**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

**РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**УЧРЕЖДЕНИЕ «ГОМЕЛЬСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»**

Я.Л. Навменова, А.Е. Филюстин, Т.И. Евдочкова, М.Н. Бортновская, И.В. Крутько, Н.Л. Бенчук, О.М. Дудченко, Н.М. Зинчук, И.Н. Демьяненко

ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫЕ ИНцИДЕНТАЛОМЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Практическое пособие для врачей

Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2022

УДК 616.45-006-07-08(075.8)

***Авторы:***

Я.Л. Навменова, кандидат медицинских наук, доцент, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории (заведующий отделением) ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ» кандидат медицинских наук, доцент,

А.Е. Филюстин, врач-рентгенолог высшей квалификационной категории (заведующий отделением) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

Т.И. Евдочкова, врач ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории, (заведующий отделением) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

М.Н. Бортновская, врач эндокринолог первой квалификационной категории, Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

И.В. Крутько, врач эндокринолог первой квалификационной категории

Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

Н.Л. Бенчук, врач эндокринолог первой квалификационной категории Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

О.М. Дудченко, врач эндокринолог первой квалификационной категории, Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

Н.М. Зинчук, врач эндокринолог первой квалификационной категории, Учреждения «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

И.Н. Демьяненко, врач-терапевт второй квалификационной категории, клинический ординатор ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»

***Рецензенты:***

М.П. Каплиева, кандидат медицинских наук, доцент, доцент курса эндокринологии кафедры внутренних болезней № 1 УО «Гомельский государственный медицинский университет»

В.М. Майоров, кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург высшей квалификационной категории (заведующий отделением) Учреждения здравоохранения «Гомельская областная специализированная клиническая больница»

Величко

**Навменова Я.Л.**

Гормонально-активные инциденталомы надпочечников: алгоритм диагностики и лечения / Я.Л. Навменова, А.Е. Филюстин, Т.И. Евдочкова, М.Н. Бортновская, И.В. Крутько, Н.Л. Бенчук, О.М. Дудченко, Н.М. Зинчук, И.Н. Демьяненко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2022. – 23с.

Практическое пособие включает современные данные об особенностях клиники, диагностике и принципах лечения пациентов с гормонально-активными инциденталомами надпочечников. Представлен алгоритм оценки гормональной активности объемных образований надпочечников, который позволит практикующему врачу определить тактику диагностики и дальнейшего ведения пациентов с инциденталомами надпочечников.

Практическое пособие предназначено для врачей общей практики, врачей-эндокринологов амбулаторного и стационарного звена.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

протокол № \_7\_ от \_\_28\_ \_06\_\_\_\_.2022 г.

© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2022

**Содержание**

|  |  |
| --- | --- |
| Список условных сокращений……………………..……………………..… | 5 |
| Введение…... …………………………………………………………….…... | 6 |
| Инциденталома, морфологические варианты, классификация…………...  Оценка злокачественного потенциала……………………………………...  Оценка гормональной активности образования надпочечников…………. Кортикостерома……………………………………………………………… | 6  6  8  8 |
| Феохромоцитома ……………………………………………………………. | 9 |
| Альдостерома…….………………………….……………….………………. | 12 |
| Методология проведения тестов…….……………………………………… | 13 |
| Диагностика, дифференциальная диагностика инциденталом……..……..  Показания к госпитализации………………………………………………... Лечение….……………………………………….………................................ | 17  19  20 |
| Диспансерное наблюдение ….……………………………………….……... | 21 |
| Список литературы………………………………………………………….. | 23 |
| Алгоритм диагностики и лечения объемных образований надпочеников | 24 |

**Список условных сокращений**

18F-ФДГ - 18F-фтордезоксиглюкоза

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериального давления

АКТГ- адренокортикотропный гормон

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АРП – активность ренина плазмы,

АРС- альдостерон-ренинового соотношения

ГКС – глюкокортикостероиды

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

КТ - компьютерная томография

МАО - моноаминоксидазы

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЭН- множественной эндокринной неоплазии 2 типа

ОН - образование надпочечников

ПБ - пункционная биопсия

ПГА -первичный гиперальдестеронизм

ПЭТ - позитронно-эмисионная томография

РП – ренин плазмы

СГ - субклинический гиперкортицизм

УЗИ - ультразвуковое исследование

Фх – Феохромоцитома

ЭКГ - электрокардиограмма

DHEAS - дегидроэпиандростерон

ESE – Европейское эндокринологическое общество

HbAIc – гликированный гемоглобин

HU – единица Хансфилда

**Введение**

**Инциденталома** – образование надпочечника (ОН) случайно выявленное при визуализирующем обследовании не по поводу патологии надпочечника, а в связи с другими причинами.

Код согласно МКБ-10:

|  |  |
| --- | --- |
| **МКБ-10** | |
| **Код** | **Название** |
| Е24 | Синдром Иценко-Кушинга |
| Е26.0 | Первичный гиперальдестеронизм |
| Е27.5 | Гиперфункция мозгового слоя надпочечников |
| Е27.9 | Болезнь надпочечников неуточнённая |

ОН могут оказаться как гормонально-неактивными (около 70%), так и гормонально-активными, могут исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифическую органную принадлежность, могут быть доброкачественными или злокачественными.

**Морфологические варианты ОН**

• Адренокортикальные образования: рак, аденома;

• Опухоли мозгового вещества надпочечников: феохромоцитома;

• Метастазы в надпочечник;

• Другие образования: киста, гематома, липома, миелолипома, нейрофиброма, нейробластома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), гемангиома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, тератома, амилоидоз, абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этологии (туберкулез и т.д.), эхинококкоз, криптококкоз и т.д.;

• Псевдонадпочечниковые образования (ошибочные заключения о наличии ОН): образования почки, поджелудочной железы, селезенки, желудка, печени, лимфатических узлов, кровеносных сосудов.

**Классификация инциденталом**

Выделяют единичные и множественные инциденталомы.

По локализации – в одном надпочечнике или в обоих (моно- и билатеральные).

По размерам – менее или более 2 см в диаметре (более 3 см и др.).

C отсутствием или наличием минимальной/субклинической гормональной активности (автономный гиперкортизолизм, субклинический гиперкортизолизм).

**При каждом случае выявления ОН должна рассматриваться вероятность злокачественного потенциала инциденталомы и оцениваться гормональная активность.**

**Оценка злокачественного потенциала**

**Компьютерная томография (КТ) надпочечников**: позволяет оценить размер, форму, топическое расположение и определить плотность ОН в неконтрастную фазу. На КТ доброкачественные образования обычно гомогенные, плотность менее 10–15 HU, контур достаточно четкий, однако около трети доброкачественных ОН могут не иметь низкой «неконтрастной плотности». Для проведения дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей коры надпочечников предлагается использовать показатели КТ плотности как в нативную фазу, так и на разных фазах выведения контраста (1|θθ00). Снижение КТ плотности через 10 минут после введения контраста более, чем на 50% свидетельствует в пользу доброкачественного процесса, однако, при оценке показателей полувыведения контраста при КТ у опухолей с изначально низкой плотностью специфичность метода значительно ниже.

**Магнитно**-**резонансная** **томография (МРТ) надпочечников** не имеет преимуществ перед КТ надпочечников. Доброкачественные образования на Т2-взвешенных изображениях имеют пониженную плотность (изоинтенсивны относительно печени) в сравнении с другими вариантами образований при динамическом МРТ-исследовании.

**Позитронно-эмисионная томография (ПЭТ)** наиболее дорогостоящий метод исследования. Проведение ПЭТ с 18F–фтордезоксиглюкозой (18F–ФДГ) наиболее чувствительно в отношении злокачественных поражений.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** позволяет выявлять ОН размерами более 1 см, однако при этом необходима высокая квалификация специалиста. УЗИ исследование имеет большое значение в диагностике кист надпочечников и миелолипом. Существуют патогномоничные УЗИ признаки таких образований: гиперэхогенная, однородная структура.

**Пункционная биопсия (ПБ)** ОНможет выполняться при подозрении на его метастатическое поражение (в анамнезе – злокачественная опухоль). В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений.

При метастатическом поражении чувствительность ПБ уступает ПЭТ с 18-ФДГ, однако с экономической точки зрения цитологический метод более доступен. Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь при наличии онкологического анамнеза. Также вероятность метастатического поражения рассматривается при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологическое обследование для исключения распространенного опухолевого процесса (в первую очередь рака легкого, желудка, колоректального рака). ПБ целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, чувствительность цитологического исследования при этом составляет 80–86%. Также ПБ показана при подозрении на неходжкинскую лимфому с изолированным поражением надпочечников.

**Оценка гормональной активности образования надпочечников**

Для определения возможной гормональной активности ОН оценивается наличие клинических проявлений заболеваний, при которых имеет место адреналовая локализация нейроэндокринной опухоли (кортикостерома, феохромоцитома, альдостерома). Анализируется семейный анамнез, гинекологический анамнез у женщин (наличие или отсутствие вторичных нарушений менструальной функции). Для исключения гормональной активности проводятся следующие лабораторные исследования:

* Короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона (определение кортизолемии)
* Определение дегидроэпиандростерона (DHEAS) в сыворотке крови;
* Определение концентрации в суточной моче свободного кортизола (не менее 2-х измерений)
* Определение метанефрина и норметанефрина в сыворотке крови
* Определение суточной экскреции метанефрина с мочой
* Определение соотношения альдостерона и активности ренина плазмы крови;
* Определение уровня суточной экскреции альдостерона с мочой
* Проведение диагностических проб: нагрузочная проба с NaCl; проба с фуросемидом и ортостатической нагрузкой; проба с флудрокортизоном; проба с иАПФ

**Кортикостерома** — доброкачественная опухоль коры надпочечников, является вариантом эндогенного АКТГ- независимого гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга) при опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола. Достаточно редкой является ситуация, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топические исследования проводятся целенаправленно для диагностики клинического варианта заболевания (поражение надпочечника или гипофиза, АКТГ-эктопический синдром).

**Клинические признаки** **гиперкортицизма**:

* диспластическое ожирение — перераспределение подкожно-жировой клетчатки в верхнюю половину туловища с отложением жира в надключичных областях, шейных позвонках, при сравнительно тонких конечностях, «лунообразное лицо»
* трофические изменения кожных покровов, появление багровых стрий
* артериальная гипертензия (АГ), тахикардия
* вторичный гипогонадизм (ранний симптом)
* нарушение углеводного обмена (стероидный диабет)
* миопатия
* электролитные нарушения — гипокалиемия (при эктопической АКТГ-секреции уровень калия практически всегда понижен, что может быть очень полезным в дифференциальной диагностике, до 10% пациентов с кортикотропиномой, также, имеют гипокалиемию), иногда гипернатриемия
* оппортунистические и грибковые инфекции вследствие вторичного иммунодефицита
* системный остеопороз
* гиперпигментация кожных покровов (АКТГ-эктопический синдром)

**Лабораторные диагностические критерии**:

* уровень концентрации свободного кортизола в суточной моче выше верхней границы нормы для используемого набора
* отсекающее значение уровня кортизола крови в ходе короткого теста с 1 мг дексаметазоном более 50 нмоль/л (1,8 мкг/100 мл)
* уровень кортизола в слюне в поздние ночные часы (между 23 и 24 часами) более 4 нмоль/л (145 нг/100 мл)

При наличии нормальных результатов лабораторных тестов и низкой вероятности синдрома Кушинга, но выявлении остеопении/остеопороза неуточненной этиологии, висцерального ожирения - рекомендуется повторное обследование через 6 месяцев.

**Феохромоцитома (Фх)** – образование надпочечника, исходящее из мозгового слоя надпочечника и продуцирующее катехоламины. Вненадпочечниковая Фх (параганглиома) в зависимости от производной ткани может быть, как гормонально-активной, так и гормонально-неактивной.

В настоящее время известно, что более 30–40% Фх могут иметь генетическую причину развития. **Таким образом, для всех пациентов с феохромоцитомой необходимо рассмотреть вопрос о генетическом обследовании.** Наследственная Фх ассоциируется со следующими патологиями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН 2 типа), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL) и семейные параганглиомы. В последние годы открыты новые малоизученные мутации генов EGLN1/PHD2, KIF1В, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, MAX и HIF2А. Генетически-детерминированные феохромоцитомы чаще диагностируют у пациентов младше 40 лет и, как правило, отличаются мультифокальным и двусторонним поражением.

**Клинические признаки:**

* ранее считалось, что обязательным клиническим признаком Фх является кризовая АГ, однако, по современным представлениям, заболевание может протекать и без повышения артериального давления (АД) или характеризоваться, наоборот, эпизодами гипотонии; иногда подъемы АД могут быть настолько кратковременными, что их не успевают фиксировать
* комплекс характерных симптомов включает нарушения сердечного ритма с проявлениями сердечной недостаточности, признаки централизации кровотока с периферической гиповолемией (холодные конечности, акроцианозы), гипергликемию. Приступы провоцируются изменением положения тела, физической нагрузкой и приемом некоторых медикаментов (Таблица 1)
* возможно бессимптомное течение заболевания

Таблица 1

Лекарственные средства, способные вызвать эпизод повышения АД или тахиаритмии у пациентов с Фх

|  |  |
| --- | --- |
| Группа препаратов | Пример |
| Блокаторы дофаминовых Д2-рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства)  Блокаторы β-адренорецепторов,  (неселективные и в больших дозах – селективные)\*  Симпатомиметики  Опиоидные анальгетики  Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)  Ингибиторы обратного захвата серотонина  Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)  Глюкокортикостероиды  Пептиды  Миорелаксанты | Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиапирид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол  Пропранолол, соталол, тимолол надолол, лабеталол  Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин,  метилфенидат, фентермин, дексамфетамин  Морфин, трамадол, петидин  Амитриптилин, имипрамин  Пароксетин, флуоксетин  Транилципромин, моклобемид, фенелзин  Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон  Адренокортикотропный гормон, глюкагон  Сукцинилхолин, тубокурарин, атракурий |

\* – при блокаде β2-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов, возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции).

**Лабораторные диагностические критерии**:

* диагностически значимое повышение уровня метанефринов, норметанефринов плазмы крови
* диагностически значимое повышение уровня фракционированных метанефринов суточной мочи
* при “серой зоне” уровня метанефринов требуется проведение верифицирующих тестов, среди которых сцинтиграфия, подавляющий тест с клонидином
* при превышении верхних границ референсных значений метанефринов более чем в 3 раза проведения подтверждающего теста не требуется

**Альдостерома** – образование надпочечника автономно продуцирующее альдостерон.

**Клинические признаки альдостеромы:**

* всегда характеризуется наличием АГ; с**оответственно, предпринимать обследование, с целью выявления гиперальдостеронизма, у пациента без АГ не целесообразно**
* в 35–75% случаев у пациентов может наблюдаться гипокалиемия, проявляющаяся мышечной слабостью, парезами, парестезиями и судорогами
* у 50–70% пациентов вследствие дистрофических изменений почечных канальцев, нефросклероза на фоне АГ и межуточного воспаления интерстиция почки на фоне гипокалиемии («гипокалиемическая почка») наблюдается никтурия, полиурия, гипоизостенурия

**Лабораторные диагностические критерии альдостеромы**:

* диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения (АРС), подтверждающее первичный гиперальдестеронизм (ПГА) (Таблица 2)
* положительный результат диагностических проб, подтверждающих ПГА(Таблица 3)

Таблица 2

Диагностическое значение АРС, подтверждающее диагноз ПГА, в зависимости от методики определения и единиц измерения

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | АРП, нг/мл/ч | АРП, пмоль/л/мин | РП, мЕд/л | РП, нг/л |
| Альдостерон нг/дл | Альдостерон нг/дл | 20 | 1,6 | 2,4 |
| 30 | 2,5 | 3,7 | 5,7 |
| 40 | 3,1 | 4,9 | 7,7 |
| Альдостерон пмоль/л | Альдостерон пмоль/л | 750 | 60 | 91 |
| 1000 | 80 | 122 | 192 |

\*АРП – активность ренина плазмы, РП – ренин плазмы

Таблица 3

Диагностические пробы, подтверждающее диагноз ПГА

|  |  |
| --- | --- |
| Подтверждающий тест | Интерпретация результата |
| Нагрузочная проба с NaCl | При значениях альдостерона более 100 нг/мл – подтверждается диагноз ПГА, у здоровых  пациентов на фоне пробы альдостерон снижается  до 50 пг/мл и менее |
| Проба с фуросемидом  и ортостатической нагрузкой | Для ПГА характерно значительное  повышение концентрации  альдостерона и снижение АРП |
| Проба с каптоприлом | В норме каптоприл снижает уровень  альдостерона более чем на 30 % от исходного,  при ПГА альдостерон сохраняется  повышенным при низкой АРП. |
| Проба с флудрокортизоном | При ПГА концентрация альдостерона  не изменяется. При вторичном  гиперальдостеронизме концентрация альдостерона значительно уменьшается. |

**Методология проведения тестов**

**Кортикостерома**

* ***Короткий тест с 1 мг дексаметазона***

Ночной тест с дексаметазоном – скрининговый тест для выполнения в амбулаторных условиях. Доза дексаметазона в 1 мг дается между 23.00 - 24.00 часами и измеряется уровень кортизолемии в интервале между 08.00-09.00 часами следующего утра. Пороговые уровни кортизолемии после ночного теста с 1 мг дексаметазона варьируют в пределах 100-200 нмоль/л (3,6-7,2 μg/dl) в случае использования современных наборов. Отсекающее значение (cut off) для данного теста - 50 нмоль/л (<1,8 μg/dl).

* ***Тест определения содержание свободного кортизола в суточной моче***

Считается информативным, если величины свободного кортизола в суточной моче в 4 раза превышают нормальные значения 24 часового (10-150 мкг/24ч). На достоверность теста влияет аккуратность сбора суточной мочи и определение креатинина мочи. Состояние почечных функций уточняют до старта теста. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с морбидным ожирением, депрессией, возбуждением, алкоголизмом.

Пациентам должны быть объяснены правила сбора суточной мочи: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая первую утреннюю после следующей ночи. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. Необходимо избегать избыточного приема жидкости (не более 5 литров в сутки), не принимать ГКС-содержащие препараты (преднизолон и метилпреднизолон обладают перекрестной реактивностью с кортизолом, дексаметазон нет), окрашивающие мочу пищевые продукты и лекарства.

* ***Тест определения содержание свободного кортизола слюны поздней ночью***

Тест проводят дважды (два вечера). Забор слюны в специальные пробирки осуществляют с 23.00 до 24.00 ч. Любой стресс влияет на информативность теста. Тест применяют для забора биоматериала в домашних спокойных условиях. В норме показатели кортизола в слюне в 23–24 ч составляют 145 нг/дл (4 нмоль/л).

**Феохромоцитома**

* ***Определение метанефрина и норметанефрина в сыворотке крови***

Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения.

* ***Определение суточной экскреции метанефрина с мочой***

Менее чувствительный метод (85,7–97,1 %) при специфичности (68,6–95,1 %). При этой методике обязательно определяют креатинин, в целях исключения ошибок при сборе анализа. Сбор суточной мочи проводят в трехлитровую стеклянную емкость с применением консерванта; первую утреннюю порцию мочи выливают, отмечают время; всю последующую мочу в течение суток собирают в трехлитровую стеклянную емкость с консервантом, последний раз—утром следующего дня в то же самое время; измеряют полученный объем в миллилитрах. Трехкратное превышение уровня верхней границы нормы может с большой долей вероятности предполагать наличие феохромоцитомы, что не требует проведения дополнительных лабораторных тестов и следующая задача – топическая диагностика опухоли

Имеются препараты, которые оказывают влияние на показатели метанефринов (Таблица 4) и могут вызвать ложноположительный результат.

Таблица 4

Перечень препаратов, влияющих на показатели метанефринов плазмы и мочи (ложноположительный результат)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат (группа препаратов) | Плазма | | Моча | |
|  | Норметанефрин | Метанефрин | Норметанефрин | Метанефрин |
| Ацетаминофен | ++ | - | ++ | - |
| Лабетолол | - | - | ++ | ++ |
| Соталол | - | - | ++ | ++ |
| α-Метилдопа | ++ | - | ++ | - |
| Трициклические антидепрессанты | ++ | - | ++ | - |
| Ингибиторы МАО | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Симпатомиметики | + | + | + | +- |
| Сульфазалазин | ++ | - | ++ | - |

**Альдостерома**

* ***Определение АРС***

Производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 часов (до 10ч утра), перед забором крови пациент должен сидеть (лежать) в течение 5–15 минут. **Подготовка к определению АРС:**

1. коррекция калия до уровня 4,0 ммоль/л
2. исключить ограничение в течение 2–3 дней перед исследованием потребление натрия
3. иметь информацию о приёме оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии
4. отменить препараты, влияющие на показатели АРС:

**не менее чем за 4 недели**: селективные ингибиторы альдостерона (эплеренон), диуретики, продукты из корня лакрицы (солодки)

**за 2 недели:** β-адреноблокаторы, центральные α-адреномиметики (клонидин, α-метилдопа), нестероидные противовоспалительные препараты, иАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

1. **при необходимости контроля АД** лечение проводить препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (Таблица 5)

Таблица 5

Перечень препаратов, оказывающих минимальное влияние на уровни альдостерона, которые рекомендуются для коррекции АГ во время проведения диагностических тестов на ПГА

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Класс | Доза | Комментарий |
| Верапамил, пролонгированная форма | Блокатор кальциевых каналов | 90-120 мг два раза в день | Используется отдельно или в комбинации с другими препаратами из таблицы |
| Гидралазин (апрессин) | Блокатор α 1 адрено-рецепторов | 10-12,5 мг два раза в день с титрованием дозы до эффективной | Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор) |
| Празозина гидрохлорид | Блокатор α 1 адрено-рецепторов | 0.5–1 мг два–три раза в день с титровани-ем дозы до эффективной | Контроль постуральной гипотонии |
| Доксазазина мезилат | Блокатор α 1 адрено-рецепторов | 1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной | Контроль постуральной гипотонии |
| Теразозина гидрохлорид | Блокатор α 1 адрено-рецепторов | 1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной | Контроль постуральной гипотонии |

**Диагностика инциденталом**

Перечень обязательных и дополнительных диагностических обследований, показанных при обнаружении инциденталомы представлен в таблице 6.

Таблица 6

Диагностические обследования при выявлении инциденталомы

|  |  |
| --- | --- |
| Обязательная | Дополнительная |
| При случайном обнаружении адреналового образования проводят уточнение его возможной гормональной активности и злокачественного потенциала.  -Уточняют возможные клинические проявления заболеваний, при которых имеет место адреналовая локализация нейроэндокринной опухоли (кортикостерома, феохромоцитома, альдостерома).  -Анализируют семейный анамнез, гинекологический анамнез у женщин (наличие или отсутствие вторичных нарушений менструальной функции). | Визуализация надпочечников, забрюшинного пространства – 3-х фазное КТ исследование с радиофармпрепаратом;  КТ/ПЭТ;  В рамках дифференциальной диагностики: визуализация гипофиза / МРТ с контрастированием (динамика накопления и выведения радиофармпрепарата); |
| Короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона (определение кортизолемии);  Определение DHEAS в сыворотке крови; | Определение концентрации в суточной моче свободного кортизола (не менее 2-х измерений);  Определение суточной экскреции метанефрина и норметанефрина с мочой;  Определение соотношения альдостерона и активности ренина плазмы крови;  Определение уровня суточной экскреции альдостерона с мочой; |
| Измерение АД неоднократно; | Денситометрия позвоночника, шеек бедренных костей; |
| Биохимический анализ крови:  Са 2++, Са общий, К+, Na+, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, HbAIc;  Общий анализ крови  Общий анализ мочи | Консультация врача-онколога;  Консультация врача-хирурга (эндокринного); |
| УЗИ надпочечников, органов малого таза;  КT исследование надпочечников (неконтрастное);  ЭКГ | Консультация врача-кардиолога;  Консультация врача-генетика Консультация кардиолога  Консультация нефролога (уролога) |
| При билатеральных инциденталомах – определение 17-гидроксипрогестерона сыворотки крови; | Нагрузочный тест с синактеном (исключение надпочечниковой недостаточности) – динамика АКТГ крови в ходе теста; |

**Дифференциальная диагностика инциденталом**

Дифференциальная диагностика инциденталом проводится с целью уточнения наличия или отсутствия минимальной автономной гормональной активности адреналового образования.

Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5—20% больных со случайными находками в надпочечниках. субклинический гиперкортицизм (СГ) характеризуется автономным (АКТГ—независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма. Однако у пациентов с СГ значительно чаще выявляется избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, репродуктивные расстройства и остеопороз. Также, в 1,5% случаев СГ переходит в развернутый синдром Иценко-Кушинга в течение года.

Существуют противоречия о необходимости оперативного лечения синдрома субклинического гиперкортицизма, выявленного у больных с инциденталомой надпочечника. Наиболее редко встречается синдром циклического гиперкортицизма с эпизодической гиперсекрецией кортизола, при этом промежутки между пиками варьируют от нескольких дней до многих месяцев. при нормальных тестах и обоснованном подозрении на циклический вариант гиперкортицизма рекомендуется повторное тестирование, по возможности скорректированное по времени с манифестацией или усилением клинических признаков.

При наличии артериальной гипертензии проводят диагностический скрининг для исключения феохромоцитомы, первичного гиперальдостеронизма.

Асимптомные феохромоцитомы встречаются в 5% адреналовых инциденталом. Скрининг на феохромоцитому при малых гомогенных инциденталомах менее 10 HU – нецелесообразен. Определение метанефрина и норметанефрина в суточном количестве мочи выше диагностических значимых показателей позволяет исключить или подтвердить гормональную активность.

Скрининг на первичный гиперальдостеронизм проводят при малых размерах инциденталомы, но наличии резистентной к антигипертензивной терапии АГ. Диагностически значимое АРС и/или уровень суточной экскреции альдостерона выше диагностических значимых показателей– говорят в пользу альдостеромы.

**Показания для госпитализации**

* наличие признаков злокачественности при КТ-визуализации
* рост размеров инциденталомы на 20% за 6-12 месяцев
* случайное обнаружение адреналовой инциденталомы размерами менее 2 см, но необходимостью проведения дифференциально-диагностического поиска и выполнения нагрузочных тестов
* наличие инциденталомы, размерами менее 1 см, у пациента со злокачественной артериальной гипертензией (проведение дифференциально-диагностического поиска)
* наличие субклинических признаков гиперсекреции кортизола, соответствующих критериям целесообразности диагностического поиска
* подготовка к эндокринной хирургии

**Лечение**

1. **Хирургическое лечение**

***Унилатеральные инциденталомы***

Адреналэктомия рассматривается в качестве стандарта лечения при унилатеральных образованиях надпочечников с клиническими признаками избыточной гормональной продукции согласно ESE-2016 рекомендациям. Это касается ПГА, фехромоцитомы, кортикостеромы.

Выполняется лапароскопическая адреналэктомия при наличии подозрения на злокачественных характер - радиологические признаки возможной злокачественности, включая диаметр, равный или менее 6 см, но с отсутствием признаков инвазии.

Рекомендуется адреналэктомия с открытым доступом при унилатеральном адреналовом образовании с радиологическим подозрением на злокачественность процесса и признаками инвазии.

Рекомендуют индивидуализированный подход к пациенту, который не укладывается в ни в одну из указанных категорий.

***Билатеральные инциденталомы***

В случае минимальной автономной секреции кортизола, согласно ESE-2016 рекомендациям, двусторонняя адреналэктомия не проводится, если отсутствуют клинические и лабораторные признаки синдрома Кушинга.

В индивидуальных случаях, при нарастании клиники гиперкортизолизма, принятии во внимание возраста пациента, величины кортизолемии в ходе малого дексаметазонового теста, - предлагают удаление доминантного макроузла надпочечника.

***Предоперационная подготовка***

Всем пациентам, получающих хирургическое лечение по поводу кортикостеромы рекомендовано применение глюкокортикоидов в периоперативный период для предупреждения развития острой надпочечниковой недостаточности во время операции и раннем послеоперационном периоде.

Показано внутримышечное введение гидрокортизона вечером накануне операции и утром в день операции в дозе 100 мг на инъекцию.

**После операции** в первые сутки внутривенно вводят 25-50 мг гидрокортизона каждые 4 часа; на 2-е сутки по 25 - 50 мг через каждые 6 часов; на 3-е сутки по 25-50 мг каждые 8 часов с одновременным назначение 15-20 мг гидрокортизона перорально. В последующие дни внутривенные инъекции отменяют, дозу гидрокортизона перорально постепенно снижают вплоть до полной отмены.

Предоперационная подготовка α-адреноблокаторами показана в обязательном порядке всем пациентам с подозрением на феохромоцитому или параганглиому не менее, чем на 2 месяца до операции. Цель - купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления); нивелирование нарушений ритма; коррекция метаболических расстройств.

Оптимальный уровень АД должен составлять менее 130/80 мм.рт.ст. в положении сидя и более чем 90 мм.рт.ст. для систолического АД в положении стоя, при частоте пульса 60-70 ударов в минуту. Определение целевых гемодинамических значений необходимо проводить в соответствии с возрастом и наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациента.

При отсутствии достижения оптимальных гемодинамических значений дополнительно назначаются блокаторы кальциевых каналов для дальнейшего улучшения контроля АД у пациентов, которым уже были назначены α-адреноблокаторы.

При наличии тахикардии дополнительно применяются β-адреноблокаторы, но только после предварительного применения α-адреноблокаторов, не менее, чем за 3-4 дня до операции. Применение β-адреноблокаторов без предварительного использования α-адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики.

***Препараты 1 линии***: α1-блокаторы: доксазозин 4-8 мг (до 32 мг) в сутки;

***Препараты 2 линии*** (добавляются к препаратам 1 линии при отсутствии достижения оптимального уровня АД): нифедипин 30-60 мг в сутки; амлодипин 5-10 мг в сутки;

***Препараты 3 линии*** (минимум через 3 дня после назначения препаратов 1 линии) β-адреноблокаторы: пропранолол 20-40мг 3 раза в сутки; атенолол 25-50 мг в сутки.

1. **Симптоматическое лечение**

* лечение стероидной остеопении/остеопороза
* антигипертензивная терапия
* коррекция углеводного обмена

**Диспансерное наблюдение**

* При низкоплотных гормонально-неактивных опухолях по данным первичного КТ динамическое наблюдение не рекомендовано.
* При гормонально-неактивных опухолях по данным первичного обследования мониторинг гормональной активности не показан. Исключение составляют новые клинические проявления (появление или клиническое прогрессирование артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, остеопороза), о чем необходимо предупредить пациента.
* При неопределенном злокачественном потенциале опухоли необходим контроль размеров опухоли через 3–6 месяцев. При увеличении максимального размера опухоли за короткий период наблюдения на 5 мм или рост объема опухоли на 20% необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении. При неопределенном злокачественном потенциале в молодом возрасте, при больших размерах опухолей (более 4 см) возможно принятие решения об адреналэктомии без проведения динамического наблюдения.
* При наличии субклинического гиперкортицизма показан ежегодный контроль кортизола и мониторинг коморбидных состояний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, остеопороза).
* Рекомендуется воздерживаться от систематического мониторирования гормональных тестов при исходном кортизоле крови равном или менее 50 нмоль/л (1,8 мкг/100 мл) после короткого низкодозового теста с дексаметазоном (1 мг).

**Список литературы**

1. Впервые выявленные объемные образования надпочечников. Диагностика и дифференциальная диагностика / Е.А.Трошина [и др.]; под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. // Пособие для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь– М. — 2009. — 66 с.
2. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Н.В. Молашенко [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №4 — С.39-44.
3. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты / М.Ю. Юкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т.59. — №3 — С.19-26.
4. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME Position Statement on Adrenal Incidentaloma / M. Terzolo [et al.] // European Journal of Endocrinology Vol. 164. — 2011. — pp. 851-870.
5. Cross-sectional imagingwork-up of adrenal masses / B. Korivi [et al.] // World journal of radiology— 2013. — №5(3) — pp. 88-97.
6. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. / WF Jr.Young: N.Engl.J.Med. — 2007. — pp. 356:601-610.
7. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Adrenal Incidentalomas Medical Guidelines / M. Zeiger [et al.] // Endocr Pract. — 2009.; 15(Suppl 1).
8. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L. Nieman [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2008. — № 93. —pp.1526-1540.
9. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline / G.W.M. Lenders [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2008. — № 99. —pp.1915-942.
10. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J.W. Funder [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2008. — № 93. —pp.3266-3281.
11. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A. Berruti [et al.] // Ann Oncol. — 2012. — № 23. Suppl 1 7.—pp.131-138.

Алгоритм диагностики и лечения объемных образований надпочечников

