

Інсиденталоми надниркових залоз: аспекти діагностики та вибору тактики ведення хворих

Л.А. Луценко¹,
А.М. Кваченюк²

¹Київський міський клінічний ендокринологічний центр;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Широке використання сучасних інструментальних методів топічної діагностики дало поштовх до збільшення частоти виявлення інсиденталом надниркових залоз. Виявлення гормональної гіперсекреції та виключення злоякісного процесу є обов'язковими при виборі тактики ведення хворих із пухлинами надниркових залоз. Авторами представлено результати інструментальних і лабораторних методів діагностики 333 хворих з інсиденталомами надниркових залоз.

Ключові слова: інсиденталоми надниркових залоз, комп'ютерна томографія, кортизол, альдостерон, ренін, метанефрини.

На сьогоднішній день опубліковано ряд фундаментальних досліджень, в яких проаналізовано та узагальнено досвід діагностики та лікування інсиденталом надниркових залоз (ІН), а також наведено рекомендації щодо лабораторного обстеження хворих із патологією надниркових залоз. Перш за все, це алгоритм Національного інституту Здоров'я США (2002), рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської асоціації ендокринних хірургів (2009), Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, (2005), The Diagnosis of Cushing's

Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2008); Guidelines for management of Patients with Primary Aldosteronism, 2008 [1-5]. Але, незважаючи на фундаментальність наведених досліджень, питання диференційної діагностики доброякісних та злоякісних ІН та вибору тактики ведення хворих вирішені не остаточно.

Матеріали та методи

Обстежено 333 хворих віком від 18 до 84 років, які вперше звернулися до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у зв'язку з виявленням ІН. Переважну більшість пацієнтів становили хворі жіночої статі – 67,9% (226 пацієнток). Пухлини правої надниркової залози (НЗ) виявлено у 218,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© Л.А. Луценко, А.М. Кваченюк

Таблиця. Розподіл обстежених хворих за нозологіями (клініко-морфологічна класифікація)

Нозологія	Кількість хворих	
	Абсолютна кількість	%
Адренокортикальні аденоми (АКА):	263	79
кортикостероми	19	5,7
альдостероми	10	3,0
андростероми	5	1,5
гормонально-неактивні аденоми	229	68,8
Адренокортикальний рак (АКР), гормонально-неактивний	10	3
Метастази в надниркову залозу	3	0,9
Пухлини мозкової речовини надниркових залоз	39	11,7
Кісти	12	3,6
Гематоми	3	0,9
Ліпоми	1	0,3
Гемангіоми	1	0,3
Фіброми	1	0,3

лівої – у 105 та двосторонні – у 10 хворих. Розподіл хворих за нозологіями відображено в таблиці.

Всім хворим виконувалось комплексне обстеження, що включало лабораторні та інструментальні методи.

З метою топічної діагностики патології НЗ були використані методи ультразвукового дослідження (УЗД, за допомогою апарату Toshiba SSA-240A, Японія) та комп'ютерної томографії (КТ) НЗ та заочеревинного простору (апарати CT-9000HP та Brightspeed, обидва виробництва General Electric, США) з товщиною зрізу 3 та 5 мм. Внутрішньовенне «посилення» проводилося з використанням неіонних контрастних речовин – ультравіст, візіпак, омніпак.

Проводився аналіз наступних УЗ характеристик інсиденталом: розмір, форма, контури, ехогенність, структура, наявність інвазії та лімфаденопатії.

При проведенні КТ вивчалися такі ознаки пухлини: розмір ІН, форма, контури, структура, щільність (нативна, контрастна, градієнт щільності), що визначалася за одиницями Hounsfield (HU), наявність інвазії та лімфаденопатії.

Для оцінки функціонального стану НЗ в крові визначали вміст альдостерону, реніну, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та альдостерон-ренінове співвідношення (АРС), у добовій сечі – рівні кортизолу та метанефринів імуноферментним, радіоімунологічним або імунорадіометричними методами за допомогою відповідних наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (Велика Британія) і з використанням лічильника Access, Beckman Coulter (США) і аналізатора Sunrise PR-2100 TECAN (Австрія).

Результати та їх обговорення

У 182 (54,65%) хворих ІН вперше було діагностовано при УЗД, у 151 (45,35%) хворого – при проведенні КТ. У хворих з ІН, виявленими при УЗД, обов'язково проводилося КТ дослідження.

При аналізі результатів УЗД надниркових залоз були використані такі диференційно-діагностичні УЗ-критерії злоякісності, як розмір ІН більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарні (РМ) та/чи віддалені метастази (ВМ). В 11 з 13 хворих з ІН ($84,6 \pm 10,0\%$), які в подальшому були верифіковані як злоякісні пухлини, було можливо за допомогою даного методу діагностувати злоякісне ураження. Серед хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як аденоми, подібні «критерії злоякісності» були виявлені тільки в 16 ($13,3 \pm 3,1\%$) зі 120 хворих (хибно-позитивні результати). Та, незважаючи на це, частка хибно-позитивних результатів при доброякісних утвореннях є невеликою, а тяжкість патології у випадку злоякісності виправдовує відношення до ІН з вищеназваними ознаками як до злоякісних.

УЗ характеристики пухлин мозкового шару НЗ не мали суттєвих відмінностей порівняно з такими ж характеристиками аденом.

У 8 хворих за допомогою УЗД виявлено кісти НЗ, які характеризувалися анехогенністю та чітко окресленою ехопозитивною капсулою. В усіх хворих розміри кіст не перевищували 6 см. Це були утворення правильної форми, здебільшого (90,9%) з чіткими контурами. В 1 хворого виявлена неоднорідність структури завдяки наявності кальцинатів. Середній діаметр кіст за даними УЗД становив $4,1 \pm 0,4$ см.

За допомогою УЗД не вдалося візуалізувати ІН, виявленні при КТ, у 22 (14,6%) хворих, із них 20 (13,3%) хворих з аденомами та 2 (1,3%) – із пухлинами мозкової речовини. Максимальний діаметр утворень, які не візуалізувались при УЗД, не перевищував 4 см, за виключенням однієї аденоми діаметром 5,2 см.

Проаналізовано результати 213 КТ, із них – 143 результати досліджень хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як аденоми, 13 – з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні пухлини, 39 – з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкової речовини, 12 – як кісти, 3 – як гематоми, 1 – ліпома, 1 – фіброміома, 1 – гемангіома. При аналізі результатів КТ НЗ були використані такі диференційно-діагностичні КТ-критерії злоякісності, як розмір

Оригінальні дослідження

більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, контрастна щільність >50 HU та/або градієнт щільності ≥ 20 HU, наявність інвазії, лімфаденопатії, РМ та/або ВМ. Особливо ретельно аналізувалися показники щільності.

У середньому нативна щільність злоякісних утворень достовірно вища, ніж доброякісних: $31,7 \pm 3,6$ HU та $9,6 \pm 5,0$ HU відповідно ($p < 0,05$). У хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкового шару НЗ, нативна щільність становила в середньому $41,9 \pm 9,3$ HU, тобто суттєво не відрізнялася від нативної щільності злоякісних пухлин ($p > 0,05$). Серед ІН зі щільністю < 10 HU зустрічалися виключно аденоми ($p < 0,05$), то ж відповідно при виявленні ІН із нативною щільністю < 10 HU до неї потрібно ставитись як до потенційно доброякісної. Нативна щільність ≥ 10 HU зустрічалася з високою частотою у хворих з пухлинами різного характеру ($p < 0,05$).

Середня контрастна щільність ІН, які були верифіковані як злоякісні, була достовірно більша, ніж доброякісних: $65,9 \pm 5,5$ HU та $11,9 \pm 5,7$ HU відповідно ($p < 0,05$), що підтверджує більшу проліферативну та метаболічну активність злоякісних пухлин, ніж доброякісних. Серед 13 пацієнтів з ІН, які були верифіковані як злоякісні утворення, не було хворих, у яких пухлина не накопичувала б контраст та не підвищувала б свою щільність за даними КТ, у 2 (15,4%) хворих КТ-щільність підвищувалася менше ніж на 20 HU та в 11 ($84,6 \pm 10,0\%$) – ≥ 20 HU. Після внутрішньовенного посилення за градієнта щільності ≥ 20 HU злоякісні утворення зустрічаються в 13,2 рази частіше ($p < 0,05$), ніж аденоми та майже з однаковою частотою порівняно з пухлинами мозкового шару НЗ.

Показник градієнта щільності > 50 HU, був характерний для злоякісних утворень та для пухлин мозкового шару НЗ, його частота становила відповідно $23,1 \pm 11,7\%$ та $32 \pm 8,8\%$, що потребує для диференційної діагностики використання інших критеріїв, зокрема визначення метанефринів. У хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні, рівень метанефринів добової сечі не виходив за межі норми, і дорівнював у середньому $199,5 \pm 3,8$ мкг/24 год. Тому, при виявленні ІН з градієнтом щільності > 50 HU значення рівня метанефринів має абсолютну (100%) чутливість та специфічність щодо диференційної діагностики АКР та пухлин мозкової речовини НЗ.

Ознаки інвазії визначалися в 7 ($53,9 \pm 13,8\%$) із 13 хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як злоякісні, що достовірно вище, ніж при УЗД ($p < 0,001$). У хворих з ІН, які були верифіковані як аденоми, КТ ознаки інвазії не визначалися. У 1 хворого з феохромоцитомою було

виявлено КТ ознаки інвазії, у 4 ($10,3 \pm 4,9\%$) – збільшені лімфовузли заочеревинного простору (лімфаденопатія). Лімфаденопатія визначалась в 1 хворого з ІН, яка була верифікована як злоякісна, в 1 хворого з ІН, яка була верифікована як аденома, та в 4 – із пухлинами мозкового шару.

Аналіз результатів лабораторного обстеження хворих підтвердив виражений поліморфізм ІН, з переважанням гормонально-неактивних аденом, які склали 68,8% ($n=229$) серед усіх виявлених утворень. Лабораторні показники при обстеженні даних пацієнтів не виходили за межі референтних значень. Частота виявлення злоякісних пухлин становила 3,9% (13 пацієнтів), з яких АКР діагностовано у 3,0% (10 пацієнтів) серед ІН, метастази в НЗ – у 0,9% (3 пацієнти). При аналізі лабораторних даних хворих з ІН, які були верифіковані як злоякісні пухлини, підтверджено відсутність гормональної активності даних утворень.

Крім гормонально-неактивних пухлин, у 19 осіб (5,7%) виявлено АКА, асоційовані з синдромом Іценка-Кушинга (кортикостерома). Серед цих хворих у 36,8% випадків захворювання мало безсимптомний перебіг. За наявності скарг в більшості випадків вони мали неспецифічний характер та їх давність перевищувала 5 років (26,3%). Незважаючи на відсутність специфічної клінічної симптоматики, у хворих даної групи була виявлена надмірна секреція глюкокортикоїдів. У 15 (79%) осіб виявлено підвищену добову екскрецію кортизолу з сечею, середній рівень якої становив $623,2 \pm 48,0$ мкг/24 год. Гіперкортизолемія, у середньому $29,6 \pm 2,7$ мкг/дл, спостерігалася у 17 (89,5%) пацієнтів. Рівень АКТГ у 14 (73,7%) хворих даної групи не перевищував референтні значення, що може свідчити про АКТГ-незалежну гіперпродукцію кортизолу та має підтвердження в літературі [3,6].

Альдостероми виявлено у 10 (3,0%) хворих. Наявність гіперальдостеронізму було підтверджено високим рівнем АРС, що було використано як скринінговий тест, та альдостерону [4,7]. Рівень калію у 8 (80%) хворих з альдостеромами знаходився в межах референтних значень.

У нашому дослідженні серед ІН найрідше зустрічалися андростероми, які були виявлені у 5 пацієнтів (1,5%). При аналізі лабораторних показників у хворих з адренкортикальними аденомами з вірільним синдромом виявлено підвищення рівня ДГЕА-С у трьох випадках, у двох рівень ДГЕА-С відповідав верхній межі норми. Показники АКТГ знаходилися на нижній межі референтних значень і становили в середньому $9,6 \pm 0,6$ мкг/мл.

У 39 осіб (11,7%) з-поміж 333 обстежених хворих з ІН були визначені пухлини мозкової

речовини НЗ, 7 (18%) з яких становили феохромобластоми. За результатами лабораторних досліджень, 35 (89,7%) хворих мали підвищений рівень загальних метанефринів у добовій сечі, який у середньому склав $969,8 \pm 334,5$ мкг/24 год.

У 8 (3,5%) пацієнтів із пухлинами нехромафінного генезу, які були верифіковані як гормонально неактивні аденоми та мали КТ-щільність нижче за 26 НУ виявлено підвищення рівня загальних метанефринів у добовій сечі, середній рівень яких дорівнював $377,3 \pm 27$ мкг/24 год. При повторному обстеженні хворих із гормонально неактивними аденомами з підвищеним рівнем загальних метанефринів у добовій сечі рівень метаболітів знаходився в межах референтних значень, що свідчить про можливість хибнопозитивного підвищення рівня метанефринів у добовій сечі в пацієнтів за відсутності катехоламінпродукуючої пухлини.

Висновки

1. УЗД має переваги як скринінговий метод у зв'язку з його неінвазивністю та доступністю.
2. КТ дозволяє зробити висновок про характер ІН та використати характеристики новоутворення з метою виявлення злоякісності пухлини. Контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥ 20 НУ підтверджують проліферативну та метаболічну активність пухлини.
3. Використання таких диференційно-діагностичних КТ критеріїв злоякісності, як розмір ІН більше 6 см, неправильна форма, нечіткі контури, контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥ 20 НУ, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарні та/чи віддалені метастази, дозволяє діагностувати злоякісне ураження. Чутливість методу КТ в диференційній діагностиці ІН при використанні вказаних критеріїв складає 100%, специфічність – $84,6 \pm 3,0\%$, точність – $85,9 \pm 2,8\%$.
4. При виявленні ІН солідної структури, КТ щільність якої нижча за 26 НУ, можливе хибнопозитивне підвищення рівня метанефринів у добовій сечі.

Список використаної літератури

1. NIH State of the Science Statement of management of the clinically in apparent adrenal mass (incidentaloma). NIH Consens. State Sci Stats. 2002, 19, N 2, 1-25.
2. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H., Mannelli M., McNicol A., Tischler A. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007, N 3 (2), 92-102.
3. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M., Stewart P., Montori V. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, N 5, 1526-1540.
4. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., Gomez-Sanchez C., Mantero F.,

Stowasser M., Young W., Montori V. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации // Международный эндокринологический журнал. 2009, №4 (22), 99-111.

5. Zeiger M.A., Thompson G.B., Quan-Yang Duh, Hamrahian A., Angelos P., Elaraj D., Fishman E., Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma // Endocrine practice. 2009, V. Vol. 15, July – August, 1-20.
6. Большова Е.В. Клиника, диагностика и лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга // Здоровье Украины. 2007, № 10/1, 80-81. (Bolshova E.V. Clinical picture, diagnosis and treatment of Itsenko-Cushing disease and syndrome // Zdorov'ye Ukrainy. 2007, N 10/1, 80-81).
7. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение // Артериальная гипертензия. 2004. 10, № 2, 109-114. (Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Primary hyperaldosteronism: diagnostic and treatment // Arterialnaya Gipertenzia. 2004. 10, N 2, 109-114).

(Надійшла до редакції 29.04.2014)

Инсиденталомы надпочечных желез: аспекты диагностики и выбора тактики ведения больных

Л.А. Луценко¹, А.Н. Кваченюк²

¹Киевский городской клинический эндокринологический центр;

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Широкое использование современных инструментальных методов топической диагностики дало толчок к увеличению частоты выявления инсиденталом надпочечных желез. Выявление гормональной гиперсекреции, а также исключение злокачественного процесса являются обязательными при выборе тактики ведения больных с опухолями надпочечников. Авторами представлены результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики 333 больных с инсиденталомами надпочечных желез. **Ключевые слова:** инсиденталомы надпочечных желез, компьютерная томография, кортизол, альдостерон, ренин, метанефрины.

Adrenal gland incidentalomas: aspects of diagnosis and choice of patients' management strategy

L.A. Lutsenko¹, A.M. Kvachenyuk²

¹Kiev City Clinical Endocrinology Centre

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The widespread use of modern instrumental methods of topical diagnosis led to an increased frequency of detection of adrenal incidentalomas. The detection of hormone hypersecretion and exclusion of a malignant process are compulsory to choose the right tactics of management of patients with adrenal tumors. The authors present the results of instrumental and laboratory methods of diagnosis in 333 patients with adrenal incidentalomas.

Keywords: adrenal incidentalomas, computed tomography, cortisol, aldosterone, renin, metanephrines.