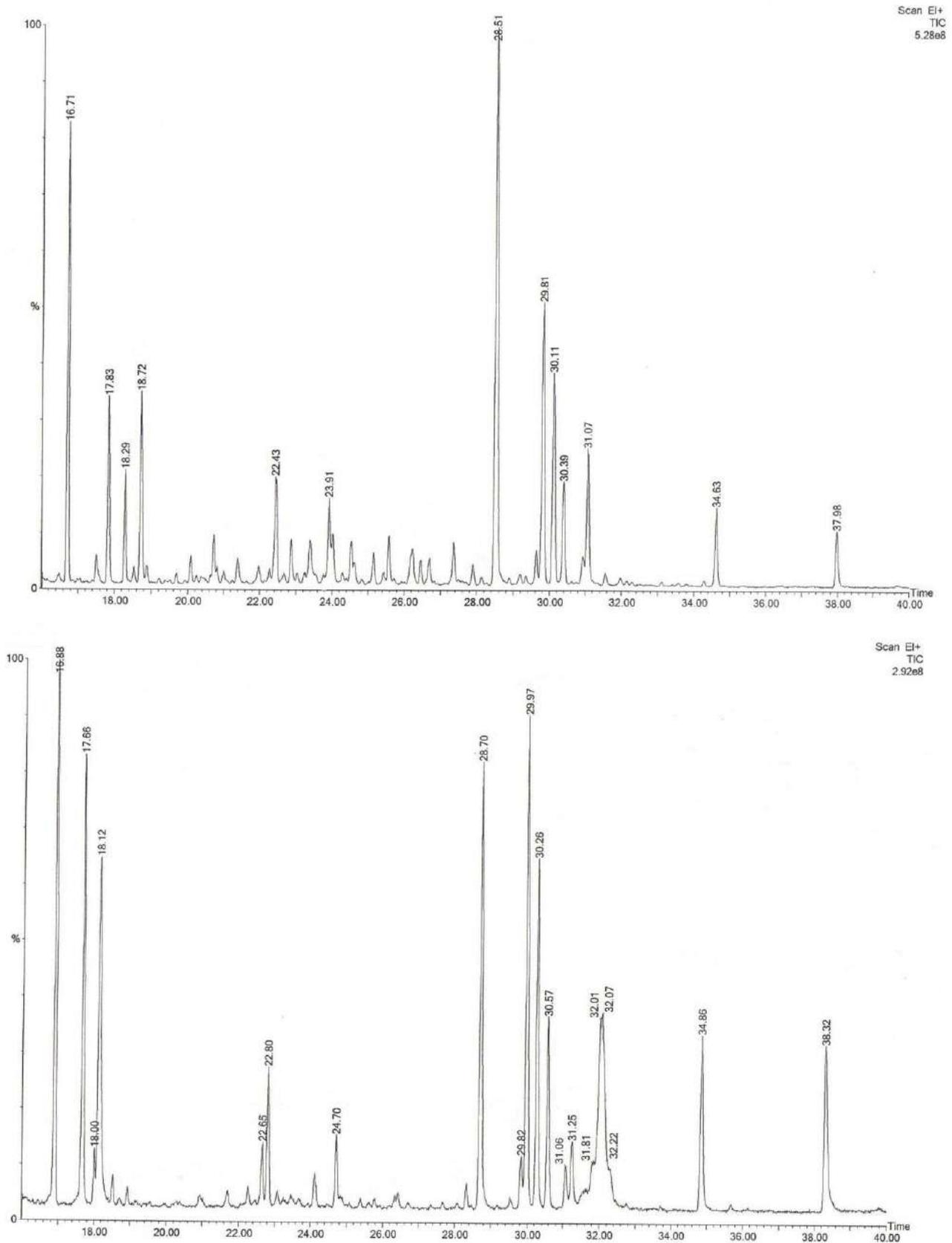


Рис. 14. Стероидные профили мочи больных с гормонально-неактивными новообразованиями надпочечников (АКА).

В данной работе мы установили наиболее информативные признаки АКР в дооперационном периоде при помощи метода ГХ-МС, сравнив результаты статистического анализа у больных с АКР и гормонально-неактивными образованиями надпочечников. Характерные для АКР общие признаки по данным ГХ-МС: это повышение экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола, 5-прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триола, 5-прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триола, прегнандиола, прегнентриола, а также увеличение соотношения тетрагидрокортикостерона к алло-тетрагидрокортизолу. Данные признаки не были выявлены у 3 пациентов с АКР и у всех больных с доброкачественными образованиями коркового слоя и феохромоцитомами. Полученные данные говорят о важности использования ГХ-МС в дифференциальной диагностике АКР и АКА, что в сочетании с данными визуализирующих методов исследования повысит точность диагностики АКР на дооперационном этапе. В спорных или сомнительных случаях гистологической оценки удаленной опухоли определение СПМ, выполненное перед операцией, может быть полезно в процессе установки окончательного диагноза в качестве дополнительного метода диагностики.

Представленные результаты еще раз продемонстрировали важность тщательного гормонального обследования у больных со случайно-выявленными образованиями надпочечников, как с выраженной клинической картиной гормональной активности, так и без неё.

Всем больным с подозрением на АКР рекомендуется изучение стероидных профилей биологических жидкостей методами хроматографии и спектрометрии для выявления признаков злокачественности образований надпочечников. Нами отмечается необходимость дальнейшего поиска наиболее информативных биохимических маркеров АКР [Shafigullina Z.R., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V. et al., 2015; Stigliano A., Chiodini I., Giordano R., et al. 2015; Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P. et al., 2015].

Наличие ложноотрицательных результатов не позволяет говорить о преимущественном использовании метода определения СПМ как

диагностического критерия АКР, но обнаружение указанных специфических веществ, присутствующих у пациентов с гистологически подтвержденной адренокортикальной карциномой в предоперационном периоде, позволяет использовать этот метод при динамическом наблюдении за такими пациентами после выполнения адреналэктомии с целью оценки эффективности проводимого лечения, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Отсутствие перечисленных нарушений стероидогенеза у пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, у которых отсутствует злокачественный потенциал по данным КТ с внутривенным контрастированием, позволяет говорить о нецелесообразности применения данного метода для мониторинга метаболизма опухоли, поскольку современные данные науки исключают вероятность злокачественного перерождения [Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J., 2017].

5.3. Гистологический и иммуногистохимический методы исследования

После проведенного оперативного лечения всем пациентам в обязательном порядке было выполнено гистологическое исследование удаленных новообразований с оценкой препаратов по шкале Weiss L. M. До 2002 года данная шкала оценки представляла из себя следующее:

Каждый из 9 критериев оценивался в 1 балл:

- 1) высокий ядерный индекс,
- 2) митотическая активность (более 5% на 50 репрезентативных полей зрения),
- 3) атипичные фигуры митоза,
- 4) эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток (более 75% клеток в опухоли),
- 5) диффузная архитектоника опухоли (33% ткани опухоли),
- 6) наличие некрозов,
- 7) опухолевая венозная инвазия,
- 8) опухолевая синусоидальная инвазия,
- 9) инвазия капсулы.

При наборе 4 и более баллов устанавливался диагноз «адренокортикальная карцинома».

В 2002 г. система L.M. Weiss была модифицирована, при этом предложено учитывать 5 критериев:

- 1) митотическая активность (более 5% на 50 репрезентативных полей зрения) – 2 балла,
- 2) атипичные фигуры митоза – 1 балл,
- 3) эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток (более 75% клеток в опухоли) – 2 балла,
- 4) некрозы – 1 балл,
- 5) инвазия капсулы опухоли – 1 балл.

При наборе 3 и более баллов устанавливается заключение - «Адренокортикальная карцинома». Несмотря на высокую чувствительность шкалы L.M. Weiss, многими исследователями признается необходимость разработки более четких морфологических критериев злокачественности опухолей надпочечников, а также биомаркеров, которые могут использоваться в массовых анализах [Бритвин Т. А., Кривошеев А. В., Белошицкий М. Е., 2015; Wang C., Sun Y., Wu H. et al, 2014].

В ходе работы нами было проведено сравнение результатов гистологического и иммуногистохимического исследования у 66 пациентов со случайно-выявленными новообразованиями надпочечников. У 44 из них при гистологическом исследовании удаленных опухолей были выявлены аденомы надпочечника, у которых отсутствовал злокачественный потенциал. У 22 - адренокортикальные карциномы, имеющие от 4 до 7 баллов по шкале L. M. Weiss (1989 г.).

После проведения статистической обработки данных, нами были выявлены достоверные признаки, позволяющие дифференцировать аденому коркового слоя надпочечника от адренокортикального рака.

При морфологической оценке неоплазии было выявлено различие в размерах новообразований. Так, размер аденом составил $4,3 \pm 0,4$ см, в то время как размер карцином был $8,2 \pm 1,5$ см (рис. 15).

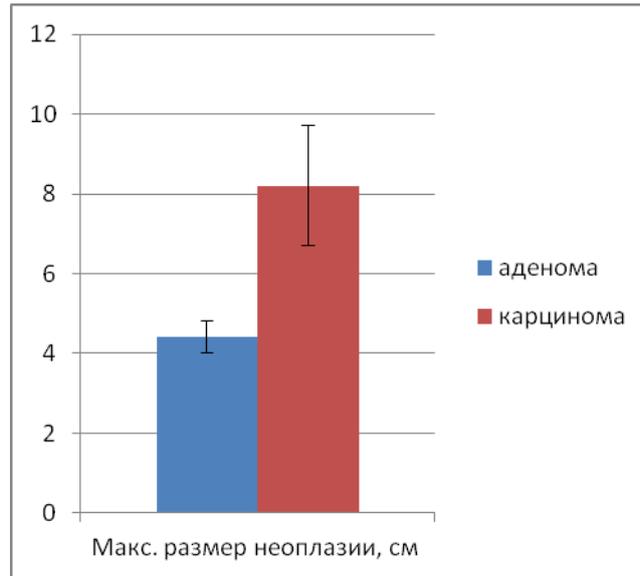


Рис. 15. Максимальный размер удаленных аденом и карцином надпочечников, на основании данных морфологического исследования.

Митотическая активность в клетках аденом не была выявлена ни в одном из случаев. Степень выраженности этого показателя в карциномах значимая – примерно в 36% митотическая активность выше 20 в 10 полях зрения (рис. 16).

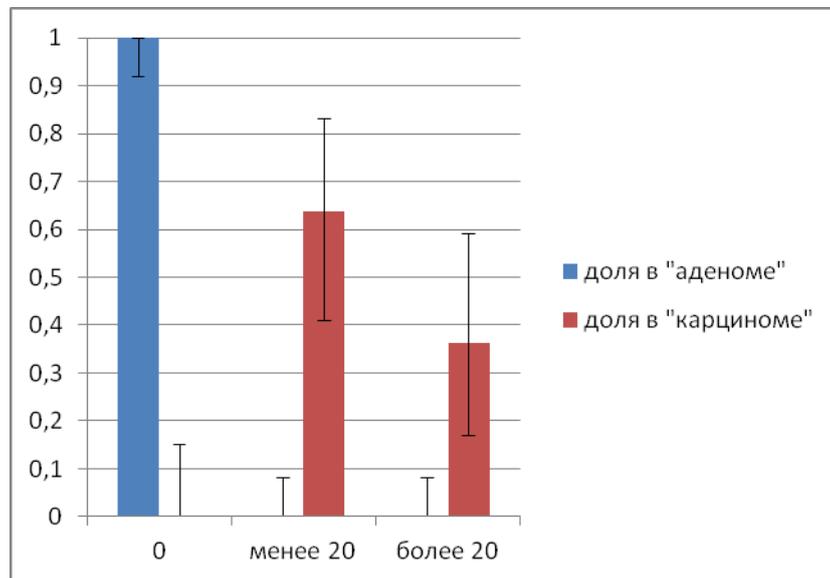


Рис. 16. Митотическая активность. Количество митозов в 10 полях зрения.

При оценке преобладающей структурности у аденом было отмечено отсутствие асимметрии. Мономорфная, «гнездная» структурность характерна для аденом и встречалась только в 12% карцином. Трабекулярный и диффузный (бесструктурный) тип строения встречался в карциномах в 88% (рис. 17).

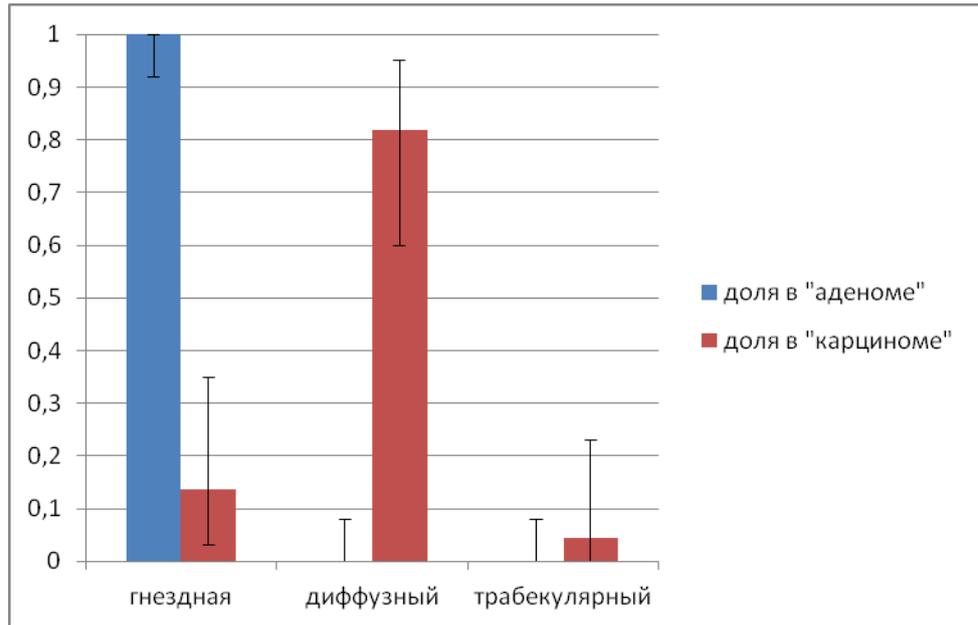


Рис. 17. Преобладающая клеточная структурность.

Феномен тёмноклеточности эндокриноцитов определялся у 45% аденом и не встречался ни в одном из случаев аденокортикального рака, что является ярким различием по данному показателю (рис. 18).

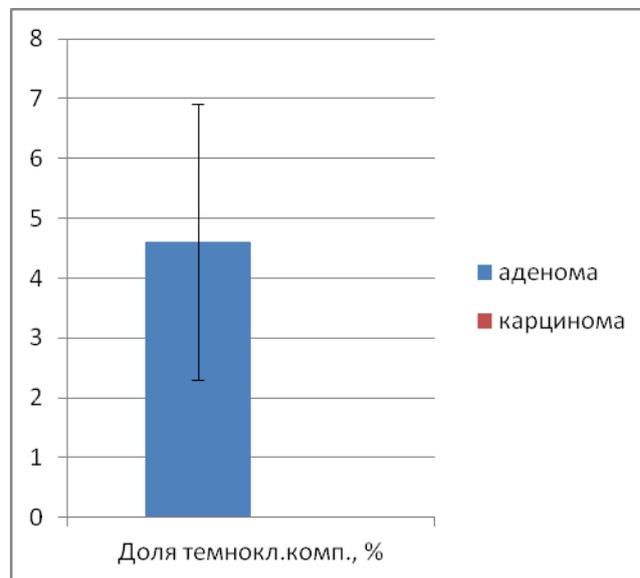


Рис. 18. Доля тёмноклеточного компонента, %.

Описываемые эозинофильные клетки как один из высокоспецифичных морфологических клеточных фенотипов в нашем исследовании встречался в 84% случаев аденокортикальных карцином. Подобный тип клеток практически не встречался в аденомах (8%) (рис. 19).

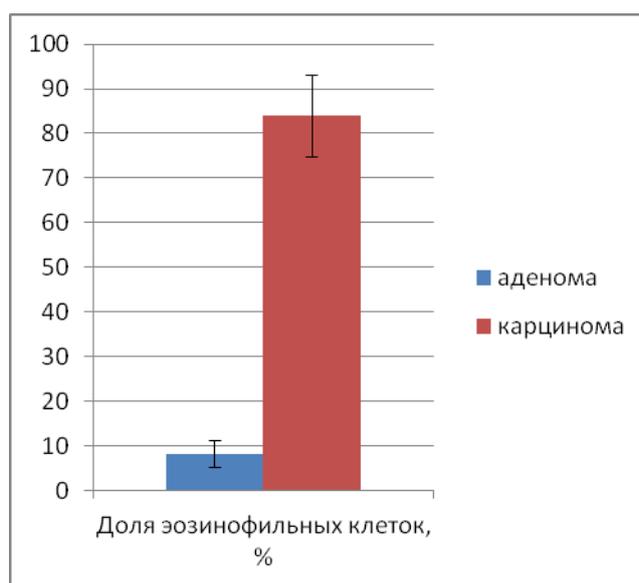


Рис. 19. Доля эозинофильных клеток, %.

Несмотря на имеющиеся отличительные признаки аденом коры надпочечников, в ряде случаев возможно возникновение трудностей с постановкой окончательного диагноза, особенно при подозрении на адренокортикальный рак. Поэтому с целью дифференциальной диагностики карциномы коркового слоя надпочечника от других новообразований в дополнение к световой микроскопии был предложен метод иммуногистохимического исследования (ИГХ).

Иммуногистохимическое исследование – это метод идентификации и определения локализации в клетке и тканях различных структур, имеющих антигенные свойства, основанный на иммунологической реакции антиген-антитело. Использование антител лежит в основе исследований молекулярных образований: структурных компонентов клетки, рецепторов клеточной поверхности и клеточных продуктов (гормонов, ферментов, иммуноглобулинов). Различают два вида антител — моноклональные и поликлональные. Моноклональные антитела получают методом гибридной технологии. Несмотря на то, что их получение многоэтапное и сложное, они являются высокоспецифичными и высокоavidными антителами и направлены к одному

эпитупу антигена (часть макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, антителами). Поликлональные антисыворотки, получаемые при иммунизации животных, содержат антитела к различным эпитопам антигена. Для получения поликлональной антисыворотки лабораторному животному вводят очищенный антиген вместе с неспецифическим стимулятором иммунного ответа - адьювантом. Антиген стимулирует множество В-лимфоцитов, каждый из которых дает клон плазматических клеток, продуцирующий антитела. Антиген может иметь несколько эпитопов и антисыворотка содержит иммуноглобулины против каждого из них, причем каждый клон плазматических клеток способен вырабатывать антитела лишь к одному типу эпитопов. Как было указано выше, мы использовали моноклональные антитела к виментину, панцитокератину AE1/AE3, β -катенину, ингибину а, мелану-А, поликлональные антитела к Ki-67, p21, p53, CyD1, CD34.

Виментин – белок промежуточных филаментов соединительных тканей и других тканей мезодермального происхождения, используется как маркер опухолей, возникающих из мезодермальных тканей.

Ингибин а - пептид, состоящий из двух цепей: цепи α и цепи β А, синтезирующийся в клетках репродуктивной системы (у женщин в фолликулах и плаценте, у мужчин в семенных канальцах яичек (клетках Сертоли), служит для диагностики метастазов рака.

Мелан-А - это антиген, характерный для меланоцитов, его называют также MART-1 (антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками). Ген Мелан-А / MART-1 кодирует белок, который находится в эндоплазматическом ретикулуме и меланосомах. Функция этого белка в настоящее время достоверно неизвестна. Мелан-А экспрессируется во всех нормальных меланоцитах и клеточных линиях меланоцитов, поэтому может служить маркером первичных меланом и их метастазов.

Панцитокератин (clone AE1/AE3) - иммуногистохимический маркер, характерный для эпителия, он присутствует во всех случаях рака и является незаменимым маркером микрометастазирования и циркулирующих опухолевых клеток.

p21 (CDKN1A – с англ. - cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, Cip1) – внутриклеточный белок, ингибитор циклинзависимой киназы 1A, участвует в клеточном ответе на повреждение ДНК. Его уровень повышен в дифференцированных клетках.

p53 – белок, также участвующий в клеточном ответе на повреждение ДНК, кодируется геном TP53, расположенным на 17 хромосоме (17p13.1) и экспрессируется во всех клетках организма, выполняет функцию супрессора возникновения злокачественных новообразований – мутация гена TP53 обнаруживается в клетках половины раковых опухолей. При отсутствии повреждения ДНК этот белок находится в неактивном состоянии, а при её повреждении он активируется и запускает транскрипцию группы генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, называемую p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК, при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза. Другими словами, функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными (отсюда образное название белка p53 — англ. guardian of the genome — хранитель генома).

CyD1(циклин D1) – белок, специфически регулирующий фазовый переход G1 / S-фаза в клеточном цикле. Кодирован геном CCND1, расположенным в хромосомном локусе 11q13. Содержание этого белка в клетке зависит от фазы клеточного цикла. Циклин D1 функционирует как регулятор циклин-зависимых киназ (образует комплекс с циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6 и активирует их) и способствует строгой временной координации работы различных

внутриклеточных сигнальных каскадов в течение каждого митотического события и правильному течению клеточного цикла. Комплекс циклин D1 / CDK4 или циклин D1 / CDK6 активирует (фосфорилирует) белок ретинобластомы Rb (опухолевый супрессор), что способствует прогрессии клеточного цикла и переходу из G1 в S-фазу. А экспрессия гена циклина D1, в свою очередь, положительно регулируется белком Rb. Мутации, амплификация и избыточная экспрессия гена циклина D1, ускоряющая прогрессию клеточного цикла и деление клеток, часто наблюдается в различных опухолях и может способствовать онкогенезу. Поэтому иммуногистохимическое окрашивание на циклин D1 используется для диагностики злокачественных опухолей.

CD34 – белок, располагающийся в клеточной мембране, служащий для межклеточной адгезии. Играя роль на ранних этапах кроветворения, он опосредует связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом или напрямую со стромальными клетками. Служит белковым каркасом для присоединения специфичных гликанов. Белок CD34 экспрессируется на ранних стадиях развития гемопоэтической и сосудисто-ассоциированной тканей. Отмечено, что CD34 выявляется во многих видах опухолей и вовлечен в возникновение и развитие лейкоза.

Антиген Ki-67 присутствует в ядрах всех пролиферирующих клеток во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 [Gerdes J., Lemke H., Baisch H. et al., 1984], и привлекает внимание ученых как маркер быстрой пролиферации. Ki-67 играет предикторную роль для ранних стадий рака. В настоящее время выявлена связь между экспрессией этого маркера и риском возникновения рецидива опухоли и вероятности смерти у онкобольных. Маркер Ki-67 является одним из наиболее востребованных для морфологического определения потенциала злокачественности опухоли — для аденом коркового слоя надпочечника характерен индекс пролиферации менее 5%, для карцином — более 5% [Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Коваленко Ю.А. и соавт., 2019].

Для визуализации места связывания антигена с антителом используется целый ряд меток: флуоресцентные красители, ферментные метки, металлы, металлопротеины, радиоизотопы.

Существует два наиболее часто используемых варианта проведения ИГХ-метода: прямой иммуофлюоресцентный и непрямой пероксидазный.

Первоначально, визуализация тканевых антигенов иммуоферментными способами окраски проводилась прямым методом, использующим ферменты, непосредственно конъюгированные с антителами известной антигенной специфичности. Этот метод позволяет использовать световой микроскоп, но является низкочувствительным. Чувствительность иммуогистохимического окрашивания была значительно повышена с развитием непрямого способа, в котором меченые ферментом вторичные антитела связываются с первичными антителами, соединенными с антигеном. Впоследствии, появились трехэтапные методы, такие как пероксидазно-антипероксидазный метод, авидин-биотиновый комплекс и другие. Современные системы визуализации комплекса антиген-антитело относятся к новому поколению фермент-опосредованных методов окраски и позволяют проводить иммунологические исследования с высокой специфичностью и чувствительностью при наличии только светового микроскопа. Это делает доступным современные методы исследований даже для лабораторий, не оснащенных специальным оборудованием.

Системы визуализации имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными фермент-опосредованными методами:

- предоставляют возможность оценить иммунологический профиль и морфологические особенности клетки на одном препарате (при этом исследуемый материал может быть фиксирован различными методами и допускает длительное хранение);

- обеспечивают высокую чувствительность и специфичность иммуогистохимических исследований;

- значительно сокращают время анализа и упрощают процедуру, тем самым позволяя одновременно обрабатывать большое количество образцов;
- позволяют выявлять антигены со слабой экспрессией;
- система двойного окрашивания позволяет одновременно выявлять два различных антигена на одном препарате.

Для цитоплазматических и мембранных маркеров оценивали интенсивность экспрессии: при полном отсутствии экспрессии или экспрессии менее 5% клеток – отрицательная, 5–24% – слабо положительная, 25–74% – умеренно положительная, более 75% – выраженная. Экспрессию Ki-67, p21, p53, CyD1 оценивали количественным методом; индекс пролиферативной активности Ki-67-положительных ядер в поле зрения микроскопа (увеличение x400) при исследовании 2000 клеток.

Проведя статистический анализ полученных результатов, нами было отмечено несколько отличительных особенностей, характерных для каждого вида новообразований.

При оценке экспрессии опухолевыми клетками панцитокератина различия между аденомами и карциномами были незначительные ($p=0,04$). В 5 случаях была выявлена экспрессия панцитокератина аденомами, в 7 – адренокортикальными раками (рис. 20)

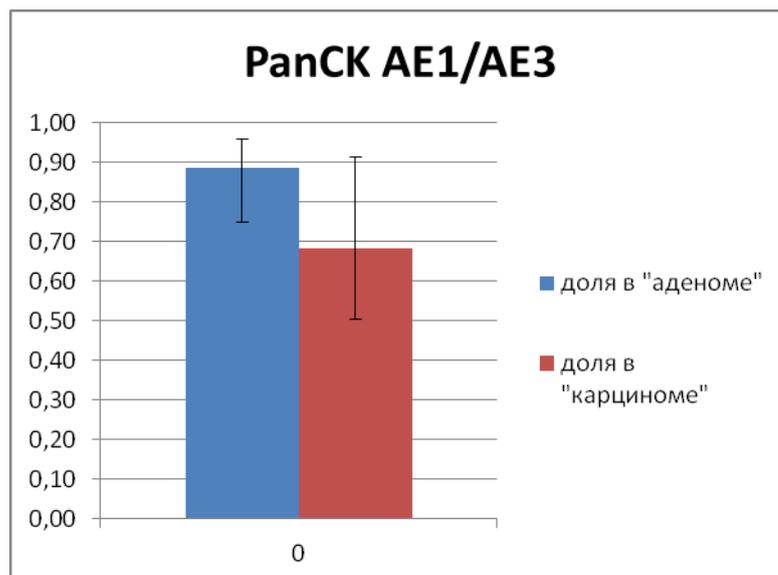


Рис. 20. Экспрессия панцитокератина AE1/AE3 опухолевыми клетками.

Нами отмечено существенное (примерно трехкратное) ($p=0,0004$) преобладание ядерной экспрессии В-катенина в клетках аденом коркового слоя надпочечников (рис. 21).

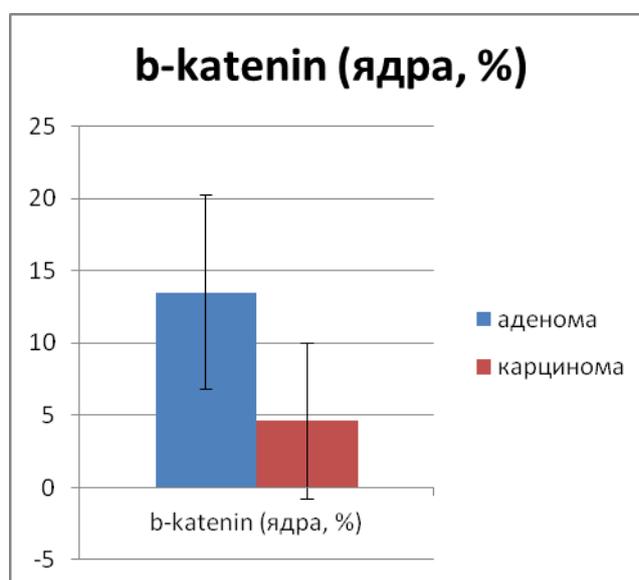


Рис. 21. Экспрессия В-катенина в ядрах опухолевых клеток, %.

Феномен dot-like экспрессии В-катенина в цитоплазме существенно чаще выявлялся в клетках аденокортикального рака – 45% против 15% ($p=0,0009$) (рис. 22).

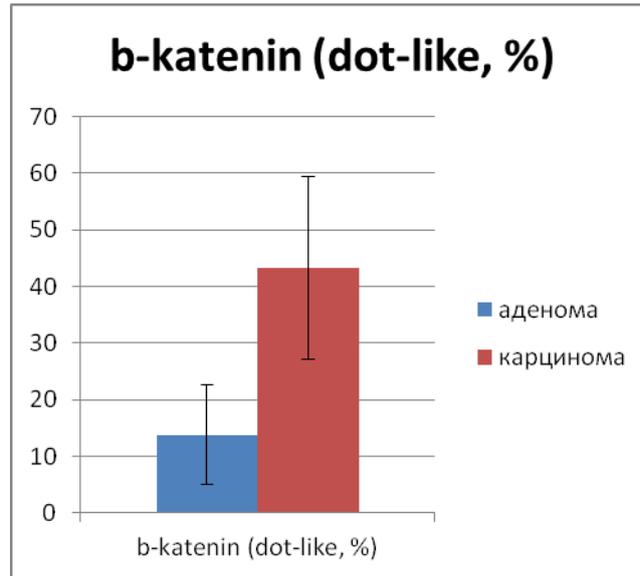


Рис. 22. Экспрессия В-катенина dot-like в опухолевых клетках, %.

Экспрессия мелана А различной степени выраженности определялась в 100% аденом. Степень выраженности экспрессии в карциномах «интенсивная» встречалась в 40%, «умеренная» в 23%, «слабая» в 32% (против 8% в аденомах), а в 5% она вообще не выявлялась ($p < 0,05$). Нами было отмечено снижение степени выраженности экспрессии мелана А у карцином вплоть до полной её утраты (рис. 23).

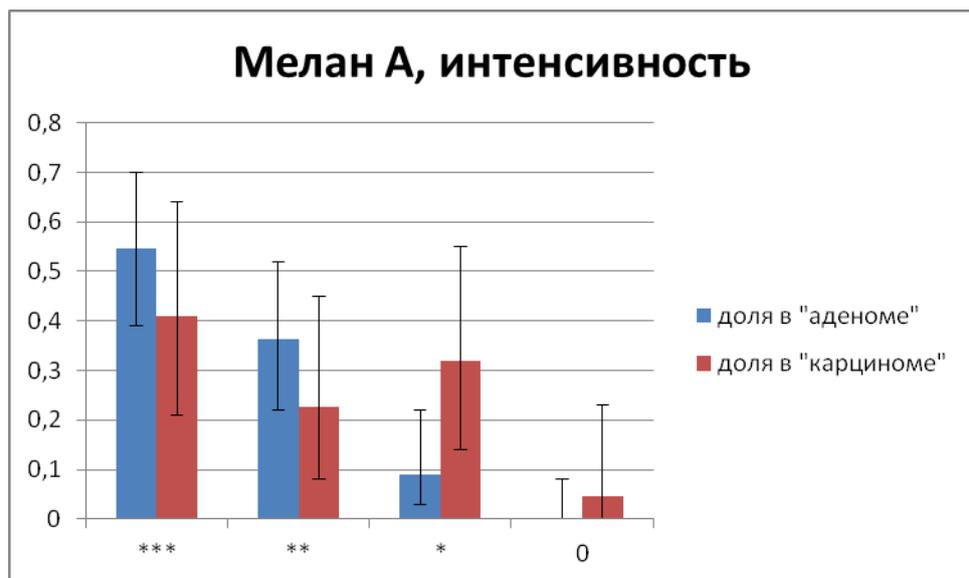


Рис. 23. Интенсивность экспрессии мелана А в опухолевых клетках, %.

При оценке распространения и интенсивности экспрессии опухолевыми клетками ингибина а достоверных различий между аденомами и карциномами выявлено не было ($p < 0,01$) (рис. 24, 25).

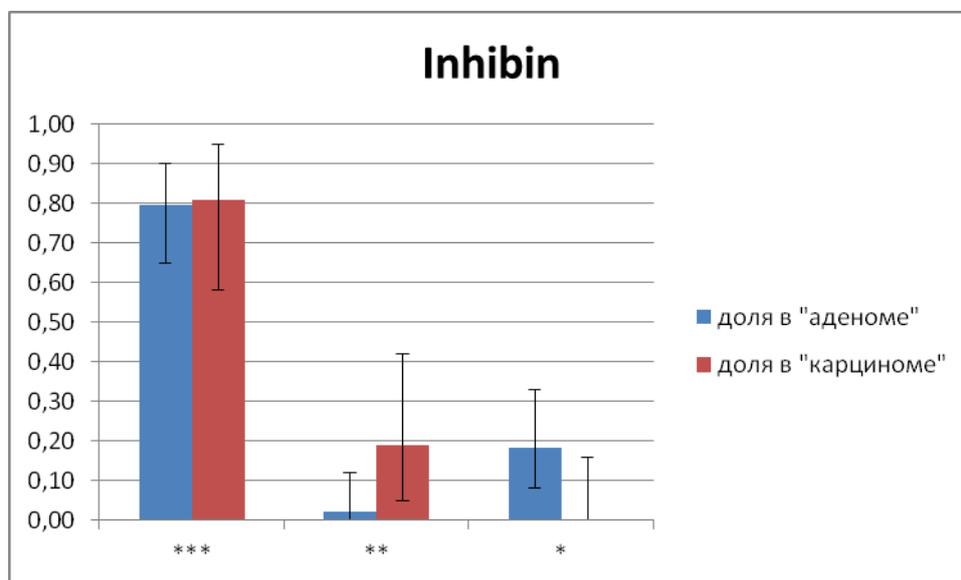


Рис. 24. Экспрессия ингибина а в опухолевых клетках, %.

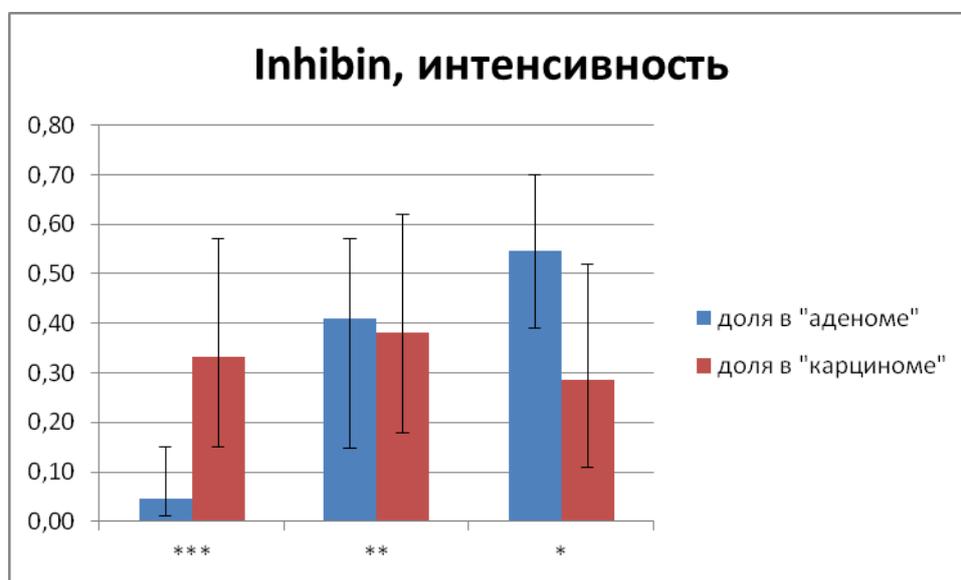


Рис. 25. Интенсивность экспрессии ингибина а в опухолевых клетках, %.

Ядерная экспрессия p21 в карциномах встречалась в 35% случаев против 22% у аденом, достоверные различия по этому показателю не выявлены ($p < 0,01$) (рис. 26).

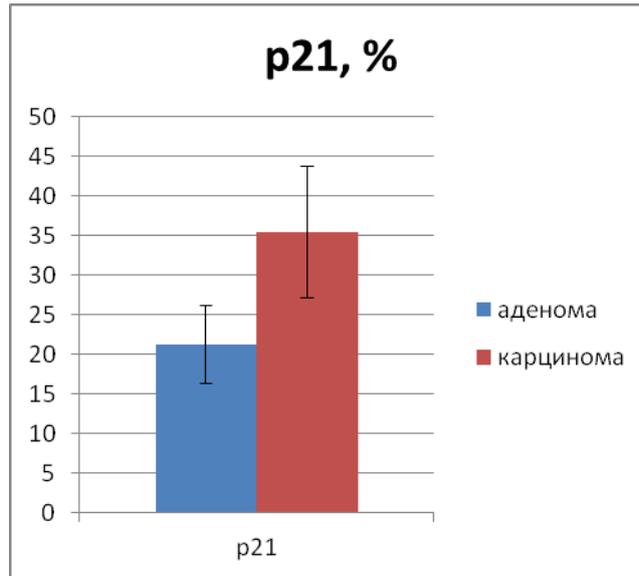


Рис. 26. Экспрессия p21 в опухолевых клетках, %.

Оценка микроциркуляторного русла посредством выявления эндотелиоцитов с помощью определения экспрессии CD34 позволяет выявить различие в характере сосудистого рисунка: в аденомах, как правило, сосудистая сеть имела равномерный характер (в 70% случаев), в карциномах же наблюдалась выраженная асимметрия, неравномерность сосудисто-капиллярной сети ($p=0,008$) (рис. 27, 28).

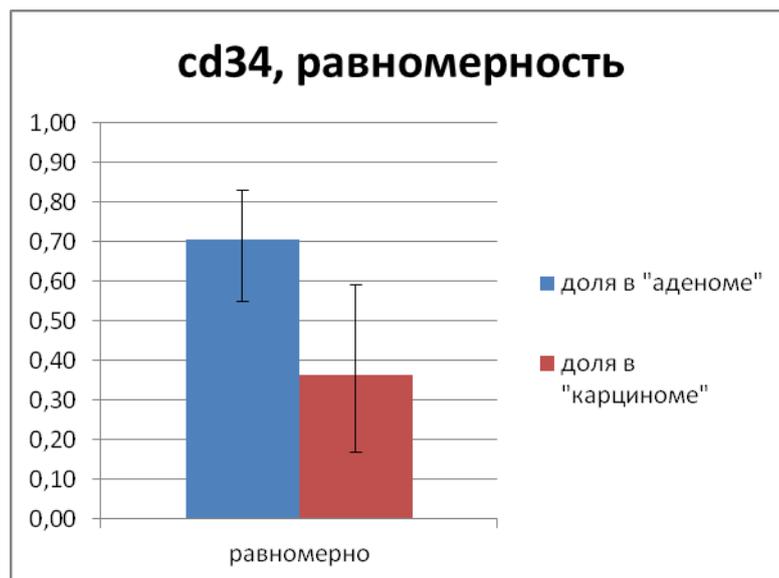


Рис. 27. Равномерность экспрессии CD34 в опухолевых клетках, %.

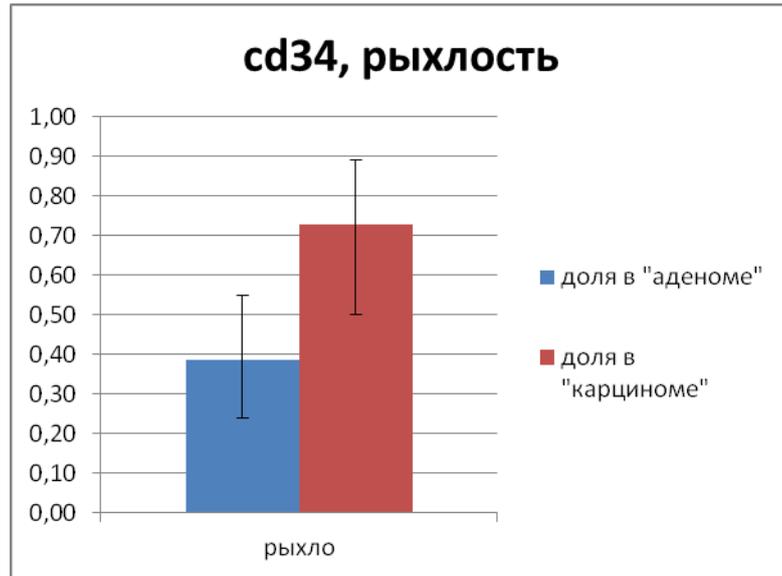


Рис. 28. Рыхлость экспрессии CD34 в опухолевых клетках, %.

Экспрессия опухолевыми клетками Ki-67 соответствует показателям митотической активности и определялась в 3% доброкачественных опухолей и в 23% при аденокортикальном раке, что является наиболее ярким показателем различий ($p < 0,001$) (рис. 29).

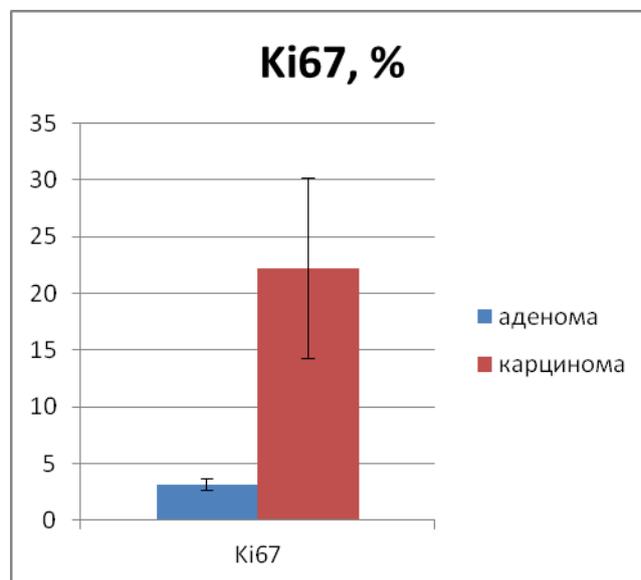


Рис. 29. Экспрессия опухолевыми клетками Ki-67, %.

Исходя из вышеперечисленного, нами были сделаны следующие выводы:

1. Асимметричное строение капиллярной сети характеризует опухоли с высоким потенциалом злокачественности.

2. Выявленные эозинофильные клетки могут быть высокоспецифичным признаком адренокортикального рака.
3. Феномен темноклеточности эндокриноцитов не встречается при карциномах надпочечников.
4. Отмечается снижение степени выраженности экспрессии мелана А, вплоть до полной её утраты у карцином (4%).
5. Феномен dot-like экспрессии В-катенина в цитоплазме у адренокортикального рака встречается значительно чаще, чем у аденом.
6. Выраженность экспрессии Ki-67, как показатель митотической активности клеток, может быть использована в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований коркового слоя надпочечников.

Иммуногистохимическое исследование является высокотехнологичным методическим дополнением к традиционным гистологическим методам исследования в клинической диагностике. В настоящее время ИГХ-метод широко используется для дифференциальной диагностики новообразований, их иммунофенотипирования (например, для опухолей лимфоидной системы) и оценки гормонального статуса, определения источника метастаза при неясном очаге опухоли, определения факторов прогноза опухолевого процесса (потенциала злокачественности); идентификации различных микроорганизмов (бактерий, вирусов); определения гормонов и их рецепторов и т. д. Так как в настоящее время доступно большое количество поли- и моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью и авидностью, количество прикладных задач, для решения которых могут использоваться методы ИГХ, стало практически неограниченным.

Заключение

На протяжении многих последних лет в эндокринной хирургии все большую актуальность приобретает проблема случайно выявленных новообразований надпочечников. Такой интерес хирургов и эндокринологов связан, прежде всего, с тем, что широкое использование в практике современных визуализирующих методов исследований (УЗИ, КТ и МРТ), проводимых по поводу заболеваний, не связанных с патологией надпочечников, либо в процессе диспансеризации, привело к массовому выявлению таких новообразований. Появился даже специальный термин «инциденталома», подчеркивающий, что новообразование выявлено случайно (incidental — случайный). Некоторые исследователи в настоящее время пишут об «эпидемии» опухолей надпочечников.

Случайно выявленные образования надпочечников значительно различаются по морфологическому строению. Они могут быть как злокачественными, так и доброкачественными, секретировать гормоны и их предшественники, или не иметь никакой гормональной активности. В сложившейся ситуации перед эндокринологами и хирургами остро встает вопрос о рациональном обследовании и выборе тактики ведения таких больных (динамическое наблюдение или хирургическое лечение). Между тем, вопрос о показаниях к проведению хирургического лечения до настоящего времени решается неоднозначно. Оперативному лечению подлежат, прежде всего, пациенты с выявленными гормонально-активными новообразованиями - феохромоцитомой, альдостеромой, кортикостеромой, со встречающимися реже андростеромами и кортикоэстромами. Хирургическое удаление всех этих новообразований показано вне зависимости от размеров опухолей, поскольку повышение гормональной активности неминуемо ведёт к необратимым изменениям водно-электролитного и жирового обменов, серьезным нарушениям в деятельности сердечно-сосудистой системы.

Показания к хирургическому лечению при наличии несомненных клинических и лабораторных признаков гормонально-активной опухоли определяются довольно легко. Но, к сожалению, так бывает далеко не всегда. Образования надпочечников, которые были выявлены случайно, как правило, не имеют явных клинических признаков повышенной продукции гормонов. Требуется целенаправленные лабораторные исследования для подтверждения их гормональной активности. По данным разных авторов, опухоли надпочечников со скрытой гормональной активностью диагностируются в 7-12%. Между тем, своевременно не диагностированные эндокринные нарушения, обусловленные новообразованиями надпочечников в последующем также ведут к изменениям метаболизма, иногда очень тяжелым.

Нередко бывает и наоборот — пациент начинает проводить обследование по поводу беспокоящих его жалоб, весьма характерных для состояний, к которым может приводить повышение секреции определенных гормонов надпочечников — в первую очередь кризового течения артериальной гипертензии. В ходе проведения визуализирующих методов исследований у таких пациентов иногда выявляются новообразования в надпочечниках, однако при проведении лабораторного обследования наличие гормональной активности опухоли не подтверждается. Возникает вопрос — как поступать с такими пациентами? Требуется ли им хирургическое лечение? Улучшит ли проведенная операция их состояние?

Другая проблема — это выявление злокачественных новообразований надпочечников до момента проведения операции. Удельный вес аденокортикального рака среди случайно выявленных образований надпочечников составляет от 2,4% до 4,5%. Предлагаются различные критерии для постановки диагноза злокачественной опухоли. Некоторые авторы ориентируются на размер новообразования при выборе показаний к хирургическому вмешательству, причем этот критерий варьирует от 2 до 7 см.

Определенным прогрессом в диагностике аденокортикального рака явилось совершенствование лучевых методов исследования и, прежде всего, КТ с болюсным введением контрастного вещества. Исследование нативной плотности образования, плотности в артериальную, венозную и отсроченную фазы позволило улучшить дифференциальную диагностику опухолей надпочечников до операции настолько, что помощью КТ с внутривенным болюсным контрастированием возможно предположить морфологическую структуру опухоли с точностью от 75 до 99%.

Методика пункционной биопсии с целью морфологической верификации опухоли до операции в настоящее время подробно разработана. Однако, в связи с высоким риском возможных осложнений применяется редко и только после биохимического исключения катехоламин-продуцирующей опухоли. Как правило, биопсия используется для верификации органной принадлежности метастазов в надпочечниках и диагностики их туберкулезного поражения, но только в том случае, если ожидаемый результат исследования, способен изменить тактику ведения пациента.

Определенные надежды в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований коркового слоя возлагаются на исследование стероидного профиля мочи — метода относительно нового и в настоящее время редко где широко применяющегося.

Неуверенность в точности диагноза приводит к увеличению количества необоснованных оперативных вмешательств.

Но даже после удаления новообразования надпочечника проблема окончательного диагноза далеко не всегда решается просто. Нередко возникают трудности и в морфологической диагностике. Исследование с помощью световой микроскопии не всегда позволяет поставить правильный диагноз. В таких случаях необходимо применение дополнительных методик, включающих

гистохимические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и даже молекулярно-генетические исследования.

Всё вышеупомянутое и послужило основанием для проведения данной научной работы. Целью настоящего исследования было оптимизировать дифференциальную диагностику случайно выявленных новообразований надпочечников для уточнения показаний к проведению хирургического лечения.

Диссертационная работа состоит из двух частей — клинической и диагностической.

В клинической части исследования задачей являлось выявить различия в проявлениях заболеваний надпочечников и сопутствующих патологий, имеющих схожую между собой клиническую картину. С этой целью были изучены данные 264 пациентов с инциденталомиями надпочечников, поступивших в отделение эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ для оперативного лечения в плановом порядке с 2007 по 2015 гг. Среди них было 203 женщины и 61 мужчина в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $52,89 \pm 12,73$ лет). Во всех наблюдениях опухоль выявлялась случайно в других лечебных учреждениях или в смежных подразделениях клиники при выполнении УЗИ, МРТ или КТ, проводившихся в связи с подозрением на наличие патологии в брюшной полости или в забрюшинном пространстве, или при плановой диспансеризации. Доля пациентов со случайно выявленными новообразованиями среди общего количества больных, прооперированных по поводу опухолей надпочечников (359 человек), составляла 73,54%, остальные 26,46% (95 человек) занимали выявленные гормонально-активные опухоли.

Сопутствующие заболевания наблюдались у подавляющего большинства пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников. Они были выявлены у 256 (96,96%) прооперированных больных. У одного и того же пациента, как правило, обнаруживались две, три и более патологии (у 251

человека). Отсутствие сопутствующих заболеваний установлено лишь у 8 человек (3,04%).

Из группы пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников отдельно была выделена группа больных, страдающих кризовым течением артериальной гипертензии. Они, как правило, направлялись на консультацию с подозрением на феохромоцитому. При дальнейшем обследовании по данным лучевых и лабораторных методов исследования этот диагноз не был подтвержден. Гистологическое исследование после операции во всех случаях установило наличие у пациентов аденокортикальной аденомы. При обследовании врачами-неврологами до и после операции у этих больных было диагностировано наличие соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС), требующей специального лечения. Данная группа пациентов составила 44 человека (39 женщин и 5 мужчин), что составило 16,66% от общего числа прооперированных больных со случайно выявленными образованиями надпочечников.

Было проведено изучение с последующим сравнением жалоб и анамнеза прооперированных пациентов со случайно выявленными образованиями надпочечников, страдающих СДВНС с кризовым течением артериальной гипертензии, и у больных с феохромоцитомой.

Задачей диагностической части работы было проведение анализа имеющихся лабораторных, инструментальных и морфологических методов обследования пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников с целью определения их преимуществ и недостатков. С этой целью всем пациентам выполнялись общеклинические и биохимические анализы, исследование уровня стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов, экскреции метанефринов.

Выборка пациентов для определения стероидного профиля мочи (СПМ) составила 67 человек. Из них у 23 был диагностирован АКР, у оставшихся 44 –

гормонально-неактивные образования: аденомы (37 пациентов), феохромоцитомы (6 пациентов) и одна больная с солитарной кистой надпочечника). Все пациенты заполнили информированное согласие на проведение научных исследований с их биологическими образцами. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных инструментов Microsoft EXCEL XP.

Для определения локализации опухоли и её лучевых характеристик нами наиболее часто использовались УЗИ и КТ, реже МРТ.

УЗИ надпочечников проводилось на ультразвуковом сканере Accuvix V10 фирмы Samsung Medison (Республика Корея) по обычной методике с использованием конвексного датчика частотой 3-7 МГц. Магнитно-резонансная томография выполнялось на различных магнитно-резонансных томографах в амбулаторных условиях в различных лечебно-диагностических учреждениях Санкт-Петербурга. Проведение компьютерной томографии большинству пациентов выполнялось на компьютерном томографе Aquilion 64 фирмы «Toshiba» (Япония) с возможностью получения срезов толщиной 0,5 мм с построением мультипланарных реформаций в нативных условиях. У 117 больных исследование проведено с внутривенным «усилением».

Все удаленные образования подвергались гистологическим, а в ряде случаев и иммуногистохимическим исследованиям, которые проводились в морфологической лаборатории Национального центра клинических морфологических исследований (директор врач высшей категории, к.м.н. Воробьев С. Л.). Было проведено сравнение результатов гистологического и иммуногистохимического исследования у 66 пациентов со случайно-выявленными новообразованиями надпочечников. У 44 из них при гистологическом исследовании удаленных опухолей были выявлены аденомы надпочечника, у которых отсутствовал злокачественный потенциал. У 22 - адренокортикальные карциномы.

При исследовании опухоль оценивали в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2004). Гистологические особенности адренокортикальных опухолей оценивали по системе Weiss. Для иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к виментину, панцитокератину AE1/AE3, β -катенину, ингибину а, мелану-А, поликлональные антитела к Ki-67, p21, p53, CyD1, CD34. Рабочие разведения антител подобраны эмпирически с использованием положительных контролей.

При обработке результатов гистологического и иммуногистохимического исследований числовые мерные показатели исследовались на согласованность с гауссовским распределением с помощью критерия Шапиро-Уилка. В настоящей работе выборочных распределений, согласованных с нормальным, не было, поэтому для проверки гипотез при сравнении показателей в группах использовался ранговый критерий Манна-Уитни, а описательная статистика представляла собой медиану и два процентиля 25-й и 75-й.

Нечисловые показатели обрабатывались с помощью сравнения долей значений в подгруппах. Для проверки статистических гипотез использовался критерий хи-квадрат. Уровень значимости для всех критериев был принят равным 0,05.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS 20.0.

Клиническое исследование выявило, что у больных с СДВНС обычно имеется сочетание жалоб на нарушение работы сердечно-сосудистой системы (чаще всего на учащенное сердцебиение, подъемы артериального давления), с жалобами, указывающими на хроническое поражение вегетативной нервной системы - потливость, тремор, покраснение, чувство жара, беспокойство, панические атаки, боязнь замкнутого пространства, ощущение мимолетных болей, жжения, тяжести, напряжения, ощущения раздувания или растяжения в

какой-либо части тела и другие. Как правило, эти больные вели себя чрезмерно эмоционально, были ипохондричны, жаловались на нарушение сна, ощущение страха. Для таких пациентов характерен стойкий дермографизм. У пациентов с СДВНС иногда встречается, так называемый, неинфекционный субфебрилитет — повышение температуры тела в пределах $37—37,9^{\circ}\text{C}$, выявляемое на протяжении всех суток (или только в какое-либо время суток) на протяжении нескольких недель, месяцев, реже лет. При объективном обследовании часто выявлялись: лабильность артериального давления с тенденцией к гипертонии, имелась склонность к тахикардии, возникающей спонтанно и неадекватно ситуации, дыхательные расстройства в виде дыхательной аритмии (увеличение числа сокращений сердца во время вдоха, с уменьшением частоты его сокращений на выдохе), диспноэ, тахипноэ, так называемые, «тоскливые вздохи» (потребность периодически глубоко вдыхать воздух).

Отличие течения гипертонического криза при СДВНС от течения криза при феохромоцитоме заключалось в том, что в первом случае сначала появляется или усиливается головная боль, возникает онемение и похолодание конечностей, и только потом возникает повышение артериального давления до $150/90 - 180/110$ мм рт. ст., пульс учащается до $110—140$ уд./мин, отмечаются боли в области сердца, появляется возбуждение, двигательное беспокойство, иногда температура тела повышается до $38-39^{\circ}\text{C}$. Во втором случае, при феохромоцитоме, криз развивается внезапно, без предвестников. Провоцировать криз могут механическое раздражение опухоли (пальпация живота), гипервентиляция, употребление алкогольных напитков и пищевых продуктов, содержащих тирамин (некоторые сорта сыра, отдельные марки красных вин), приём лекарственных препаратов с выраженными сосудорасширяющими свойствами (гистамин, сульфат магния, эуфиллин, папаверин и др.). Поскольку клиническая картина в период гипертонического криза при феохромоцитоме обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов, АД повышается мгновенно до $250/130$

- 300/150 мм рт. ст. Наблюдаются бледность, акроцианоз, потливость (иногда профузная), дрожание тела, тахикардия, могут нарушаться зрение и слух. Повышается температура тела, выявляется лейкоцитоз и гипергликемия, в моче может определяться сахар. На ЭКГ разнообразные нарушения ритма. Криз может осложняться нарушением мозгового кровообращения, отеком легких. Прекращается криз внезапно. Выход из криза характеризуется быстрым снижением АД, нередко сопровождающимся ортостатической гипотонией; прекращается тахикардия, бледность лица сменяется покраснением, появляется ощущение теплоты в теле, больные крайне измождены. Длительность приступа колеблется от нескольких секунд до нескольких дней; частота приступов различна - от 1-2 в течение нескольких месяцев, до 5-10 в течение часа. Кризы при феохромоцитоме не сопровождаются потерей сознания.

При анализе характера кризов АГ у больных феохромоцитомой можно выделить две фазы криза. Первую фазу мы условно называем «симпатической». У больных последовательно развиваются следующие симптомы: резко выраженная тахикардия с пульсирующими головными болями и бледностью кожного покрова. Затем возникает чувство похолодания нижних конечностей, «ползания мурашек», внутренняя дрожь и озноб, возникает необъяснимое чувство тревоги и страха смерти. Вторая фаза - «парасимпатическая». Лицо становится красным, наблюдается обильное потоотделение, может быть брадикардия, полиурия.

У пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников и СДВНС такой периодичности в течение криза не отмечалось. Симптомы возбуждения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у них наблюдались, как правило, одновременно и беспорядочно. Криз начинался с тахикардии, но при этом наблюдалась гиперемия кожи лица, чего никогда не было при феохромоцитоме. Эти пациенты жаловались на чувство тревоги и страха, иногда переходящее в паническое состояние. Но в отличие от пациентов с феохромоцитомой, чувство страха у них наблюдалось и

вне криза. Кризы при СДВНС провоцировались стрессовыми ситуациями, нахождением в замкнутом пространстве, в метро, в переполненном транспорте, чего не было отмечено ни у одного пациента с феохромоцитомой. Боязнь замкнутого пространства у пациентов с СДВНС часто выступала на первое место, или этот симптом легко выявлялся даже при поверхностном опросе больного.

Другим признаком возбуждения парасимпатической системы является полиурия. У всех пациентов с феохромоцитомой она наблюдалась в конце криза, у пациентов с СДВНС она могла быть на любом этапе его течения, а у некоторых из них она возникала задолго до развития криза и расценивалась нами как предвестник. Следует также отметить, что при анализе нашего материала мы убедились в том, что при феохромоцитоме предвестников криза не бывает вообще. У пациентов со случайно выявленными новообразованиями и СДВНС такие предвестники могут быть.

Согласно полученным данным анализа лучевых методов исследования в качестве особенности расположения аденом нами был выявлен тот факт, что они могут возникать как из тела надпочечника, так и из обеих его ножек, но располагаются эти новообразования, как правило, над верхним полюсом почки и не смещаются к её воротам. Аденомы, как правило, имели небольшие размеры - в среднем 3,5 см, аденокарциномы же чаще всего представляли собой крупную опухоль. У пациентов с аденомой надпочечника проведение КТ с внутривенным контрастированием показало, что накопление контрастного вещества выявлялось у 100% аденом, чаще всего оно происходило в артериальную фазу (85,71%) и в 57,14% было неинтенсивным. В артериальную фазу исследования денситометрическая плотность повышалась в среднем на 47 ед. Н. по сравнению с нативной фазой, через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества плотность образования снижалась в 64,29%. Эти данные говорят о том, что адренокортикальные аденомы, как правило неинтенсивно накапливают контрастное вещество, чаще это происходит в артериальную фазу (причем в эту

фазу исследования аденомы накапливают контраст более интенсивно, чем карциномы) и имеют более высокую скорость выведения контрастного вещества по сравнению с раком надпочечника. Адренокарциномы, в свою очередь, в большинстве случаев накапливают контраст неоднородно и медленнее его выводят.

Феохромоцитомы возникают в медиальной ножке и теле надпочечника, что, возможно, способствует смещению опухоли при ее росте к воротам почки. После проведения анализа КТ-изображений выявлена и особенность расположения феохромоцитом в забрюшинном пространстве. В первую очередь это касалось тех опухолей, чьи размеры превышали 4 см. Такие новообразования, как правило, располагались у сосудистой ножки почки, таким образом смещаясь кпереди и медиальнее от ее верхнего полюса. Эта особенность расположения, отличающая феохромоцитомы от остальных образований надпочечника, может быть полезной в дифференциальной диагностике новообразований этого органа. Несмотря на то, что компьютерная томография обладает 100% чувствительностью для обнаружения новообразований надпочечников, её использование с целью их дифференциальной диагностики, к сожалению, не обладает 100% специфичностью. Исходя из этого, с целью верификации опухолей для определения тактики ведения пациента, показаний к оперативному лечению и прогноза заболевания помимо лучевых методов диагностики в настоящее время предлагаются новые неинвазивные методики, такие как определение стероидного профиля мочи с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии.

По результатам анализа лабораторных данных среди пациентов, прооперированных по поводу случайно-выявленных новообразований надпочечников, у 17 человек (6,44%) диагноз «феохромоцитомы» был установлен по результатам гистологического исследования, т. к. у этих пациентов не наблюдалось характерной клинической картины, а лабораторные показатели при проведении обследования не выходили за пределы референтных значений -

метанефрины общие в суточной моче $132,8 \pm 25,7$ мкг/сут при норме до 350 мкг/сут; хромогранин А в плазме крови $79,4 \pm 15,3$ мкг/л при норме до 125 мкг/л; нейронспецифическая енолаза (NSE) в плазме крови $9,7 \pm 2,3$ мкг/л при норме до 18,3 мкг/л. Это может говорить о том, что выработка катехоламинов опухолью была на достаточно низком уровне, чтобы выявить ее используя традиционные лабораторные методы диагностики. При анализе результатов КТ и гистологических исследований, было отмечено, что это были преимущественно небольшие опухоли, размером $3,2 \pm 1,3$ см.

В диагностике синдрома Иценко-Кушинга нами использовалось определение содержания АКТГ и кортизола в плазме крови, экскреции кортизола с суточной мочой, определение содержания кортизола слюны в 23 часа и тест с 1 мг дексаметазона. Помимо 24 человек с клиническими проявлениями синдрома Иценко-Кушинга у которых данные лабораторных исследований подтвердили диагноз (АКТГ в плазме крови $0,35 \pm 0,21$ пмоль/л при референтных значениях 1,034 — 10,736 пмоль/л; кортизол в плазме крови $691,5 \pm 41,8$ нмоль/л при норме 185 — 624 нмоль/л; экскреция кортизола с суточной мочой $1517,76 \pm 254,42$ нмоль/24ч при норме 160 - 1112 нмоль/24ч; кортизол слюны в 23 часа $22,3 \pm 5,1$ нг/мл при норме 1,2 — 14,7 нг/мл; кортизол в плазме крови в 8 утра $163,6 \pm 42,8$ нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа), среди пациентов с инциденталомы была выделена группа больных ($n=19$), у которых отмечалось отсутствие подавления секреции кортизола при проведении теста с 1 мг дексаметазона - кортизол в плазме крови утром $96,4 \pm 23,6$ нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа при нормальном уровне кортизола в плазме крови - $342,7 \pm 72,8$ нмоль/л при норме 185 — 624 нмоль/л, кортизол слюны в 23 часа $17,8 \pm 5,1$ нг/мл при норме 1,2 — 14,7 нг/мл при отсутствии явных клинических проявлений эндогенного гиперкортизолизма. Данным пациентам был установлен диагноз «субклинический синдром Иценко-Кушинга», проведено оперативное

лечение. При гистологическом исследовании у 14 пациентов опухоль оказалась адренокортикальной аденомой и у 5 - карциномой.

С целью выявления первичного гиперальдостеронизма нами определялась концентрация калия, альдостерона и ренина сыворотки крови, рассчитывалось альдостерон-рениновое соотношение (АРС). Если по данным АРС было доказано или возникало подозрение на наличие ПГА у пациента со случайно выявленным образованием надпочечника, то следующим этапом диагностики было проведение теста с физиологическим раствором. С целью дифференциальной диагностики одностороннего или двустороннего поражения надпочечников производился сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен с определением концентрации альдостерона, ренина и кортизола плазмы крови. Помимо пациентов, поступивших на отделение для оперативного лечения с уже установленным и подтвержденным диагнозом «Первичный гиперальдостеронизм» (n=28), среди пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, обследованных в ходе госпитализации в нашем стационаре, этот диагноз был установлен еще у троих. Клиническая картина ПГА у этих больных отсутствовала, при анализе лабораторных показателей было отмечено снижение концентрации калия в сыворотке крови $3,1 \pm 0,23$ ммоль/л при референтных значениях лаборатории 3,5 — 5,3 ммоль/л и прямого ренина $1,164 \pm 0,72$ мкМЕ/мл при норме стоя: 4,4 — 46,1 мкМЕ/мл, лёжа: 2,8 — 39,9 мкМЕ/мл, повышение альдостерона сыворотки крови $606,2 \pm 47,4$ пг/мл при норме стоя: 25,6 — 445 пг/мл, лёжа: 19,7- 260 пг/мл и альдостерон-ренинового соотношения выше 12,5.

Исследование концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEA-S) в плазме крови у всех пациентов с инциденталомиями надпочечников было направлено на диагностику АКР. У 19 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом отмечалось повышение содержания в плазме крови

дегидроэпиандростерон-сульфата - $15,7 \pm 5,3$ мкмоль/л при норме 0,32 — 3,61 мкмоль/л.

В результате обработки данных, полученных при определении стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии, мы пришли к выводу, что каждый образец является сугубо индивидуальным и ориентироваться только на показатели концентраций определенных стероидов не стоит, а нужно оценивать совокупность всех веществ в каждом конкретном образце, так как на объём суточного диуреза, и, как следствие, на концентрацию определяемых гормонов, их предшественников и метаболитов влияет множество различных факторов. Полученные данные говорят о важности использования ГХ-МС в дифференциальной диагностике АКР и АКА, что в сочетании с данными визуализирующих методов исследования повысит точность диагностики АКР на дооперационном этапе. В спорных или сомнительных случаях гистологической оценки удаленной опухоли определение СПМ, выполненное перед операцией, может быть полезно в процессе установки окончательного диагноза в качестве дополнительного метода диагностики.

Представленные результаты еще раз продемонстрировали важность тщательного гормонального обследования у больных со случайно-выявленными образованиями надпочечников, как с выраженной клинической картиной гормональной активности, так и без неё.

Всем больным с подозрением на АКР рекомендуется изучение стероидных профилей биологических жидкостей методами хроматографии для выявления признаков злокачественности образований надпочечников. Нами отмечается необходимость дальнейшего поиска наиболее информативных биохимических маркеров АКР.

Наличие ложноотрицательных результатов не позволяет говорить о преимущественном использовании метода определения СПМ как диагностического критерия АКР. Но отсутствие перечисленных нарушений у

пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, у которых отсутствовал злокачественный потенциал, позволяет говорить о применении данного метода для мониторинга метаболизма опухоли и исключения вероятности злокачественного перерождения.

Проанализировав результаты гистологических и иммуногистохимических методов исследования, можно отметить следующее:

- Асимметричное строение капиллярной сети характеризует опухоли с высоким потенциалом злокачественности.
- Выявленные эозинофильные клетки могут быть высокоспецифичным признаком адренокортикального рака.
- Феномен темноклеточности эндокриноцитов не встречается при карциномах надпочечников.
- Отмечается снижение степени выраженности экспрессии мелана А, вплоть до полной её утраты у карцином (4%).
- Феномен dot-like экспрессии В-катенина в цитоплазме у адренокортикального рака встречается значительно чаще, чем у аденом.
- Выраженность экспрессии Ki-67, как показатель митотической активности клеток, может быть использована в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований коркового слоя надпочечников.

Иммуногистохимическое исследование является высокоточным методическим дополнением к традиционным гистологическим методам исследования в диагностике злокачественных новообразований надпочечников.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что поставленные перед этим исследованием задачи были выполнены.

Выводы

1. Карциномы надпочечника отличаются большей денситометрической плотностью (обычно более +25 НУ) чем аденомы, однако важно помнить о том, что иногда могут встречаться как неоднородные по структуре аденомы с повышенной плотностью, так и адренокортикальные карциномы с однородной структурой небольшого размера и невысокой плотности. В сомнительных случаях диагностики для подтверждения рака надпочечника большее значение имеет исследование стероидного профиля мочи по сравнению с другими методами дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований надпочечников.

2. Характерными признаками аденомы коркового слоя надпочечника по данным КТ являются низкая нативная плотность (менее +10 НУ), высокий процент вымывания контрастного вещества (более 50%), четкие контуры и обнаружение центральной вены, проходящей через ткань опухоли. В качестве особенности расположения аденом можно отметить тот факт, что они могут возникать как из тела надпочечника, так и из обеих его ножек, но располагаются эти новообразования, как правило, над верхним полюсом почки и не смещаются к её воротам. Признаками злокачественности адренокортикальной опухоли являются высокая нативная плотность, низкий процент вымывания контрастного вещества (менее 50%) через 10 минут после его введения при наличии характерных признаков злокачественности по данным исследования стероидного профиля мочи, определяемого методом ГХ-МС.

3. При использовании лучевых методов исследования, в первую очередь компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, по характерному топографическому расположению опухоли (исходит из медиальной части надпочечника и располагается медиальнее и впереди от почки) и денситометрическим характеристикам в разные фазы исследования (опухоль высокой плотности, накапливающая контрастное вещество в артериальную фазу

больше чем в венозную) возможно предположить феохромоцитому. Случайно выявленные феохромоцитомы, не обладающие гормональной активностью, по своим денситометрическим характеристикам не отличаются от функционально-активных. Высокое содержание метанефринов в плазме крови, повышенная экскреция их с мочой, отсутствие признаков злокачественного процесса по данным определения стероидного профиля мочи с помощью ГХ-МС подтверждают диагноз и позволяют отличить феохромоцитому от адренокортикальной карциномы. В отсроченную фазу (через 10 минут после введения контрастного вещества) абсолютный процент вымывания у данных новообразований может не отличаться.

4. Клиническая картина криза артериальной гипертензии при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у больных со случайно-выявленными гормонально-неактивным новообразованиями надпочечников имеет четкие отличия от криза при гипертонической болезни и от адреналового криза при феохромоцитоме, что, однако, не исключает необходимости проведения обследования пациента с целью исключения хромаффинной опухоли.

5. Наиболее информативным признаком АКР по данным ГХ-МС является повышение экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола, 5-прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триола, 5-прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триола, прегнандиола, прегнентриола, а также увеличение соотношения тетрагидрокортикостерона к алло-тетрагидрокортизолу, что в сочетании с данными визуализирующих методов исследования повышает точность диагностики злокачественных новообразований коры надпочечников на дооперационном этапе.

6. Сочетание асимметричного строения капиллярной сети, преобладания эозинофильных клеток, снижения степени выраженности экспрессии мелана А, вплоть до полной её утраты, фономена dot-like экспрессии В-катенина в цитоплазме, повышения экспрессии Ki-67 как показателя пролиферативной

активности клеток является достоверным комплексным морфологическим иммуногистохимическим признаком аденокортикального рака. Выявляемый по данным световой микроскопии феномен «темноклеточности» (базофилия цитоплазмы) опухолевых клеток может встречаться у аденом коркового слоя надпочечника, однако у аденокортикальных карцином он не встречается.

7. В качестве одного из достоверных методов дифференциальной диагностики является морфологический метод исследования, ценность которого увеличивается при использовании комплексного подхода — сочетания световой микроскопии, ИГХ с оценкой факторов, отражающих биологический потенциал неоплазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метастазы небольших размеров (до 5 см) в надпочечники по своим денситометрическим характеристикам не отличаются от рака коркового слоя. Для уточнения диагноза и источника метастазирования наиболее целесообразно использовать однопортовую ретроперитонеоскопическую адреналэктомию.
2. Обнаружение центральной вены, проходящей через ткань опухоли коркового слоя по данным КТ с контрастированием, практически исключает злокачественный рост и свидетельствует о доброкачественности образования.
3. При морфологическом исследовании удаленной опухоли надпочечника следует иметь в виду то, что ИГХ-исследование имеет первостепенное значение в дифференциальной диагностике новообразований, возникающих непосредственно из тканей надпочечника и метастазов в надпочечник опухолей других органов. В спорных или сомнительных случаях гистологической оценки удаленной опухоли определение стероидного профиля мочи с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии, выполненное перед операцией, может быть полезно в процессе установки окончательного диагноза в качестве дополнительного метода диагностики.
4. Использование метода определения стероидного профиля мочи с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии как самостоятельного диагностического критерия адренокортикального рака малоэффективно, но выявление отсутствия перечисленных нарушений метаболизма стероидов у пациентов со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, у которых отсутствовал злокачественный потенциал по данным КТ, позволяет говорить о применении данного метода как дополнительного аргумента при принятии решения в пользу динамического наблюдения за пациентом.

5. Пациентам, имеющим опухоли минусовой нативной плотности небольшого размера при динамическом наблюдении нецелесообразно ежегодное проведение КТ с контрастным усилением. С целью контроля размера опухоли достаточно проведение МРТ без контрастирования.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АКК — адренокортикальная карцинома
- АКР — адренокортикальная карцинома
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АПА — альдостеронпродуцирующая аденома
- АПВК — абсолютный процент вымывания контрастного вещества
- АРС — альдостерон-рениновое соотношение
- ГБ — гипертоническая болезнь
- ед. Н — единица Хаунсфилда
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИПГА — идиопатический первичный гиперальдостеронизм
- ИГХ — иммуногистохимическое исследование
- КРГ — кортикотропин-релизинг гормон
- КТ — компьютерная томография
- МЙБГ -¹²³I — мета-¹²³I-бензилгуанидин
- МЙБГ -¹³¹I — мета-¹³¹I-бензилгуанидин
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- МЭН — синдром множественной эндокринной неоплазии
- НЦД - нейроциркуляторная дистония
- ОПВК — относительный процент вымывания контрастного вещества
- ПГА — первичный гиперальдостеронизм
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- СВД - соматоформная вегетативная дисфункция
- СДВНС – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы
- СПМ - стероидный профиль мочи
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ЭКГ - электрокардиография

AJCC — American Joint Committee on Cancer

DHEA-S — дегидроэпиандростерон-сульфат

ENSAT — European Network for the Study of Adrenal Tumors

HU — единица Хаунсфилда

NF1 — нейрофиброматоз 1 типа

NF2 — нейрофиброматоз 2 типа

THS — тетрагидро-11-дезоксикортизол

VHL-синдром — синдром фон Гиппеля-Линдау

UICC — Union for International Cancer Control

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуева Ф.М., Каменская Э.П. Вегето-сосудистая дистония или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца? // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, Серия медицина. — 2012. — № 23 (998). — с. 102-105.
2. Александров Ю. К., Дворников М. В., Кемоклидзе К. Г., Потапов М. П. Аспирационная режущая пункционная биопсия как метод верификации морфологической структуры опухолей надпочечников // Вестник новых медицинских технологий. — 2015. — том 9, №2. — с. 19.
3. Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В. Соматоформная вегетативная дисфункция как предиктор хронической ишемии мозга // Ученые записки Петрозаводского Государственного университета. Медицинские науки. — 2014. — № 4 (141). — с. 43-48.
4. Араблинский А.В., Сидорова Ю.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — Приложение 2. — с. 8-9.
5. Ацель Е.А., Газизов Р.М. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у подростков: особенности диагностики и лечения. // Практическая медицина. — 2008. — №4 (28).— с. 65-67.
6. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе COBAS E601 (ROCHE) для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // Клиническая лабораторная диагностика — 2011. — № 12. - с. 7 — 12.

7. Белошицкий М.Е., Полякова Г.А. Множественная эндокринная неоплазия 2а типа (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — Том 6. — №1. — с. 106-110.
8. Бельцевич Д. Г. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации // Эндокринная хирургия — 2008. — № 2. — с. 6-20.
9. Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В., Ванушко В. Э. Инциденталома надпочечников // Эндокринная хирургия. — 2009. — № 1. — с. 19-23.
10. Бельцевич, Д. Г., Кузнецов Н. С., Петеркова В. А. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — с. 37-43.
11. Бельцевич Д. Г., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Феохромоцитома // Проблемы эндокринологии — 2010. — Том 56. — № 1. — с. 63-71.
12. Борисов А. Е., Трофимова Т. Н., Краснов Л. М., Бельчикова Н. С., Парижский З. М., Смоленцева Н. В., Пащевский С. А. Ультразвуковая диагностика заболеваний надпочечников и их пункционная биопсия под контролем ультразвука. Учебное пособие. — Санкт-Петербург: Издательский дом СпбМАПО. — 2002. — 20 с.
13. Бритвин Т. А., Кривошеев А. В., Белошицкий М. Е. Адrenокортикальный рак // Российский медицинский журнал. - 2015. - Т. 23. - №8. - С. 461-463.
14. Вандер А. Физиология почек. 5-е издание. — Санкт-Петербург: Изд. «Питер». — 2000. — 256 с.
15. Ватутин Н. Т., Калинкина Н. В., Столика О. И., Высоцкая В. О, Ещенко Е. В. Первичный альдостеронизм (синдром Конна): основные сведения и

собственное наблюдение // Украинский кардиологический журнал. — 2013. — № 4, — с. 61-65.

16. Великанова Л. И., Арефьева Е. В., Бессонова Е. А. и др. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с патологией надпочечников // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов. — СПб. — 2001. — с. 483.

17. Ветшев П. С., Коваленко Е. И., Ветшев С. П. Инциденталомы надпочечника: спорные вопросы диагностики и хирургической тактики // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2004. — №9. — с. 62-65.

18. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Павлова М. Г. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопированного синдрома // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2006. — №9. — с. 63.

19. Ветшев П. С., Подзолков В. И., Родионов А. В., Полуниин Г. В. Первичный гиперальдостеронизм: к 50-летию описания синдрома Конна // проблемы эндокринологии. — 2006. — т. 52. — №2. — с. 27-35.

20. Ветшев П. С., Полуниин Г. В. Спорные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении первичного гиперальдостеронизма (к 50-летию описания синдрома Конна) // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2006. — №1. — с. 17.

21. Воронцова С. В. Современная лучевая диагностика гормонально- активных опухолей надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.

22. Галахова Р. К., Великанова Л. И., Ворохобина Н. В., Серебрякова И. П. Лабораторная диагностика заболеваний гипофизарно-адреналовой системы при гиперплазии коры надпочечников // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2010. — №4. — с. 73-78.

23. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология Книга 2 / Пер. с англ. — М.: Издательство БИНОМ. — 2011. — 696 с.
24. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Курьянов Д.П. Клинико-лучевая диагностика опухолей надпочечников. // Практическая медицина. — 2007. — № 2 (21). — с. 13-16.
25. Грачева В.В. Физиология почки. Методическое пособие.- С.-Пб.: СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, Кафедра нормальной физиологии. — 2012. — 40 с.
26. Давыдов М., Стилиди И., Клименков А., Рябов А. и др. К вопросу об опухолях надпочечников: обзор состояния проблемы // Вестник Московского Онкологического Общества. — 2008. — № 6-8. — с. 2-3.
27. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. — М: Практическая медицина. — 2005. — с. 216.
28. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия. — М.: Литтерра, 2011. — 352 с. — (Серия «Практические руководства»).
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
30. Довганюк В. С. Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении новообразований надпочечников: Автореф. дис. ... док. мед. наук. - Санкт-Петербург. — 2005. — 34 с.
31. Емельянов С.И., Богданов Д. Ю. Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство. — М.: Издательство Панфилова, 2012. — 168 с.

32. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможностях их фармакологической регуляции // Нефрология. — 2006. — Том 10. — №1. — с. 14-24.
33. Казубская Т. П., Дудицкая Т. К., Трофимов Е.И., Кириченко О.П., Матякин Е.Г., Гарькавцева Р.Ф. Множественные семейные параганглиомы в онкологической практике // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. — 1996. — Том 7. — №2. — с. 34-39.
34. Калинин А.П., Казанцева И.А., Полякова Г.А. Надпочечниковые и вненадпочечниковые феохромоцитомы. Учебное пособие. — М. — 1998. — с. 36.
35. Каменева О.С. Особенности хирургической тактики при случайно выявленных опухолях надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 2009. - 22 с.
36. Карасек Ф., Клемент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию: Пер. с англ. — М.: Мир. — 1993. — 237 с.
37. Кармазановский Г.Г., Федоров В.Д. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов брюшинного пространства. — М.: Издательский дом «Русский врач». — 2002. — 358 с.
38. Кацнельсон З. С., Стабровский Е. М. Гистология и биохимия хромоаффинной ткани надпочечников. — Ленинград: Медицина. Ленингр. отделение. — 1975. — 224 с.
39. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.

40. Котельникова Л. П., Каменева О. С., Дмитриева А. М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 6. — с. 129-133.
41. Краснов Л. М. Основные принципы диагностики и лечения хирургических заболеваний надпочечников: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — СПб. — 2005. — 42 с.
42. Краснов Л. М., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Непомнящая С. Л., Семенов В. А., Саблин И. В., Макарьин В. А., Слепцов И. В., Черников Р. А., Чинчук И. К., Новокшенов К. Ю., Семенов А. А., Тимофеева Н. И., Карелина Ю. В., Успенская А. А. Эволюция адреналэктомии: сравнительный анализ 718 случаев хирургического лечения надпочечников за 19 лет // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). - Самара, 1-3 октября 2015. - С. 354-359.
43. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А. Феохромоцитома. // Рус врач. — 2002. — № 7. — 23-26 с.
44. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., Латкина Н.В., Добрева Е.А., Воскобойников В.В., Крылов В.В., Воронкова И.А. АКТГ-продуцирующая опухоль редкой локализации // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Том 60. — № 1. — с. 46-50.
45. Кузнецов Н. С., Марова Е. И., Латкина Н. В., Ланцаков К. В., Добрева Е. А., Крылов В. В. Трудности в диагностике АКТГ-эктопических опухолей. Клинический случай // Эндокринная хирургия. — 2014. — №2. — с. 9-13.

46. Куликов А.М. От невроза сердца к соматоформной вегетативной дисфункции: эволюция представления. // Российский семейный врач. — 1999. — № 4. — С. 23—28.
47. Курьянов Д. П. Оптимизация лучевых методов исследования в диагностике патологии надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань. — 2009. — 22 с.
48. Кушаковский М.С. Феохромоцитомы. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. // Л: Медицина. — 1983. — с. 239-250.
49. Лас Е. А., Албантова К. А. Клинико-психологические особенности пациентов с кардионеврозом // Психические расстройства в общей медицине / Под ред. А. Б. Смулевича. — 2011. — № 3–4. — с. 26–31.
50. Лиснянский И. Е., Гарькавцева Р. Ф., Залетаев Д. В., Кузьминов А. М. Наследственные синдромы множественных эндокринных неоплазий // Вопр. онкол. — 1987. — №6. — с. 57-61.
51. Литвицкий П. Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Том 10. — №5. — с. 63-73.
52. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. // М.: Академия. — 2002. — 384 с.
53. Майстренко Н. А. Хромаффинные опухоли. — Санкт-Петербург: Наука. — 2007. — 250 с.
54. Майстренко Н. А. Проблемные аспекты диагностики и хирургического лечения синдрома Иценко-Кушинга // [Вестник хирургии им. И.И. Грекова](#). — 2010. — Т. 169. — [№3](#). — с. 49-56.

55. Майстренко Н. А., Довганюк В. С., Фомин Н. Ф., Ромащенко П. Н. «Гормонально-неактивные» опухоли надпочечников. — СПб.: ЭЛБИ-СПб. — 2001. — 171 с.
56. Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Довганюк В. С., Бойко И. В. Характер гормональных нарушений у больных с инциденталомиями надпочечников // Психофармакология и биологическая наркология. — 2008. — т. 8. — № 1-2-2. — с. 2369.
57. Майстренко Н. А., Хубулава Г. Г., Ромащенко П. Н. Правосторонняя адреналэктомия с удалением опухолевого тромба из нижней полой вены по поводу метастатического поражения надпочечника // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2009. — том 168. — № 1. — с. 99-101.
58. Махортова Г. Г. Выбор оперативного доступа и результаты хирургического лечения больных с опухолями надпочечников. автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж. — 2007. — 24 с.
59. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 75–85.
60. Мельниченко Г. А., Стилиди И. С., Гобунова В. А., Алексеев Б. Я., Бельцевич Д. Г., Райхман А. О. Кузнецов Н. С., Жуков Н. В., Бохан В. Ю. Проект Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению адренокортикального рака // Эндокринная хирургия. — 2014. — №1. — с. 4-26.

61. Намаканов Б.А., Куимов А.Д. Этиопатогенетические аспекты семейной артериальной гипертонии. // Сибирское медицинское обозрение. — 2004. — том 31-32. — № 2-3. — с. 62-65.
62. Николаев О.В. Феохромоцитома. — Москва: Изд. "Медицина". — 1965. — 235 с.
63. Орлов Е.Н. Особенности определения стероидов в биологической жидкости газохроматографическим методом: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — М., 2000. — 27 с.
64. Пинский С.Б., Белобородов В.А. Множественная эндокринная неоплазия // сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1999. — Т.19. — №4. — с. 8-14.
65. Попов Ю. В., Вид В. Д. Современная клиническая психиатрия. — СПб.: Речь. — 2002. — 402 с.
66. Правосудов В. В. Дифференциальная лучевая диагностика первичных и вторичных опухолей надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2002. — 24 с.
67. Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И., Слепцов И. В., Краснов Л. М., Черников Р. А., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Саблин И. В. Дополнительные критерии коэффициента латерализации при сравнительном селективном заборе крови из надпочечниковых вен // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра», 2-5 марта 2016. – М.: УП Принт; 2016. – С. 38-39.
68. Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Имянитов Е. Н., Русаков В. Ф., Краснов Л. М., Слепцов И. В., Черников Р. А., Федоров Е. А., Семенов А. А., Чинчук И. К., Саблин И. В., Алексеев М. А., Кулешов О. В., Федотов Ю. Н. Клиническо-

лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // Проблемы Эндокринологии. - 2022. - Том 68. - №1. - С. 8-17.

69. Реброва Д. В., Ворохобина Н. В., Слепцов И. В., Великанова Л. И., Краснов Л. М., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Саблин И. В., Черников Р. А. Роль измерения уровня 11-дезоксикортикостерона в диагностике первичного гиперальдостеронизма // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра», 2-5 марта 2016. – М.: УП Принт; 2016. – С. 53.

70. Реброва Д. В., Русаков В. Ф., Краснов Л. М., Ворохобина Н. В., Слепцов И. В., Черников Р. А., Федоров Е. А., Саблин И. В., Ишейская М. С. Микроальбуминурия при первичном гиперальдостеронизме // Проблемы эндокринологии. - 2016. - Том 62. - № 5. - С. 75-76.

71. Реброва Д. В., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Краснов Л. М., Ворохобина Н. В., Шихмагомедов Ш. Ш., Воробьев С. Л., Слепцов И. В., Черников Р. А., Савельева Т. В., Семенов А. А., Чинчук И. К., Саблин И. В., Придвижкина Т. С., Федотов Ю. Н. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // Фарматека. - 2021. - Том 28. - № 4. - С. 90-98.

72. Ремняков В. В. Комплексная лучевая диагностика заболеваний надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2005. — 24 с.

73. Рогаль Е.Ю. Диагностика первичного гиперальдостеронизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2012. — 24 с.

74. Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А. Гиперальдостеронизм. — Санкт-Петербург : Наука. — 2011. — 250 с.

75. Саблин И. В., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Краснов Л. М., Придвижкина Т. С., Воробьев С. Л., Семенов В. А., Непомнящая С. Л. Морфофункциональный подход к дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований коркового слоя надпочечников // Клиническая патофизиология. - 2015. - №1. - С. 29-35.
76. Саблин И. В., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Русаков В. Ф. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у больных со случайно выявленными новообразованиями надпочечников // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2018. - Т. 10. - №3. - С. 45-53.
77. Сайнога Т.В., Славинский А.А. Синаптофизин в диагностике нейроэндокринных опухолей лёгких // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2011. — №9. — с. 103-104.
78. Сапин М. Р. О венах надпочечников и направлениях оттока крови от мозгового вещества этого органа // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1961. — Том 40. — № 6. — с. 82-90.
79. Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Коваленко Ю.А., Боголюбова А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., Абросимов А.Ю., Мельниченко Г.А. Современные критерии диагностики аденокортикального рака // Архив патологии. — 2019. — Том 81. — №3. — с. 66-73. <https://doi.org/10.17116/patol201981031?>
80. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Феохромоцитома как причина артериальной гипертензии // МедиАль. — 2011. — № 1. — с. 6-7.

81. Смоленцева Н.В. Возможности методов лучевого исследования в диагностике новообразований надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2004. — 21 с.
82. Солдатова Т. В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва. — 2011. — 21 с.
83. Солдатова Т. В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — №8(40). — с.77-84
84. Союстова Е.Л., Поварова О.Ю., Казанцева Е.Э. Болезнь Иценко-Кушинга. Случай из практики // Клиническая практика. — 2012. — №1. — с. 53-58.
85. Старостина Е.Г. Тревога и тревожные расстройства в практике кардиолога // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — том 5. — №3. — с. 111-120.
86. Уильям Я., Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г. Первичный гиперальдостеронизм: подход клиники Мэйо // Терапевтический архив. - 2020. - том 92. - №10. - с. 83–87.
87. Федоров Е. А., Саблин И. В. Миелолипома надпочечников (лекция) // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. - 2014. - Том 6. - № 4. - С. 79-85.
88. Федотов Ю Н., Краснов Л. М., Федоров Е. А., Саблин И. В., Малюгов Ю. Н., Слепцов И. В., Бубнов А. Н., Черников Р. А., Тимофеева Н. И., Семенов А. А., Чинчук И. К., Макарьин В. А., Успенская А. А. Патент на изобретение «Способ выполнения задней забрюшинной адреналэктомии». Тип: патент на изобретение. Номер патента RU 2614218 С. Патентное ведомство: Россия. Год публикации

2017. Номер заявки 2016105484. Дата регистрации 18.02.2016. Дата публикации 23.03.2017. Патентообладатели: ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» МЗ РФ

89. Цветкова Е.В., Далматова А.Б., Друк И.В., Гринева Е.Н. Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга. Клинический случай. // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 3. — с. 64-69.

90. Ходарев Н.В., Жемчужнова Н.Л., Олемпиева Е.В., Победённая О.А. Влияние биофизических лечебно-оздоровительных технологий на антиоксидантный статус пациентов с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. // Медицинский альманах. — 2013. — №3(27). — с. 186—188.

91. Шавладзе М. Д. Эффективность хирургического лечения больных со случайно выявленными опухолями надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2003. — 21 с.

92. Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Болезнь Гиппеля-Линдау // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Том 1. — № 2. — с. 70-76.

93. Шамов В.Н. К клинике первичных опухолей надпочечника // Журн. соврем. хирургии. — 1929. — Т.4, вып. 25 — 26. — С. 1485 - 1500. — 1930. — Т.5, вып. 1. — С.3 — 25; вып. 28. — С. 369 — 395.

94. Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Бохян В.Ю., Бритвин Т.А., Стилиди И.С. Особенности метаболизма стероидов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у больных адренокортикальным раком и с инциденталомой надпочечников при

врожденной дисфункции коры надпочечников. Альманах клинической медицины. - 2022 - 50(1)– С. 38–46. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-007.

95. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Коваленко Е. И., Ветшев С. П. Отдаленные результаты динамического наблюдения пациентов с аденомами надпочечников // Клиническая медицина. — 2006. — т. 84. — №8. — с. 57-62.

96. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена) // Сибирское медицинское обозрение. — 2007. — Том 44. — № 3. — с. 91-95.

97. Щербаков И. Е., Русаков В. Ф., Краснов Л. М., Черников Р. А., Слепцов И. В., Федоров Е. А., Чинчук И. К., Саблин И. В., Реброва Д. В., Федотов Ю.Н., Уварова М. А., Иванов А. В. Дополнительные критерии диагностики злокачественных новообразований надпочечников // Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. 22-25 сентября 2021 г. - Москва. - 2021. - С 217.

98. Щербаков И. Е., Черников Р. А., Русаков В. Ф., Федоров Е. А., Федотов Ю. Н., Саблин И. В., Чинчук И. К., Слепцов И. В., Краснов Л. М., Реброва Д. В., Уварова М. А., Иванов А.В. Современные возможности применения стероидного профиля мочи для диагностики аденокортикального рака // Эндокринная хирургия. - 2020. - Том 14. - № 1. - С. 4-13.

99. Щетинин В. В., Колпинский Г. П., Зотов Е. А. Лучевая диагностика надпочечников. — М.: Геотар-Мед. — 2003. — 183 с.

100. Щетинин В. В., Майстренко Н. А., Егиев В. Н. Новообразования надпочечников; Под общ. ред. акад. РАМН, проф. В.Д. Федорова. — М.: Медпрактика-М. — 2002. — 196 с.
101. Юкина М. Ю., Трошина Е. А. Феохромоцитома/параганглиома // *Consilium Medicum*. — 2014. — Т. 16. — №4 . — с. 56-62.
102. Юкина М. Ю., Тюльпаков А. Н., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Том 58. — №2. — с. 34-41.
103. Яхин М.М. Комплексная лучевая диагностика опухолей забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2003. — 23 с.
104. Algeciras-Schimmich A., Preissner C.M., Young W.F. Jr., Singh R.J., Grebe S.K. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2008. — Vol. 93. — P. 91-95.
105. Almahrezi A., Balkhair A., Al-Yaarubi S., Al Lawati H., Al Lawati F., Al-Futaisi A. Chronic adreno-cortical insufficiency associated with a unilateral adrenal mass. // *Oman Med J*. — 2008. — Vol. 23. — P. 46-47.
106. Amar L., Servais A., Gimenez-Roqueplo A. P., Zinzindohoue F., Chatellier G., Plouin P. F. Year of Diagnosis, Features at Presentation, and Risk of Recurrence in Patients with Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2005, Apr. — Vol. 90(4). — P. 2110-2116
107. Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K., Kakafika A.I., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge.// *Hormones (Athens)*. — 2009. — Jul-Sep; 8(3). — P. 163-184. Review.

108. Andersen G.S., Toftdahl D.B., Lund J.O., Strandgaard S., Nielsen P.E. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981 // *J Hum Hypertens.* — 1988. — № 2. — P. 187-189.
109. Aniar L., Baudin E., Burnichon N., Peyrard S., Silvera S., Bertherat J., Bertagna X., Schlumberger M., Jeunemaitre X., Gimenez-Roqueplo A.P., Plouin P.F. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2007. — № 92(10). — P. 3822—3828.
110. Arlt W., Biehl M., Taylor A. E., Hahner S., Libe R., Hughes B. A., Schneider P., Smith D. J., Stiekema H., Krone N., Porfiri E., Opocher G., Bertherat J., Mantero F., Alloililo B., Terzolo M., Nightingale P., Shackleton C.H., Bertagna X., Fassnacht M., Stewart P. M. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, №12 — P. 3775-3784.
111. Arnaldi G., Boscaro M. Adrenal incidentaloma // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* — 2012 Aug. Vol. 26(4). — P. 405-419.
112. Aron D., Terzolo M., Cawood T. J. Adrenal incidentalomas // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. Vol 26. — P. 69-82.
113. Aronova A., Gordon B.L., Finnerty B. M., Zarnegar R., Fahey T.J., III Aldosteronoma resolution score predicts long-term resolution of hypertension // *The American association of Endocrine surgeons, Thirty-Fifth Annual Meeting.*— 27-29 April 2014. - P. 77.
114. Asare E.A., Wang T.S., Bilimoria K.Y., Mallin K., Kebebew E., Sturgeon C. A novel staging system for adrenal cortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease // *The American association of Endocrine surgeons, Thirty-Fifth Annual Meeting.*— 27-29 April 2014. - P. 75.

115. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng G., Liberati A., Magrini N., Mason J., Middleton P., Mrukowicz J., O'Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T.T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W.Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. — 2004. — 328 : 1490.
116. Bae K.T., Fuangtharnthip P., Parasad S.R., Joe B.N., Heiken J.P. Adrenal Masses: CT Characterization with Histogram Analysis Method // *Radiology*. — 2003. — Vol. 228. — P. 735-742.
117. Bancos I., Tamhane S., Shah M., Delivanis D.A., Alahdab F., Arlt W., Fassnacht M., Murad M.H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Endocrinol*. — 2016 Aug. — 175(2). — R65-80.
118. Barzon L., Fallo F., Sonino N., Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma // *Eur J Endocrinol*. — 2002. — № 146. — P. 61-66.
119. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. // *Eur J Endocrinol*. — 2003. — № 149. — P. 273-285.
120. Baylin S.B., Mendelsohn G. Ectopic hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications // *Endocr. Rev.* — 1980. — № 15. — P. 752-873.
121. Berglund G., Andersson O., Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample // *Br Med J*. — 1976. — № 2. — P. 554-556.

122. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H., Haak H.R., Porpiglia F., Fassnacht M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // *Ann Oncol.* — 2012 Oct. — Vol. 23 Suppl 7. — P. 131-138.
123. Berruti A., Tiberio G.A.M., Sigala S. Adrenocortical Carcinoma *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 3;13(5):1077. doi: 10.3390/cancers13051077.
124. Beuschlein F., Hammer G.D. Ectopic proopiomelanocortin syndrome // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 191–234.
125. Blake M.A., Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., Sweeney A.T., Mueller P.R., Hahn P.F., Boland G.W. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. // *Radiographics.* — 2004. — Vol. 24(Suppl 1). — P. 87-99.
126. Blake M.A., Kalra M.K., Sweeney A.T., Lucey B.C., Maher M.M., Sahani D.V., Halpern E.F., Mueller P.R., Hahn P.F., Boland G.W. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. // *Radiology.* — 2006. — Vol. 238. — P. 578-585.
127. Blake M.A., Cronin C.G., Boland G.W. Adrenal imaging. // *AJR Am J Roentgenol.* — 2010. — Vol. 194. — P. 1450-1460.
128. Boland G.W., Lee M.J., Gazelle G.S., Halpern E.F., McNicholas M.M., Mueller P.R. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. // *AJR Am J Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171. — P. 201-204.
129. Boland G.W.L., Blake M.A., Hahn P.F., Mayo-Smith W.W. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. // *Radiology.* — 2008. — Vol. 249(3). — P. 756–775.

130. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G., Sperone P., Novello S., Berruti A., et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. // *J Endocrinol Invest.* — 2006. — Vol. 29. — P. 298–302.
131. Brauch H., Hoepfner W., Jahnig H., Wohl T., Engelhardt D., Spelsberg F., Ritter M.M. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 1997. — №82. — P. 4101—4104.
132. Bravo E.L., Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. // *Endocr Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 539-553.
133. Brauch H., Kishida T., Glavac D. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect // *Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 95. — P. 551–556.
134. Brown W. H. A case of pluriglandular syndrome: : diabetes of bearded women// *The Lancet.* — 1928. — Vol. 212, № 5490. — P. 1022–1023.
135. Bryant J., Farmer J., Kessler L.J., Townsend R.R., Nathanson K.L. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis // *J Natl Cancer Inst.* — 2003. — №95. — P. 1196—1204.
136. Carrasquillo J.A., Chen C.C., Jha A., Ling A., Lin F.I., Pryma D.A., Pacak K. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma *J Nucl Med.* 2021 Aug 1;62(8):1033-1042. doi: 10.2967/jnumed.120.259689.
137. Carney J.A. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years // *Am.J.Surg.Pathol.* — 2005. — Vol. 29, №2. — P. 254-274.

138. Caoili E.M., Korobkin M., Francis I.R., Cohan R.H., Platt J.F., Dunnick N.R., Raghupathi K.I. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. // *Radiology*. — 2002. — Vol. 222. — P. 629-633.
139. Celen O., O'Brien M.J., Melby J.C., Beazley R.M. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism // *Arch Surg*. — 1996. — №131. — P. 646–650.
140. Cho Y. Y, Suh S., Joung J. Y, et al. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas // *Korean J Intern Med*. — 2013. — №28. — P. 557-564.
141. Collins E. T. Intra-ocular growths (two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes) // *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* — 1894. — Vol. 14. — P. 141–149.
142. Conn J.W. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome // *J Lab Clin Med*. — 1955. — № 45. — P. 3-17.
143. Cushing H. The pituitary body and its disorders, clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri // Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1912.
144. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. — 1932. — № 50. — P. 137–195.
145. Davenport C., Liew A., Doherty B., Win H.H., Misran H., Hanna S., Kealy D., Al-Nooh F., Agha A., Tompson C.J., Lee M., Smith D. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. // *Endocrine*. — August 2011. — Vol. 40, Issue 1.— P. 80-83.

146. De Bella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105. – P. 608-614.
147. De Jellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs* / Edited by De Jellis R. A. // Lion: IARS Press.- 2004.- P. 322.
148. Derlin T, Busch JD, Wisotzki C, Schoennagel BP, Bannas P, Papp L, et al. Intraindividual comparison
149. Derlin T., Busch J.D., Wisotzki C., Schoennagel B.P., Bannas P., Papp L., 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): e1–6.
150. D’Herbomez M., Forzy G., Bauters C., et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas // *Eur J Endocrinol*. — 2007. — Vol. 156. — P. 569-575.
151. Dietrich C.F., Wehrmann T., Hoffmann C., et al. Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound // *Endoscopy*. — 1997. — 29(9). — P. 859–864.
152. Dinnes J., Bancos I., Ferrante di Ruffano L., Chortis V., Davenport C., Bayliss S., Sahdev A., Guest P., Fassnacht M., Deeks J.J., Arlt W. 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 Aug. — 175(2). — R51-64.
153. Doerr H.G., Sippell W.G., Drop S.L., Bidlingmaier F., Knorr D. Evidence of 11 β -hydroxylase deficiency in childhood adrenocortical tumors. The plasma

corticosterone / 11-deoxycorticosterone ratio as a possible marker for malignancy // *Cancer*. — 1987. — № 60. — P. 1625–1629.

154. Dunnick N.R. Hanson lecture. Adrenal imaging: current status. // *AJR Am J Roentgenol*. — 1990. — Vol. 154. — P. 927–936.

155. Dunnick N.R., Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. // *AJR Am J Roentgenol*. — 2002. — Vol. 179. — P. 559-568.

156. Duy C., Yu J. J., Nahar R., Swaminathan S., Kweon S.M., Polo J.M., Valls E., Klemm L., Shojaee S., Cerchietti L., Schuh W., Jäck H.M., Hurtz C., Ramezani-Rad P., Herzog S., Jumaa H., Koeffler H.P., de Alborán I.M., Melnick A.M., Ye B.H., Müschen M. BCL6 is critical for the development of a diverse primary B cell repertoire // *J Exp Med*. — 2010. — Vol. 207(6). — P. 1209—1221.

157. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines // *Pharmacol Ther*. — 2001. — №91. — P. 35—62.

158. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. // *J Clin Endocr Metab*. — 2003. — №88. — P. 2656—2666.

159. Eisenhofer G., Siegert G., Kotzerke J., Bornstein S.R., Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. // *Horm Metab Res*. — 2008. — №40. — P. 329-337.

160. Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al. Pheochromocytomas in von Hippel—Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2001. — №86. — P. 1999—2008.

161. Eisenhofer G., Huynh T.T., Pacak K., Brouwers F.M., Walther M.M., Linehan W.M., Munson P.J., Mannelli M., Goldstein D.S., Elkahoulou A.G. Distinct gene expression profiles in norepinephrine- and epinephrine-producing hereditary and sporadic pheochromocytomas: activation of hypoxia-driven angiogenic pathways in von Hippel—Lindau syndrome // *Endocr Relat Cancer*. — 2004. — №11. — P. 897—911.
162. Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N. et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery // *World J Surg*. — 2006. — № 30. — P. 1665-1671.
163. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C., Cortes P., Soto J., Gomez L., Pinto M., Huete A., Oestreicher E., Foradori A., Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2000. — №85. — P. 1863-1867.
164. Farrugia F.A., Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul* 2019 Jul 1;53(3):191-212. doi: 10.2478/enr-2019-0020.
165. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., Tabarin A., Terzolo M., Tsagarakis S., Dekkers O. M. 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 Aug. — 175(2). — G1-G34.
166. Fassnacht M., Johansen S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification // *Cancer*. — 15 January 2009. — Volume 115, Issue 2. — P. 243-250.
167. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M, et al. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. // *Nat Rev Endocrinol*. — 2011. — № 7. — P. 323-335.

168. Fassnacht M., Wittekind C., Allolio B. Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma // *Pathologe.* — 2010 Sep. — №31(5). — P. 374-378.
169. Ferner R.E., Hughes R.A., Hall S.M. et al. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1) // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol. 41., № 11. — P. 837–841.
170. Fishman E.K., Deutch B.M., Hartman D.S., et al. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. // *AJR Am J Roentgenol.* — 1987. — Vol. 148. — P. 531–535.
171. Fishman L.M., Kuchel O., Liddle G.W., Michelakis A.M., Gordon R.D., Chick W.T. Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria. // *JAMA.* — 1968. — № 205. — P. 497-502.
172. Fleseriu M. Salivary Cortisol in the Diagnosis of Cushing Syndrome, Always More Than One! *J Endocr Soc* 2020 Sep 9;4(10):bvaa109. doi: 10.1210/jendso/bvaa109.
173. Foti G., Faccioli N., Mantovani W., Malleo G., Manfredi R., Mucelli R.P. Incidental adrenal lesions: Accuracy of quadriphasic contrast enhanced computed tomography in distinguishing adenomas from nonadenomas. // *Eur J Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — P. 1742-1750.
174. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C.E., Mantero F., Stowasser M., Young W.F.Jr., Montori V.M. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrin Metab.* — 2008. — Volume 93 Issue 9. — P. 3266–3281.

175. Furuta N. et al. Diagnosis of pheochromocytoma using [¹²³I]-compared with [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. // *Int J Urol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 119—124.
176. Gallay B.J., Ahmad S., Xu L., Toivola B., Davidson R.C. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio // *Am J Kidney Dis.* — 2001. — №37. — P. 699-705.
177. Gardet V., Gatta B., Simonnet G., et al. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. // *J Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1029- 1035.
178. Geelhoed G.W., Druy E.M. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery* 1982; 92:866-874.
179. Gerdemann C., Deeg K.H. Sonographic diagnosis of pheochromocytoma in childhood and adolescence // *Ultraschall Med.* — 2013. — № 34(5). — P. 413-416.
180. Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H.H., Schwab U. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 // *J Immunol.* — 1984. — Vol. 133 (4). — P. 1710–1715.
181. Gogoi G., Baruah M.P., Borah P., Borgohain M. Adrenocortical carcinoma: An extremely uncommon entity and the role of Immunohistochemistry in its diagnosis. // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2012 Dec. — Vol. 16 (Suppl 2). — P. 373-375.
182. Gopan T., Remer E., Hamrahian A.H. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. // *Cleve Clin J Med.* — 2006. — Vol. 73. — P. 561-568.
183. Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J., Klemm S.A., Rutherford J.C. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 1994. — №21. — P. 315-318.

184. Grim C.E., Weinberger M.H., Higgins J.T., Kramer N.J. Diagnosis of secondary forms of hypertension. A comprehensive protocol. *JAMA*. — 1977. — №237. — P. 1331-1335.
185. Gross M.D., Korobkin M., Bou-Assaly W., Rubello D. Incidentally-discovered adrenal masses. // *Discov Med*. — 2010 Jan. — Vol. 9 (44). — P. 24-33.
186. Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D., et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). // *Ann Intern Med*. — 2003. — Vol. 138. — P. 424-429.
187. Günther R.W., Kelbel C., Lenner V. Real-time ultrasound of normal adrenal glands and small tumors. // *J Clin Ultrasound*. — 1984. — 12(4). — P. 211-217.
188. Hamlet S.M., Tunny T.J., Woodland E., Gordon R.D. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. — 1985. — №12. — P. 249-252.
189. Hamrahian A.H., Ioachimescu A.G., Remer E.M. et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: cleveland clinic experience. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 90(2). — P. 871–877.
190. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K., Ishihara M., Nagata H., Izumiya T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients // *Arch Intern Med*. — 1981. — №141. — P. 1589-1593.
191. Hitter M.M., Frilling A., Crossey P.A. et al. Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel—Lindau disease. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1996. — №81. — P. 1035—1037.

192. Ho C.H., Chueh S.C., Yeong-Shiau P., Chen S.C., Yu H.J., Huang K.H. Primary adrenal lymphoma: A rare entity with grave prognosis. // JTUA. — 2009. — Vol. 20. — P. 168–172.
193. Hoffman M. A., Ohh M., Yang H. et al. Von Hippel-Lindau, protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulated HIF // Hum. Molec. Genet. — 2001. — Vol. 10. — P. 1019–1027.
194. Hsu-Chong Y. Sonography of the Adrenal Glands: Normal Glands and Small Masses // Am J Roentgenol. — 1980. — №135. — P. 1167–1177.
195. Huynh T.T., Pacak K., Brouwers F.M., Abu-Asab M.S., Worrell R.A., Walther M.M., Elkahloun A.G., Goldstein D.S., Cleary S., Eisenhofer G. Different expression of catecholamine transporters in pheochromocytomas from patients with von Hippel—Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 // Eur J Endocrinol. — 2005. — №153. — P. 551—563.
196. Ilias I. et al. 6-^[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus ^[123I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the evaluation of patients with pheochromocytoma. Abstract P3-511. Presented at the 84th Annual Meeting of the Endocrine Society, 19—22.06.02, San Fransisco, CA 2002.
197. Ilias I., Torpy D.J., Pacak N., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 8. — P. 4955–4962.
198. Iliopoulos O., Ohh M., Kaelin W. G. pVHL(19) is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 95. — P. 11661–11666.

199. Ioachimescu A. G., Remer E. M., Hamrahian A. H. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. Review. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2015. — №44(2). — P. 335-354.
200. Isidori A. M., Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 51, № 8. — P. 1217–1225.
201. Itani M, Mhlanga J. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma A Multidisciplinary Approach [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Jul 2. Chapter 3.
202. Ito Y., Fujimoto Y., Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma // *Wld J Surg.* — 1992. — №16. — P. 759—763.
203. Jain S.M. Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2013. October. — 17(Suppl.1). — P. 59–63.
204. Jandou I., Moataz A., Dakir M., Debbagh A., Aboutaieb R. Malignant pheochromocytoma: A diagnostic and therapeutic dilemma *Int J Surg Case Rep.* 2021 Jun;83:106009. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106009.
205. Jimenez C., Cabanillas M.E., Santarpia L., Jonasch E., Kyle K.L. et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel—Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel—Lindau disease related tumors. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — №94 (2). — P. 386—391.
206. Kaplan N.M. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. // *Ann Intern Med.* — 1967. — №66. — P. 1079-1090.

207. Karagiannis A., Mikhailidis D.P., Athyros V.G., Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. // *Endocr Relat Cancer*. — 2007. — № 14. — P. 935-956.
208. Kebebew E. Adrenal Incidentaloma N. *Engl. J. Med.* 2021 Apr 22;384(16):1542-1551. doi: 10.1056/NEJMcp2031112.
209. Kerkhofs T. M., Kerstens M. N., Kema I. P., Willems T. P., Haak H. R. Diagnostic Value of Urinary Steroid Profiling in the Evaluation of Adrenal Tumors // *Horm Cancer*. — 2015. — №6(4). — P. 168-175.
210. Kikuchi E., Yanaihara H., Nakashima J., Homma K., Ohigashi T., Asakura H., Tachibana M., Shibata H., Saruta T., Murai M. Urinary steroid profile in adrenocortical tumors. // *Biomed Pharmacother*. — 2000 Jun. — Vol. 54 Suppl 1. — P. 194-197.
211. Kim J., Bae K.H., Choi Y.K., Jeong J.Y., Park K.G., Kim J.G., Lee I.K. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. // *Endocrinol Metab (Seoul)*. — 2013. — Vol. 28. — P. 20-25.
212. Kim Yi K., Park B.K., Kim Ch.K., Park S.Y. Adenoma Characterization: Adrenal Protocol with Dual-Energy CT // *Radiology*. — 2013. — Vol. 267. — P. 155-163.
213. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. // *Endocrine Reviews*. — 1995. — №16. — P. 460–484.
214. Koch C.A. Should ¹²³I-labeled meta-iodobenzylguanide scintigraphy be part of the imaging work-up for pheochromocytoma? // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. — 2009.
215. Koch C.A., Vortmeyer A.O., Diallo R. et al. Survivin: a novel neuroendocrine marker for pheochromocytoma // *Eur J Endocrinol*. — 2002. — №146. — P. 381—388.

216. Korivi B.R., Elsayes K.M. Cross-sectional imaging work-up of adrenal masses. // *World J Radiol.* — 2013 Mar 28. — Vol. 5(3). — P. 88-97.
217. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R., Quint L.E., Dunnick N.R., Lundy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. // *AJR Am J Roentgenol.* — 1998. — Vol. 170. — P. 747-752.
218. Kouyama R., Hiraishi K., Sugiyama T., Izumiyama H., Yoshimoto T., Akashi T., Kihara K., Homma K., Shibata H., Hirata Y. Clinicopathological features, biochemical and molecular markers in 5 patients with adrenocortical carcinoma. // *Endocr J.* — 2011. — Vol. 58(7). — P. 527-534.
219. Krone N., Hughes B.A., Lavery G.G., Stewart P.M., Arlt W., Shackleton C.H. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2010. — № 121. — P. 496–504.
220. Lafemina J., Brennan M.F. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. // *Journal of Surgical Oncology.* — 2012. — Vol. 106. — P. 586–594.
221. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 1317–1320.
222. Lee M.J., Hahn P.F., Papanicolaou N., Egglin T.K., Saini S., Mueller P.R., Simeone J.F. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. // *Radiology.* — 1991. — Vol. 179. — P. 415-418.
223. Lee S., Nakamura E., Yang H. et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial Pheo genes: developmental culling and cancer // *Cancer Cell.* — 2005. — Vol. 8. — P. 155–167.

224. Lebastchi A.H., Kunstman J.W., Carling T. Adrenocortical Carcinoma: Current Therapeutic State-of-the-Art. // *J. Oncol.* — 2012; 2012:234726.
225. Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M., et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1427-1434.
226. Li J., Yang C.H. Improvement of preoperative management in patients with adrenal pheochromocytoma // *Int J Clin Exp Med.* — 2014 Dec 15;7(12):5541-6. eCollection 2014
227. Libe R., Dall'Asta C., Barbetta L., Baccarelli A., Beck-Peccoz P., Ambrosi B. Longterm follow-up study of patients with adrenal incidentalomas // *Eur J Endocrinol.* — 2002. — № 147. — P. 489-494.
228. Lim P.O., Dow E., Brennan G., Jung R.T., MacDonald T.M. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. // *J Hum Hypertens.* — 2000. — №14. — P. 311-315.
229. Lindau A. Studien über kleinhirncysten: bau, pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. // *Acta Pathol Microbiol Scand.* — 1926. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. 1—128.
230. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, P. 355, 2017
231. Lob K.C., Koay E.S., Khaw M.C., Emmanuel S.C., Young W.F. Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* — 2000. — №85. — P. 2854-2859.

232. Lonser R. R., Glenn G. M., Walther M. et al. von Hippel-Lindau disease // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2059–2067.
233. Low G., Dhliwayo H., Lomas D.J. Adrenal neoplasms // *Clinical Radiology*. — 2012. — Vol. 67. — P. 988-1000.
234. Maher E.R., Yates J.R., Harries R. et al. Clinical features and natural history of von Hippel—Lindau disease. // *Q J Med*. — 1990. — №77. — P. 1151—1163.
235. Makino S., Oda S., Saka T. et al. A case of aldosterone producing adrenocortical adenoma associated with preclinical Cushing's syndrome and hypersecretion of parathyroid hormones // *Endocrinol. J*. — 2001. — Vol. 48 (№1). — P. 103-111.
236. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S.R. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. // *Endocr Rev*. — 2004. — №25. — P. 309–340.
237. McCarthy C. J., McDermott S., Blake M. A. Adrenal Imaging: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography // *Front Horm Res*. — 2016. — №45. — P. 55-69.
238. McKenna T.J., Scqueira S.J., Heffernan A., Chambers J., Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1991. — № 73. — P. 952-957.
239. McNeil A.R., Blok B.H., Koelmeyer T.D. et al. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. // *Aust N J Med*. — 2000. — Vol. 30, №6. — P. 648—652.
240. Melmon K. L., Rosen S. W. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred // *Am. J. Med*. — 1964. — Vol. 36. — P. 595–617.

241. Meyer A., Brabant G., Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism // *World J Surg.* – 2005. – № 29. – P. 155–159.
242. Michalopoulos N., Pazaitou-Panayiotou K., Boudina M., Papavramidis T., Karayannopoulou G., Papavramidis S. Mixed corticomedullary adrenal carcinoma // *Surg Today.* — 2013. — №43. — P. 1232-1239.
243. Miller B.S., Gauger P.G., Hammer G.D. et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade // *Langenbecks Arch Surg.* – 2010. – №395 (7). – P. 955-961.
244. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J Am Coll Cardiol.* — 2005. — №45. — P. 1243-1248.
245. Mody M.K., Kazerooni E.A., Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. // *J Comput Assist Tomogr.* — 1995. — Vol.19. — P. 434–439.
246. Morelli V., Palmieri S. Adrenal incidentaloma: differential diagnosis and management strategies *Minerva Endocrinol.* 2019 Mar; 44(1):4-18. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02868-7.
247. Montero F., Terrolo M., Arnaldi G. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group of Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, №2. — P. 637 — 644.
248. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A., Barraza A., Avila F., Montero J., Huete A., Gederlini A., Fardella C.E. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* — 2003. — №42. — P. 161-165.

249. Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C., Fardella C.E., Gordon R.D., Mosso L., Gomez-Sanchez C.E., Veglio F., Young W.F.Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2004. — №89. — P. 1045-1050.
250. Nabi J., Rafiq D., Authoy F.N., Sofi G.N. Incidental detection of adrenal myelolipoma: a case report and review of literature / // *Case Reports in Urology.* — Volume 2013 (2013), Article ID 789481.
251. Nawar R., Aron D. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma // *Endocr Relat Cancer.* — 2005. — №12 — P. 585–598.
252. Neumann H. P. H., Bausch B., McWhinney S. R., Bender B. U., Gimm O., Franke G., Schipper J., Klisch J., Althoefer C., Zerres K., Januszewicz A., Eng C. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. // *N Engl J Med.* — 2002. — №346. — P. 1459—1466.
253. Neumann H. P., Berger D. P., Sigmund G. et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel—Lindau disease // *N Engl J Med.* — 1993. — №329. — P. 1531—1538.
254. Neumann H. P., Wiestler O. D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 1052–1054.
255. Nieman L.K. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2010. — №95. — P. 4106–4113.
256. Oh J. Y. How to approach and follow adrenal incidentaloma? // *Korean J Intern Med.* — 2013 Sep. — Vol. 28(5). — P. 541-543.

257. Ohh M., Yauch R. L., Lonergan K. M. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix // *Molec. Cell.* — 1998. — Vol. 1. — P. 959–968.
258. Oliver T.W., Bernardino M.E., Miller J.I., Mansour K., Greene D., Davis W.A. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. // *Radiology.* — 1984. — Vol. 153. — P. 217–218.
259. Onizuka T., Moriyama M., Yamochi T., Kuroda T., Kazama A., Kanazawa N., Sato K., Kato T., Ota H, Mori S. BCL-6 gene product, a 92- to 98-kD nuclear phosphoprotein, is highly expressed in germinal center B cells and their neoplastic counterparts // *Blood.* — 1995. — Vol. 86(1). — P. 28-37.
260. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., et al. International symposium on pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* — 2007. — Vol 3. — P. 92-102.
261. Panchani R., Goyal A., Varma T., Gupta N., Tripathi S., Kumar S. Adrenal incidentalomas: A collection of six interesting cases and brief review of literature. // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2012, Dec; 16 (Suppl 2). — P. 378-381.
262. Pappachan J.M., Raskauskiene D., Sriraman R., Edavalath M., Hanna F.W. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians // *Curr Hypertens Rep.* 2014 Jul;16(7):442.
263. Papierska L., Cichocki A., Sankowski A.J., Cwikła J.B. Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management // *Pol J Radiol.* – 2013 Oct-Dec. – № 78(4). – P. 47–55.
264. Park G. E., Cho Y. Y., Hong Y. S., Kang S. H., Lee K. H., Lee H. W., Kim J. H. A functioning adrenal adenoma and pheochromocytoma in the same adrenal gland: two

discrete adrenal incidentalomas *Korean J Intern Med.* — 2015. — Vol. 30(1). — P. 114-117.

265. Pause A., Lee S., Lonergan K. M. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 993–998.

266. Peaston R.T., Ball S. Biochemical detection of pheochromocytoma: why are we continuing to ignore the evidence? // *Ann Clin Biochem.* — 2008. — Vol. 45. — P. 6-10.

267. Peña C.S., Boland G.W., Hahn P.F., Lee M.J., Mueller P.R. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. // *Radiology.* — 2000. — Vol. 217. — P. 798-802.

268. Peppas M., Boutati E., Kamakari S. Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene // *Eur.J.Endocrinol.* — 2008. — Vol. 159, №6. — P. 767-771.

269. Pereira S.S., Morais T., Costa M.M., Monteiro M.P., Pignatelli D. The emerging role of the molecular marker p27 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. // *Endocr Connect.* — 2013 Aug. — Vol. 28; 2(3). — P. 137-145.

270. Platts J.K., Drew P.J., Harvey J.N. Death from pheochromocytoma: lessons from a post-mortem survey.// *J R Coll Physicians London.* — 1995. — Vol. 29. — P. 299 – 306.

271. Podgórska J., Cieszanowski A., Bednarczuk T. Adrenal imaging. // *Endokrynol Pol.* — 2012. — Vol. 63(1). — P. 71-81.

272. Reginelli A., Di Grezia G., Izzo A., D'andrea A., Gatta G., Cappabianca S., Squillaci E., Grassi R. Imaging of adrenal incidentaloma: our experience // *Int J Surg.* 2014;12 Suppl 1:S126-31.
273. Ribeiro J., Ribeiro R.C., Fletcher B.D. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma. // *Pediatr Radiol.* — 2000. — Vol. 30. — P. 45–51.
274. Richards F. M., Schofield P. N., Fleming S., Maher E. R. Expression of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene during human embryogenesis // *Hum. Molec. Genet.* — 1996. — Vol. 5. — P. 639–644.
275. Rodrigues P., Castedo J.L., Damasceno M., Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH-secreting tumor in a patient treated with octreotide// *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 56, № 7. — P. 461-464.
276. Rodriguez J.M., Balsalobre M., Ponce J.L. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients// *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 11. – P. 2520-2526.
277. Roe J.-S., Kim H., Lee S.-M. et al. p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein // *Molec. Cell.* — 2006. — Vol. 22. — P. 395–405.
278. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., Desideri G., Fabris B., Ferri C., Ganzaroli C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mallamaci F., Mannelli M, Mattarello M.J., Moretti A., Palumbo G., Parenti G., Porteri E., Semplieini A., Rizzoni D., Rossi E., Boscaro M., Pessina A.C., Mantero F. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J Am Coll Cardiol.* — 2006. — №48. — P. 2293-2300.
279. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G., Fabris B., Ferri C., Giacchetti G., Letizia C., Maccario M., Mannelli M., Matterello M.J., Montemurro D., Palumbo G., Rizzoni D.,

Rossi E., Pessina A.C., Mantero F. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study // *Hypertension*. — 2006. — №48. — P. 232-238.

280. Sahdev A., Willatt J., Francis I.R., Reznick R.H. The indeterminate adrenal lesion. // *Cancer Imaging*. — 2010. — Vol. 10. — P. 102–113.

281. Sangwaiya M.J., Boland G.W.L., Cronin C.G., Blake M.A., Halpern E.F., Hahn P.F. Incidental Adrenal Lesions: Accuracy of Characterization with Contrast-enhanced Washout Multidetector CT—10-minute Delayed Imaging Protocol Revisited in a Large Patient Cohort // *Radiology*. — 2010. — Vol. 256(2). — P. 504–510.

282. Sato Y., Waziri M., Smith W., Frey E. Hippel—Lindau disease: MR imaging // *Radiology*. — 1988. — №166. — P. 241—246.

283. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J., Young W.F. Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2003. — № 88. — P. 553-558.

284. Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B., Grant C.S., Farley D.R., Leibson C., van Heerden J.A. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery // *Ann Intern Med*. — 2001. — № 135. — P. 258–261.

285. Shackleton C.H., Marcos J. GC/MS steroid profiling: diagnosis of disorders affecting steroid synthesis and metabolism. In: Gross M., Caprioli R., editors. eds. *The encyclopedia of mass spectrometry*. — Amsterdam: Elsevier. — 2011.— Vol. 8 — P. 789–813.

286. Sherlock M., Scarsbrook A., Abbas A., Fraser Sh., Limumpornpetch P., Dineen R., Stewart P. M. Adrenal Incidentaloma *Endocr. Rev.* 2020 Dec 1;41(6):775-820. doi: 10.1210/endrev/bnaa008.

287. Schteingart D. E., Doherty G. M., Gauger P. G., Giordano T. J., Hammer G. D., Korobkin M., Worden F. P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. // *Endocr Relat Cancer*. — 2005. — №12. — P. 667–680.
288. Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. // *Clin Chem*. — 2005. — №51. — P. 386-394.
289. Seizinger B. R., Farmer G., Haines J. Isolating the gene(s) for von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 45. (suppl.). — P. 32.
290. Shaffer A. L., Yu X., He Y., Boldrick J., Chan E. P., Staudt L. M. BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control // *Immunity*. — 2000. — Vol. 13. — P. 199—212.
291. Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I., Cameron H., Murray G.D., Robertson J.W. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. // *Arch Intern Med*. — 1987. — №147. — P. 1289-1293.
292. Sipple J.H. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // *Am.J.Med.* — 1961. — Vol. 31. — P.163.
293. Shafigullina Z. R., Velikanova L. I., Vorokhobina N. V., Lisitsin A. A., Kukhianidze E. A., Strelnikova E. A., Povarov V. G., Taylor N. F. Diagnostic value of biological fluids steroid profiling in patients with Icenko-Cushing syndrome // *Problems of Endokrinology*. – 2015. – №61 (4).
294. Shuin T., Yamasaki I., Tamura K., Okuda H. Von Hippel–Lindau Disease: Molecular Pathological Basis, Clinical Criteria, Genetic Testing, Clinical Features of Tumors and Treatment // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 36. — P. 337–343.

295. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiologic model of coronary artery disease. // *Psychosom Med.* — 1999. — Vol. 61.— P. 58-68.
296. Song J.H., Chaudhry F.S., Mayo-Smith W.W. 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. — Vol. 190(5). — P. 1163–1168.
297. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G., Cowley D.C., Ward G., Archibald C., Smithers B.M. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients // *J Hypertens.* — 2003. — №21. — P. 2149-2157.
298. Stowasser M., Sharman J., Leano R., Gordon R.D., Ward G., Cowley D., Marwick T.H. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type 1 // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — №90. — P. 5070-5076.
299. Strecten D.H., Tomycz N., Anderson G.H. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. // *Am J Med.* — 1979. — № 67. — P. 403-413.
300. Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. // *Theranostics.* — 2012. — Vol. 2(5) — P. 516-522.
301. Sutton M.G., Sheps S.G., Lie J.T. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. // *Mayo Clin Proc.* — 1981. — Vol. 56. — P. 354–360.
302. Taieb D., Sebag F., Hubbard J.G., Mundler O., Henry J.F., Conte-Devolx B. Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the

management of sporadic and familial pheochromocytoma? // Clin Endocrinol (Oxford). — 2004. — №61. — P. 102—108.

303. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B. et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — № 87. — P. 4872-4878.

304. Terzolo M., Ali A., Osella G. et al. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses // Eur J Endocrinol. — 2000. - № 142(6) . — P. 611-617.

305. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G., Reimondo G., Pia A., Toscano V., Zini M., Borretta G., Papini E., Garofalo P., Allolio B., Dupas B., Mantero F., Tabarin A. AME position statement on adrenal incidentaloma // [Eur J Endocrinol](#). — 2011. — Vol. 164. — № 6. — P. 851-870.

306. Thampi A., Shah E., Elshimy G., Correa R. Adrenocortical carcinoma: a literature review Transl Cancer Res. 2020 Feb;9(2):1253-1264. doi: 10.21037/tcr.2019.12.28.

307. Tissier F. Classification of adrenal cortical tumors: what limits for the pathological approach? Best Practice & Research. // Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2010. — Vol. 24. — P. 877–885.

308. Tiu S.C., Chan A.O., Taylor N.F., Lee C.Y., Loung P.Y., Choi C.H., Shek C.C. Use of urinary steroid profiling for diagnosing and monitoring adrenocortical tumours. // Hong Kong Med J. — 2009 Dec. — Vol. 15(6). — P. 463-470.

309. Tiu S.C., Choi C.H., Shek C.C., Ng Y.W., Chan F.K., Ng C.M., Kong A.P. The use of aldosterone-renin ratio as a diagnostic test for primary hyperaldosteronism and its test characteristics under different conditions of blood sampling // J Clin Endocrinol Metab. — 2005. — №90. — P. 72–78.

310. Trojan J., Schwarz W., Sarrazin C., et al. Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. // *Ultraschall Med.* – 2002. – 23(2). – P. 96–100.
311. Tucker R.M., Labarthe D.R. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975 // *Mayo Clin Proc.* — 1977. — №52. — P. 549-555.
312. Tyers M., Willems A. R. One ring to rule a superfamily of E3 ubiquitin ligases // *Science* – 1990. — Vol. 284. — P. 602–604.
313. Václavík J., Stejskal D., Lacnáč B. et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. // *J Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1427-1431.
314. Van der Harst E., de Krijger R.R., Dinjens W.N., Weeks L.E., Bonjer H.J., Bruining H.A., Lamberts S.W., Koper J.W. Germline mutations in the vhl gene in patients presenting with pheochromocytomas. // *Int J Cancer.* — 1998. — №77. — P. 337—340.
315. Velikanova L. I., Shafigullina Z. R., Lisitsin A. A., Vorokhobina N. V., Grigoryan K., Kukhianidze E. A., Strelnikova E. G., Krivokhizhina N. S., Krasnov L. M., Fedorov E. A., Sablin I. V., Moskvina A. L., Bessonova E. A. Different Types of Urinary Steroid Profiling Obtained by High-Performance Liquid Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Patients with Adrenocortical Carcinoma // *Hormones and Cancer.* - December 2016. - Vol. 7. - Issue 5. - P. 327-335.
316. Vergara Diaz C. L., Pernas J. C., Hernandez D., Menso M., Martinez C. P. CT findings in adrenal adenoma: a new sign, the vessel sign // *Scientific Informal (Poster) Presentations — Genitourinary Radiology, Abstract Archives of the RSNA 2013,* Presented on December 1, 2013.

317. Vogel T.W., Brouwers F.M., Lubensky I.A., Vortmeyer A.O., Weil R.J., Walther M.M., Oldfield E.H., Linehan W.M., Pacak K., Zhuang Z. Differential expression of erythropoietin and its receptor in von Hippel—Lindau-associated and multiple endocrine neoplasia type 2-associated Pheochromocytomas // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — №90. — P. 3747—3751.
318. von Hippel E. Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut // *Albrecht von Graefes Arch. Ophthalm.* — 1904. — № 59. — P. 83–106.
319. Wachtel H., Cerullo I., Bartlett E.K., Kelz R.R., Karakousis G.C., Roses R.E., Cohen D.L., Fraker D.L. Long-term blood pressure control in patients undergoing adrenalectomy for primary hyperaldosteronism // *The American association of Endocrine surgeons, Thirty-Fifth Annual Meeting.* — 27-29 April 2014. — P. 79.
320. Wagnerova H., Lazurova I., Felsoci M. Adrenal metastases // *Bratislava Medical Journal.* — 2013. — Vol.114, №4. — P. 237–240.
321. Walther M.M., Reiter R., Keiser H.R., Choyke P.L., Venzon D., Hurley K., Gnarr J.R., Reynolds J.C., Glenn G.M., Zbar B., Linehan W.M. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel—Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. // *J Urol.* — 1999. — №162. — P. 659—664.
322. Wang C., Sun Y., Wu H., Zhao D., Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers // *Histopathology.* - 2014. - Vol. 64. - P. 567–576.
323. Weinberger M.H., Grim C.E., Hollifield J.W., Kem D.C., Ganguly A., Kramer N.J., Yune H.Y., Wellman H., Donohue J.P. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment // *Ann Intern Med.* — 1979. — №90. — P. 386–395.

324. Wong K.K., Arabi M., Bou-Assaly W., Marzola M.C., Rubello D., Gross M.D. Evaluation of incidentally discovered adrenal masses with PET and PET/CT. // *Eur J Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — P. 441-450.
325. Yang H., Minamishima Y. A., Yan Q. et al. pVHL acts as an adaptor to promote the inhibitory phosphorylation of the NF-kappa-B agonist Card9 by CK2 // *Molec. Cell.* — 2007. — Vol. 28. — P. 15–27.
326. Young W.F. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2000. — Vol. 29. — P. 159–185.
327. Young W.F. The incidentally discovered adrenal mass. // *The New England Journal of Medicine.* — 2007. — Vol. 356. — P. 601–610.
328. Young W.F.Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. // *New England Journal of Medicine.* — 2007. — Vol. 356. — P. 601–610. Young W.F.Jr. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. // *Hormones and Cancer.* — 2011. — Vol. 2 (6). — P. 341–347.
329. Young W.F.Jr. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment // *Endocrinologist.* — 1997. — №7. — P. 213–221.
330. Young W.F.Jr., Klee G.G. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 1988. — №17. — P. 367–395.
331. Zeiger M.A., Siegelman S.S., Hamrahian A.H. Review Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011 Jul. — Vol. 96(7). — P. 2004-2015.
332. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y., Hamrahian A.H., Angelos P., Elaraj D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of

Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the management of adrenal incidentalomas: Executive summary of recommendations // *Endocr Pract.* — 2009. — Vol. 15. — P. 450–453.

333. Zhang H.M., Perrier N.D., Grubbs E.G., Sircar K., Ye Z.X., Lee J.E., Ng C.S. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies // *Clin. Radiol.* — 2012 Jan. — Vol. 67(1). — P. 38-46.