

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Григорян Карен

ТАКТИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

14.01.02 — эндокринология

14.03.10 — клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Ворохобина Наталья Владимировна

доктор биологических наук, профессор

Великанова Людмила Иосифовна

Санкт-Петербург — 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Определение.....	16
1.2 Этиология и распространенность инциденталом надпочечников	17
1.3 Патогенез.....	19
1.4 Клиническая картина	22
1.5 Лучевая диагностика.....	23
1.6 Тонкоигольная аспирационная биопсия инциденталом надпочечников	28
1.7 Диагностика гормональной активности	30
1.7.1 Диагностика и лечение феохромоцитомы	31
1.7.2 Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма	33
1.7.3 Диагностика и лечение автономной гиперпродукции кортизола	34
1.7.4 Диагностика андрогенсекретирующей опухоли.....	38
1.7.5 Диагностика гормонально-неактивных аденом надпочечников.....	39
1.8 Методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях.....	41
1.8.1 Определение стероидных гормонов методом газовой хромато-масс-спектрометрии	42
1.8.2 Определение стероидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	45
1.8.3 Иммунохимические методы определения стероидов	47
1.9 Ферменты, участвующие в адреналовом стероидогенезе и метаболизме стероидных гормонов	49
1.9.1 Фермент 21-гидроксилаза.....	51
1.9.2 Фермент 11 β -гидроксилаза.....	52
1.9.3 Ферменты 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 и 2 типа	53
1.9.4 Фермент 5 α -редуктаза.....	58
1.9.5 Фермент цитохрома P 450 3A4	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	62
2.1 Материалы исследования	62

2.2 Исследование биохимических показателей в крови	64
2.3 Исследование гормональных показателей системы гипофиз-кора надпочечников, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и мозгового слоя надпочечников	65
2.4 Исследование кортикостероидов крови и мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	69
2.5 Исследование стероидов мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии	70
2.6 Функциональные пробы	75
2.6.1 Подавляющий тест с 1 мг дексаметазона	75
2.6.2 Проба с внутривенной солевой нагрузкой	75
2.7 Ультразвуковое исследование надпочечников	76
2.7.1 Рентгеновская компьютерная томография	77
2.8 Адреналэктомия	78
2.9 Гистологическое исследование.....	79
2.10 Статистический анализ данных	80
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	82
3.1.1 Обследование больных с гормонально-неактивными аденомами.....	85
3.1.2 Клиническая характеристика больных с гормонально-неактивными аденомами и ожирением.....	85
3.1.3 Гормональное обследование больных	89
3.1.4 Определение кортикостероидов в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	91
3.1.5 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой, полученной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	93
3.1.6 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии.....	94
3.2 Клиническая характеристика больных с гормонально-неактивными аденомами без ожирения.....	97
3.2.1 Результаты гормонального обследования	100

3.2.2 Определение кортикостероидов в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	101
3.2.3 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	103
3.2.4 Определение экскреции стероидов с суточной мочой, полученной методом газовой хромато-масс-спектрометрии	104
3.3 Больные с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг.....	107
дексаметазона	107
3.3.1 Определение кортикостероидов в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	115
3.3.2 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	117
3.3.3 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии.....	120
3.4 Оперативное лечение больных с образованием надпочечников	125
3.4.1 Гормональное обследование	128
3.4.2 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии.....	130
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	134
ВЫВОДЫ	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Опухоли надпочечников, случайно обнаруженные при проведении визуализирующих методов обследования для диагностики заболеваний, не связанных с надпочечниками, называются «инциденталомы». В связи с активным применением визуализирующих технологий в медицине за последние 20–25 лет существенно увеличилась диагностика инциденталом надпочечников [141, 219, 313]. В общей популяции встречаемость инциденталом надпочечников колеблется от 1 до 4,2% [183, 219, 279, 312].

Больные с инциденталомами надпочечников не предъявляют жалоб, обусловленных заболеваниями надпочечников. Однако у данных больных могут встречаться такие заболевания, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, остеопороз, ожирение [74, 186]. Несмотря на отсутствие клинических признаков гормональной активности, всем больным с образованиями надпочечников рекомендуется исключать повышение секреции гормонов [22, 179, 185].

С активным развитием хроматографических методов исследования, позволяющих определять одномоментно различные стероидные гормоны в одной пробе биологической жидкости, улучшилось выявление заболеваний коры надпочечников на ранних этапах [146, 246, 269]. Использование данных методов позволяет выявлять нарушения адреналового стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников у пациентов без клинических проявлений заболеваний надпочечников [122, 260, 290, 292].

Согласно исследованиям пациентов с инциденталомиями надпочечников, встречаемость гормонально-неактивных аденом надпочечников составляет более 60% всех случаев [161, 221, 229, 271, 312]. Несмотря на преимущественно доброкачественные опухоли у данной когорты больных, необходимо исключать наличие злокачественного процесса [124, 179, 185]. Современное представление о патогенезе аденом надпочечников, выявленных случайно при проведении визуализирующих методов обследования, основано на отсутствии их малигнизации [79, 105, 157, 185, 229, 254]. По мнению ряда исследователей, гипотеза о малигнизации аденом надпочечников может иметь место в отдельных редких случаях [80, 126, 144, 216, 224].

Таким образом, сведения о возможной гиперсекреции стероидов гормонально-неактивными аденомами надпочечников, нарушении стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов у больных с инциденталомиями надпочечников и гипотезы о возможной малигнизации аденом надпочечников требуют проведения дальнейших исследований с применением методов хроматографии, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, и жидкостная хромато-масс-спектрометрия.

Степень разработанности темы исследования

Работы по изучению нарушений адреналового стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников у больных с образованиями надпочечников хроматографическими методами известны с 1980 года [206, 213]. В настоящее время происходит активное изучение синтеза и метаболизма надпочечниковых стероидов в биологических жидкостях у больных с различными заболеваниями гипофизарно-адреналовой системы методами высокоэффективной

жидкостной хроматографии, газовой хромато-масс-спектрометрии и жидкостной хромато-масс-спектрометрии, обладающих высокой точностью и способностью одновременно определять несколько стероидных гормонов в одной пробе крови или мочи [146, 188, 246, 269, 272].

В работе V. Morelli и соавт. (2016 г.) оценивалась степень активности изофермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, участвующего в превращении кортизола в кортизон и кортикостерона в 11-дегидроксикортикостерон у больных с инциденталомиями надпочечников, с помощью определения соотношений экскреции свободного кортизола к свободному кортизону с мочой методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии [270]. В 2003 году в исследовании N. Szucs и соавт. определялся уровень 6 β -гидроксикортизола в крови и моче у больных с инциденталомиями надпочечников [244]. В данном исследовании было показано наличие гиперсекреции 6 β -гидроксикортизола у больных с синдромом Кушинга [244]. В ряде работ с применением газовой хромато-масс-спектрометрии были исследованы стероидные профили мочи у больных с инциденталомиями надпочечников, что позволило дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных на дооперационном этапе [96, 122, 292]. В работе W. Arlt и соавт. (2017 г.) на достаточной группе больных с автономной гиперсекрецией кортизола были исследованы андрогенная, глюкокортикоидная и минералокортикоидная функции коры надпочечников с определением стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии [260].

В ряде исследований за период наблюдения 12–60 месяцев не было выявлено случаев развития аденокортикального рака у больных с инциденталомиями надпочечников без визуализирующих признаков злокачественности образований надпочечников [105, 157, 254]. При изучении патогенеза развития опухолей надпочечников в тканях аденокортикальных опухолей были выявлены бета-катениновые мутации, встречающиеся как у больных с аденокортикальной аденомой, так и у больных с аденокортикальным раком [168, 250]. В экспериментальных исследованиях на мышах J.H. Heaton и соавт. (2012 г.) и С.

Drelon и соавт. (2012 г.) показали трансформацию аденокортикальной аденомы в аденокортикальный рак путем активации бета-катенина и инсулиноподобного фактора роста-2 [80, 224]. В работе C.L. Ronchi и соавт. (2013 г.) в тканях как доброкачественных, так и злокачественных опухолей надпочечников были выявлены одинаковые генетические изменения Wnt/бета катоболизма и Notch передачи сигналов [250]. Вопрос о малигнизации аденокортикальной аденомы остается открытым и требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования

Изучить особенности стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов у больных с инциденталомиями коры надпочечников с использованием хроматографических методов исследования для определения тактики ведения больных.

Задачи исследования

1. Изучить особенности стероидогенеза и метаболизма кортикостероидов у больных с инциденталомиями коры надпочечников с различным индексом массы тела.
2. Оценить роль определения предшественников альдостерона, кортизола и их метаболитов в биологических жидкостях хроматографическими методами у

больных с инциденталомиями коры надпочечников для решения вопроса тактики ведения больных.

3. Установить гормональные изменения у больных инциденталомиями надпочечников с признаками злокачественности по данным исследования стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

Научная новизна

У больных с гормонально-неактивными аденомами и ожирением выявлены лабораторные признаки частичного дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа и увеличения активности изофермента цитохром P 450 3A4. У пациентов с гормонально-неактивными аденомами без ожирения обнаружено повышение в сыворотке крови предшественника альдостерона – 18-гидроксикортикостерона и экскреции метаболитов кортикостерона с мочой.

Впервые в России было использовано количественное определение экскреции стероидов и их метаболитов с мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с инциденталомиями надпочечников.

У больных с инциденталомиями надпочечников с неполным подавлением кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона хроматографическими методами было выявлено увеличение содержания предшественников альдостерона и кортизола в крови и повышенная экскреция их 5 β -тетрагидрометаболитов с мочой.

У прооперированных пациентов с аденомой надпочечников и со злокачественным потенциалом 1–3 балла по шкале L.M. Weiss по результатам анализа послеоперационного материала было установлено методом газовой хромато-масс-спектрометрии увеличение экскреции с мочой андрогенов,

тетрагидро-11-дезоксикортизола и метаболитов прогестинов, а также определены неклассические 5-ene-прегнены.

Теоретическая и практическая значимость исследования

У пациентов с ожирением и гормонально-неактивными аденомами надпочечников методом высокоэффективной жидкостной хроматографии были выявлены изменения, характерные для частичного дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа. Больным с гормонально-неактивными аденомами и с частичным дефицитом 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа целесообразно определение кортикостероидов в крови и моче при прогрессировании эндогенного гиперкортицизма. У больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона с помощью хроматографических методов исследования было выявлено увеличение предшественников альдостерона в крови и в моче. У пациентов с гормональными-неактивными аденомами без ожирения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено увеличение уровня 18-гидроксикортикостерона в сыворотке крови и повышенная экскреция метаболитов кортикостерона с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Полученные результаты у больных с образованиями надпочечников без ожирения свидетельствуют о повышении минералокортикоидной функции и требуют определения альдостерон-ренинового соотношения при появлении артериальной гипертензии или при ее прогрессировании. Изменения стероидных профилей мочи, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии у прооперированных больных со злокачественным потенциалом 1–3 балла по шкале L.M. Weiss, необходимо

учитывать при решении вопроса о хирургическом лечении образований надпочечников. При использовании методов иммуноанализа признаки повышения гормональной активности были выявлены у 25 (26,3%) больных с инциденталомиями надпочечников, а при сочетании методов иммуноанализа с хроматографическими методами при обследовании признаки гормональной активности были у 62 (65,3%) обследованных больных.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология базировалась на современных подходах к диагностике инциденталом надпочечников.

Работа выполнена в дизайне сравнительного проспективного исследования по типу случай-контроль. Был использован аналитический метод при изучении литературных источников по проблеме исследования, эмпирические методы при проведении наблюдения, сравнения, логический анализ.

Образования надпочечников у пациентов были выявлены случайно, при проведении ультразвукового исследования брюшной полости, компьютерной томографии органов брюшной полости или магнитно-резонансной томографии по поводу жалоб, не связанных с заболеваниями надпочечников.

С целью исключения гиперпродукции катехоламинов у пациентов с инциденталомиями надпочечников определяли уровни метанефрина и норметанефрина плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Для исключения первичного гиперальдостеронизма всем больным определяли альдостерон-рениновое соотношение методом иммуноферментного анализа.

Всем обследованным проводилось изучение содержания кортизола в сыворотке крови в 09-00 ч., 21-00 ч. и через 12 часов после приема 1 мг. дексаметазона в 23-00 ч., кортикотропина плазмы крови в 09-00 ч. методом иммунохемилюминисцентного анализа и уровень свободного кортизола слюны в 23-00 ч. методом электроиммунохемилюминесцентного анализа.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли глюкокортикоиды и минералокортикоиды в крови и моче.

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучали экскрецию с суточной мочой метаболитов андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Больным с инциденталомиями надпочечников с признаками злокачественности и гормональной активности проводили адреналэктомию. Злокачественный потенциал послеоперационного материала оценивался по критериям световой микроскопии шкалы L.M. Weiss.

Статистическая обработка и визуализация полученных результатов осуществлялись с применением пакета программ для статистического анализа STATISTICA for WINDOWS версия 7, GraphPad Prism 6 и Unscramble. При проведении статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с инциденталомиями коры надпочечников и ожирением выявлены гормональные признаки частичного дефицита фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа и повышение активности изофермента цитохром P 450 3A4.

2. У больных с инциденталомиями коры надпочечников без ожирения по данным классических и хроматографических методов обследования обнаружено повышение предшественников альдостерона и их метаболитов.

3. У больных с инциденталомиями коры надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг. дексаметазона установлено увеличение биологически активных глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

4. По данным газовой хромато-масс-спектрометрии мочи выявлены изменения стероидогенеза у больных со злокачественным потенциалом аденом надпочечников 1–3 балла по шкале L.M. Weiss по результатам послеоперационной гистологии.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборок обследуемых, высокой информативностью использованных методик обследования. Методы статистической обработки полученных данных адекватны поставленным задачам. Дизайн исследования и задачи, поставленные в работе, соответствуют намеченной цели. Выводы и практические рекомендации следуют из полученных в работе результатов.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (г. Москва РФ 25–27 февраля 2015 г.), на 58-м симпозиуме Немецкого сообщества эндокринологов (г. Любек Германия 18–21 марта 2015 г.), на Юбилейной научной сессии «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине» (г. Санкт-Петербург 28–30 октября 2015 г.), на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (г. Москва 02–05 марта 2016 г.), на 4-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (г. Санкт-Петербург 19 апреля 2016 г.), на собрании ассоциаций эндокринологов германоязычных стран «D.A.CH. Tagung 2016» (г. Мюнхен Германия 28–29 мая 2016 г.), на международной конференции «Applied Chemistry» (г. Хьюстон США 17–18 октября 2016 г.), на 60-м конгрессе Немецкого сообщества эндокринологов (г. Вюрцбург Германия 15–17 марта 2017 г.), на 5-й научно-практической конференции молодых ученых специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (г. Санкт-Петербург 25 апреля 2017 г.).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндокринологических отделений СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», клиники имени Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России, отделения нефрологии и эндокринологии больницы имени Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России, используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора

Автор участвовал в разработке дизайна исследования, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, сбор первичного материала, отбор пациентов по теме исследования, а также анализ результатов хроматографических исследований. Диссертантом была проведена статистическая обработка результатов, их анализ и обобщение.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материалы диссертации изложены на 188 страницах машинописного текста, иллюстрированы 64 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 40 отечественных и 274 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение

Опухоли надпочечников, случайно обнаруженные при проведении визуализирующих методов обследования для диагностики не связанных с надпочечниками заболеваний, называются «инциденталомами» надпочечников (ИН). Опухоли надпочечников, обнаруженные при проведении визуализирующих методов обследования с целью наблюдения или оценки распространенности вненадпочечниковых злокачественных образований (ВНЗО), по своему определению к ИН не относятся [178]. Однако, согласно клиническим рекомендациям Европейского эндокринологического сообщества (European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline) по ведению ИН (2016 г.), образования, обнаруженные при проведении визуализирующих методов обследования при наличии уже диагностированных злокачественных образований, встречаются очень часто и требуют ответа на следующий вопрос: исходит это образование из надпочечников или является метастазом злокачественной опухоли в надпочечник [185]. Согласно мнению большинства авторов-экспертов по ведению ИН, только больные с ИН размером ≥ 1 см нуждаются в дальнейших диагностических мероприятиях [78, 80, 187, 218, 229, 233, 271]. Пороговое значение размера опухолей надпочечников ≥ 1 см выбрано случайно, а не на основе доказательной медицины [185].

1.2 Этиология и распространенность инциденталом надпочечников

Данные о распространенности и встречаемости ИН экстраполированы из аутопсийных и радиологических исследований. По данным аутопсийных исследований встречаемость случайно выявленных образований надпочечников составляет около 2%, и с увеличением возраста их встречаемость растет [15, 61 160, 187, 270]. В исследованиях с использованием визуализирующих технологий частота встречаемости ИН составляет около 3%. С увеличением возраста она также увеличивается и достигает 10% в 70-летнем возрасте [60, 161, 186, 218, 271]. Увеличивающаяся с возрастом пациента частота обнаружения ИН не зависит от пола больного. Случайно выявленные образования надпочечников встречаются крайне редко в детском возрасте [185]. По сравнению со здоровым населением ИН чаще выявляют у больных с наличием ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии (АГ) [178].

Этиология ИН разнообразна и включает в себя доброкачественные и злокачественные опухоли не только коркового, мозгового слоев надпочечников, но также метастазы опухолей вненадпочечниковых локализаций. Большинство ИН являются гормонально-неактивными аденомами надпочечников (ГНА). Детальные данные о частоте встречаемости того или иного типа опухоли среди случайно выявленных образований надпочечников представлены в таблице 1 [185].

Таблица 1 — Частота встречаемости различных типов опухолей среди инциденталом надпочечников

Типы опухолей	Медиана %	Q ₂₅ – Q ₇₅ (%)
Данные из исследований больных с инциденталомами надпочечников [60, 161, 185, 218, 236]		
Аденома	80	33–96
• Гормонально-неактивная	75	71–84
• Кортизолпродуцирующая	12	1,0–29,0

Продолжение таблицы 1

Типы опухолей	Медиана %	Q ₂₅ – Q ₇₅ (%)
Данные из исследований больных с инциденталомы надпочечников [60, 161, 185, 218, 236]		
• Альдостеронсекретирующая	2,5	1,6–3,3
Феохромоцитома	7,0	1,5–14,0
Адренокортикальный рак	8,0	1,2–11,0
Метастазы	5,0	0–18,0
(рака бронхов, молочной железы и почки)		
Данные из хирургических исследований больных с инциденталомы надпочечников [60, 161, 175, 185, 218, 221, 229, 271, 312]		
Аденома	55	49–69
• Гормонально-неактивная	69	52–75
• Кортизолсекретирующая	10,0	1,0–15,0
• Альдостеронсекретирующая	6,0	2,0–7,0
Феохромоцитома	10	11–23
Адренокортикальный рак	11,0	1,2–12,0
Миелолипома	8,0	7,0–15,0
Киста	5,0	4,0–22,0
Ганглионевриома	4,0	0–8,0
Метастатаз	7,0	0–21,0
(рака бронхов, молочной железы и почки)		

Примечание: (Q₂₅–Q₇₅) – (25-й процентиль – 75-й процентиль)

1.3 Патогенез

В исследовании S. Bonnet и соавт. (2011 г.) в 51% аденом надпочечников была выявлена мутация CTNNB, вследствие чего наблюдалось изменение пути метаболизма Wnt/ β -катенина [305]. В этом же исследовании 61% аденом надпочечников с мутацией CTNNB составляли большие ГНА.

Согласно W. Arlt (2015 г.) большинство унилатеральных опухолей надпочечников являются моноклональными неоплазиями [152]. Одним из клинических проявлений таких синдромов, как множественные эндокринные неоплазии 1 и 2 типа (мутация гена RET), комплекс Кэрни (мутация гена PRKAR1A) и Мак-Кьюна-Олбрайта, является наличие опухолей надпочечников [152].

Исследователям G. Assié и соавт. в 2013 году удалось выявить инактивирующие мутации в гене ARMC5 в 30 % очень редко встречающейся первичной билатеральной макронодулярной гиперплазии надпочечников с тяжелыми проявлениями гиперкортицизма [84].

В 2014 году при секвестировании экзотов F. Beuschlein и соавт. обнаружили активирующую соматическую мутацию в каталитической субъединице протеинкиназы A, являющей в 37% случаев основной причиной развития кортизолпродуцирующих образований надпочечников [110].

В 2011 году M. Choi и соавт. были идентифицированы 2 соматические мутации KCNJ5 гена у больных с альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА), возможно, указывающие на причину развития первичного гиперальдостеронизма (ПГА) [171]. Впоследствии S. Boulkroun и соавт. (2012 г.) выявили 34% встречаемость мутации гена KCNJ5 в большой европейской когорте, состоящей из 384 больных с АПА [220]. KCNJ5 ген кодирует G-белок, который активирует калиевые каналы внутреннего выпрямления (Kir3.4) [251]. Мутации гена KCNJ5 приводят к потере селективности канала, деполяризации мембраны и повышению

внутриклеточной концентрации ионов кальция. В результате увеличивается активность альдостерон-синтетазы и повышается гиперпродукция альдостерона [85]. В метаанализе группы G.P. Rossi (2015 г.), состоящего из 13 исследований мутаций гена *KCNJ5*, была выявлена частая встречаемость мутаций гена *KCNJ5* у больных азиатской популяции (встречается у 73% населения восточной Азии) у женщин молодого возраста и связь с большим размером опухоли [56].

В исследовании F. Beuschlein и соавт. (2013 г.) методом полноэкзомного секвенирования была выявлена соматическая мутация гена *ATP1A1*, кодирующего субъединицу $\alpha 1$ Na^+ , K^+ -АТФ-азы и мутация гена *ATP2B3*, кодирующего кальций транспортирующую АТФ-азу 3 [252]. Мутация субъединицы $\alpha 1$ Na^+ , K^+ -АТФ-азы приводит к поступлению кальция в клетку и к увеличению продукции альдостерона [252, 253]. В работах U.I. Scholl и соавт. (2012 г.), E.AB Azizan и соавт. (2013 г.) у больных с АПА была обнаружена мутация *CACNA1D* гена, кодирующего субъединицу $\alpha 1$ потенциал зависимых кальциевых каналов и кальциевых каналов L-типа [158, 253].

В 2-х последовательных мультицентровых исследованиях, проведенных рамках the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T) был исследован генетический спектр соматических мутаций у больных с АПА [148, 252]. На анализе 474 больных с АПА этих 2-х исследований были выявлены мутации генов *KCNJ5* в 38%, *ATP1A1* в 5,3% и *ATP2B3* в 1,7% больных с АПА. В данных исследованиях была показана 40% встречаемость соматических мутаций у пациентов с АПА [149, 251].

Аутоантитела к рецепторам 1 типа к ангиотензину II (AT1-AA) ранее были ассоциированы с преэклампсией, АГ и отторжением аллотрансплантата почки [82, 153, 294]. AT1-AA были также обнаружены у больных с АПА [237]. Возможно, хроническая стимуляция клубочковой зоны коры надпочечников AT1-AA у больных с генетической предрасположенностью к ПГА способствует развитию АПА (рис. 1) [85, 147].



Рисунок 1— Развитие альдостеронпродуцирующей аденомы под воздействием аутоантител к рецепторам 1 типа к ангиотензину [85]

Примечание: НП- надпочечников;

Учитывая накопленные результаты за последнее время касательно генетических мутаций в развитии катехоламинпродуцирующих опухолей, можно предположить, что 60% феохромоцитом возникают вследствие врожденных генетических мутаций [288]. Генетические мутации феохромоцитомы и параганглиомы в зависимости от экспрессии генов классифицируются в два главных кластера. Кластер 1 – кластер псевдогипоксического пути, который включает в себя мутации в следующих генах: PHD2, VHL, SDHX, IDH, HIF2A, MDH2 и FH. В кластер 2 собраны мутации генов, ассоциированных с нарушенной активацией сигнального пути киназы. В кластер 2 входят мутации следующих генов: RET, NF1, KIF1B β , MAX, и TMEM127. По мере развития генетики были выявлены мутации в генах, не относящиеся к вышеуказанным кластерам, но способствующие развитию феохромоцитомы и параганглиомы. К таким генам относятся GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A, p53, BAP1 и BRCA 1 и 2 [288].

Мутация гена сукцинат дегидрогеназы В (SDHB), как было выявлено, считается самой клинически важной мутацией феохромоцитомы и параганглиомы, так как ассоциирована с высоким риском злокачественности (около 50%) [77, 154]. Генетическое скринирование у больных с феохромоцитомой и параганглиомой

способствует обнаружению мутаций, вследствие которых развивалась феохромоцитома; выявлению мутации SDHB, которая в 40% случаев может привести к развитию метастазов; подтверждению наследственных синдромов на ранних стадиях их проявления [142, 212].

1.4 Клиническая картина

Как правило, больные с ИН каких-либо специфических для заболеваний надпочечников жалоб не предъявляют [6, 187]. Большинство ИН являются бессимптомными ГНА. Однако у больных с большими ГНА надпочечников могут возникнуть жалобы на боли в брюшной и ретроперитонеальной областях вследствие давления объемного образования [178]. При обнаружении случайно выявленных образований надпочечников необходимо тщательно собрать анамнез заболевания. Во время сбора анамнеза у больных с ИН без каких-либо характерных для заболеваний надпочечников симптомов можно выявить сопутствующие заболевания-состояния, указывающие на возможную гормональную активность образований надпочечников: АГ, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, дислипидемия, остеопороз [17]. При обнаружении ИН возникают следующие вопросы, от ответов на которые зависит тактика ведения больных с ИН:

- имеются симптомы или сопутствующие заболевания, обусловленные опухолью надпочечников,
- есть признаки гормональной активности опухоли,
- является опухоль надпочечника метастазом уже ранее диагностированного первичного злокачественного очага,
- имеются данные за адренокортикальный рак (АКР),

- является опухоль надпочечникового или вненадпочечникового генеза?

1.5 Лучевая диагностика

К методам лучевой диагностики, с помощью которых на сегодняшний день выявляют ИН, относятся: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) надпочечников. ИН могут быть выявлены у больных также при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) во время оценки наличия и распространенности метастазов первичной злокачественной опухоли.

Чувствительность УЗИ для выявления образований надпочечников с размером меньше 2 см составляет 96%, а для образований с размером более 2 см почти 100% [117]. С помощью УЗИ опухоли правого надпочечника почти всегда визуализируются, а опухоли левого надпочечника, в зависимости от наличия ожирения или метеоризма в кишечнике, могут не всегда отчетливо быть визуализированы. При проведении УЗИ надпочечников невозможно четко определить морфологические характеристики опухолей надпочечников, поэтому после обнаружения ИН с помощью УЗИ необходимо провести КТ или МРТ надпочечников для верификаций образований и точного определения их размеров, контуров и расположения относительно других органов [36].

С помощью КТ и МРТ-исследований можно точно оценить размер, контуры границы, интенсивность сигнала (МРТ-исследование), денситометрическую плотность опухолей надпочечников и процент вымывания контраста из опухолевой ткани (КТ-исследование) [67, 125, 178, 185, 209, 277].

Путем измерения абсорбции рентгеновских лучей тканями при проведении КТ имеется возможность оценить плотность ткани надпочечников (нативная плотность). Нативную плотность (НП) ткани органа или степень поглощения тканью рентгеновских лучей рассчитывают количественно в единицах Хаусфильда (HU). Пороговое значение $\text{НП} \leq 10 \text{ HU}$ образования надпочечников, так называемой «области интереса» (*от англ. «regio of interest»*), измеренное при проведении КТ-органов брюшной полости, позволяет предположить наличие липомы. Значение $\text{НП} \leq 10 \text{ HU}$ образования надпочечников наиболее характерно для аденом (содержание жирового компонента в структуре). Пороговое значение $\text{НП} \leq 10 \text{ HU}$ у больных с ИН без ВНЗО обладает высокой чувствительностью (100% 95% ДИ; 91–100%), но низкой специфичностью для исключения злокачественности у больных с образованиями надпочечников. В метаанализе J. Dinnes и соавт. (2016 г.), включающем большое количество исследований, только в 2 маленьких, но релевантных исследованиях с 102 больными с ИН, удалось подтвердить очень низкую вероятность наличия злокачественной опухоли у больных с ИН и со значением $\text{НП} \leq 10 \text{ HU}$ при проведении КТ органов брюшной полости [66, 124, 189]. Из-за гетерогенности групп, малого количества больных с ИН в группах сравнения и разных референсных стандартов в метаанализ J. Dinnes и соавт. (2016 г) не были включены 150 имеющихся в литературе клинических исследований с использованием визуализирующих методов [124]. Согласно клиническим рекомендациям European Society of Endocrinology (ESE) по ведению ИН (2016 г.), чувствительность порогового значения $\text{НП} > 10 \text{ HU}$ для диагностики злокачественной опухоли у больных без ВНЗО составляет 93%, а специфичность широко варьирует [185].

Вследствие низкого содержания жира в тканях опухоли 30% аденом надпочечников имеют $\text{НП} > 10 \text{ HU}$, приводя к трудностям дифференциальной диагностики адренокортикальных аденом (АКА), злокачественных образований и феохромоцитом [102, 113, 118, 185].

В отличие от злокачественных образований, АКА как с богатым содержанием жира в структуре опухоли, так и с его низким содержанием, способны

быстро выводить контрастное вещество в отсроченной фазе во время проведения КТ с внутривенным введением контраста. Злокачественные образования накапливают внутривенно введенный контраст активно, но выведение контраста осуществляется медленно. Способность ткани образования надпочечника накапливать и выводить контраст при проведении КТ органов брюшной полости можно количественно определить с помощью так называемого «процента вымывания контрастного вещества» (в *англ. литературе часто используют термин «washout»*). В настоящее время для этих целей используют значения абсолютного процента вымывания (APW) и относительного процента вымывания (RPW) контрастного вещества. Пороговые значения $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$ структуры тканей ИН наиболее характерны для АКА [4, 102, 127, 185, 268, 312]. Данные пороговые значения могут быть использованы в дифференциальной диагностике между АКА и другими образованиями надпочечников (кисты, злокачественные образования, феохроцитомы). У больных с ИН без ВНЗО чувствительность и специфичность пороговых значений $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$ при их определении на 10 минуте составляет 93% (95% ДИ; 68–100%) и 100% (95% ДИ; 69–100%) соответственно, использующихся с целью дифференциальной диагностики злокачественных образований от доброкачественных [124]. Сходной чувствительностью [100% (95% ДИ; 75–100%)] и специфичностью [92% (95% ДИ; 62–100%)] обладают пороговые значения $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$, рассчитанные на 15 минуте после внутривенного введения контрастного вещества при проведении КТ органов брюшной полости [124].

В литературе имеется ограниченное количество исследований у больных с ИН и ВНЗО, использующих пороговые значения $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$ для дифференциальной диагностики АКА от других образований надпочечников. В исследовании АУ СНОІ и соавт. (2013 г.) было показано, что 89% надпочечниковых метастазов у больных с ИН имели $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$ и были диагностированы как АКА [132]. В метаанализе J. Dinnes и соавт. (2016 г.) чувствительность пороговых значений $APW > 60\%$ и $RPW > 40\%$ в дифференциальной диагностике АКА от других образований надпочечников у

больных с ВНЗО оказалось низкой [16% (95 ДИ; 3–40%)], а специфичность высокой [APW 86% (95% ДИ; 64–97%) и RPW 95% (95% ДИ; 76–100%)] [124].

ИН могут быть также обнаружены во время проведения МРТ-исследования. При помощи МРТ-исследования можно оценить наличие или отсутствие признаков злокачественности. Данное исследование является безопасным методом из-за отсутствия ионизирующего излучения на организм человека.

Для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований надпочечников используют программу с химическим сдвигом (ХС) при проведении МРТ-исследования [117, 185, 311]. Программа с ХС основывается на возможности протонов воды и протонов жира колебаться с разной частотой под действием большого магнитного поля и состоит из 2-х фаз, в которых происходит колебание протонов воды и жира с разной частотой друг относительно друга: фаза (*англ. терм. «in phase»*) и противофаза (*англ. терм. «out phase»*). Получение картины колебания воды и жира в фазе и противофазе программы ХС при наличии определенных параметров дает возможность провести дифференциальный диагноз между АКА и другими образованиями надпочечников. Согласно метаанализу J. Dinnes и соавт. (2016 г.), чувствительность и специфичность потери интенсивности сигнала между фазой и противофазой программы ХС (только для МРТ с магнитной индукцией 1,5 тесла) для дифференциальной диагностики жирсодержащих аденом от других образований надпочечников у больных с ИН без ВНЗО составляет 86% (95% ДИ; 31–99%) и 85% (95% ДИ; 73–93%) соответственно [124]. В большинстве случаев для оценки злокачественности ИН используют визуальную оценку потери интенсивности сигнала между фазой и противофазой программы ХС. В отличие от КТ-исследования, МРТ-исследование обладает лучшей разрешающей способностью и отсутствием ионизирующего излучения, поэтому можно его использовать у детей, беременных и подростков, где проведение КТ противопоказано. Оценка злокачественности ИН с помощью потери интенсивности сигнала недостаточно хорошо стандартизирована. В отличие от КТ-исследования оценка результатов МРТ-исследования зависит от навыков радиолога. С учетом преимуществ и недостатков обоих визуализирующих методов

исследования, согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), методом выбора визуализирующих исследований образований надпочечников является КТ надпочечников (за исключением детей, беременных и подростков) [185].

В отличие от КТ и МРТ, ПЭТ-исследование с использованием ^{18}F -ФДГ (в большинстве случаев ПЭТ в сочетании с КТ; ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ) больным с ИН проводят для обнаружения первичной злокачественной опухоли или метастаза в надпочечник [47, 138, 185, 293]. С применением метода ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ в диагностике ИН появилась возможность получить не только морфологические, но и функциональные характеристики образований надпочечников [117]. С помощью ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ-исследования можно получить количественные топографические и визуальные данные. В отличие от обычных клеток, способность злокачественных образований активно захватывать глюкозу и меченную 2-деокси-d-глюкозу лежит в основе интенсивного контраста злокачественных образований на мониторе ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ [139, 185, 286]. Однако следует отметить, что

^{18}F -ФДГ не является специфичным маркером злокачественных образований, а указывает на активный захват глюкозы клетками. Для количественной оценки захвата ^{18}F -ФДГ используют термин «значение стандартного накопления» (ЗСН). ЗСН указывает на интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ опухолью надпочечников в сравнении с накопительной интенсивностью ^{18}F -ФДГ всего организма или печени [185]. Образование надпочечников считается доброкачественным, если его интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ меньше, чем интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ всего организма или печени [101, 117].

Несмотря на полученную в метаанализе G.W. Boland и соавт. (2011 г.) высокую чувствительность [97% (95% ДИ; 93–98%)] и специфичность [91% (95% ДИ; 87–94%)] ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований надпочечников, существуют диагностические сложности при использовании ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ у больных с образованиями надпочечников с размером <1 см, наличием участков кровоизлияний и некрозов в структуре опухоли надпочечников, приводящих к

ложноположительным результатам [101, 117]. Учитывая ограниченную доступность проведения ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ-исследования, ее высокую стоимость, диагностические сложности, а также другие клинически менее широкодоступные высокотехнологические методы диагностики (томографическая диагностика ИН с использованием метомидата), визуализирующие исследования ядерной медицины являются методами второго выбора в первичной диагностике ИН [178, 185].

1.6 Тонкоигольная аспирационная биопсия инциденталом надпочечников

Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ИН под контролем КТ или УЗИ с целью выявления злокачественности используют редко. Не всегда удается путем ТАБ полученного пунктата дифференцировать злокачественные образования от доброкачественных. Пункцирование АКР надпочечника способствует рассеиванию клеток АКР. ТАБ ИН может приводить к осложнениям, требующим неотложной госпитализации. К осложнениям ТАБ ИН относятся: образование гематомы в надпочечнике, панкреатит, пневмоторакс, рассеивание клеток АКР по организму, гемоторакс, периренальная гематома, дуоденальная гематома и тяжелые, угрожающие жизни гипертонические кризы (вследствие пунктирования феохромоцитомы) [120, 194]. В метаанализе I. Vancos и соавт. (2016 г.), основанном на анализе 217 больных, чувствительность и специфичность ТАБ ИН для диагностики злокачественности составляли 87% (95% ДИ; 78–93%) и 100% (95% ДИ; 76–100%) соответственно [120]. Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), ТАБ может быть проведена только у больных с образованиями надпочечников и с ВНЗО с целью диагностики метастазов в надпочечник, если при этом меняется тактика ведения и

лечения больного [185]. Обязательным условием проведения ТАБ является биохимическое исключение феохромоцитомы [90, 120].

Риск злокачественной опухоли увеличивается у больных с большими размерами образования надпочечников. У больных с размером образования надпочечников меньше 4 см вероятность наличия АКР составляет 2%, от 4 см до 6 см увеличивается до 8%, а у больных с размером образования больше 6 см вероятность АКР уже достигает 25% [178]. В большом моноцентрическом исследовании М.К. Waltz (2008 г.) размер злокачественных опухолей надпочечников начинался от 8 см [295]. Нечеткие контуры, инвазия в соседние органы, наличие кист, некрозов, кровоизлияний и кальцификатов в структуре опухоли свидетельствуют об отсутствии доброкачественного образования (табл. 2) [178]. В отличие от АКА, злокачественные образования надпочечников обладают высокой скоростью роста. По данным Н.С. Кузнецова и соавт. (2011 г.), размер АКР может увеличиться с 3 см до 10 см за 1 год, в то время, как средняя скорость роста АКА составляет всего лишь несколько миллиметров в год [14].

Таблица — 2. Признаки злокачественных образований надпочечников на основании результатов различных методов лучевой диагностики [3, 178, 185]

Адренокортикальная аденома	Адренокортикальный рак	Метастаз в надпочечник
односторонние, редко двусторонние	односторонние	в большинстве случаев двусторонние
гладкие контуры	неровные контуры, инвазия в соседние органы и ткани	гладкие или нечеткие контуры
гомогенная структура	гетерогенная структура, кисты, кровоизлияния и кальцификаты	
меньше 4 см	больше 4 см	вариабельна
Н.П. на КТ < 10 HU	Н.П. на КТ > 10 HU	Н.П. на КТ > 10 HU
¹ APW _{10 или 15 мин} > 60% RPW _{10 или 15 мин} > 40%	APW _{10 или 15 мин} < 60% RPW _{10 или 15 мин} < 40%	APW _{10 или 15 мин} < 60% и RPW _{10 или 15 мин} < 40%
потеря сигнала между фазой и противофазой ХС на МРТ-исследовании	отсутствие потери сигнала между фазой и противофазой ХС на МРТ-исследовании	отсутствие потери сигнала между фазой и противофазой ХС на МРТ-исследовании

Продолжение таблицы 2

Адренокортикальная аденома	Адренокортикальный рак	Метастаз в надпочечник
отсутствие захвата или пониженный захват ^{18}F -ФДГ по сравнению с захватом всего организма или печени	согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), захват ^{18}F -ФДГ опухолью больше, чем захватом ^{18}F -ФДГ всего организма или печени	

¹ Уровень доказательности пороговых значений APW и RPW при проведении КТ с контрастированием.

² Не существует четкого времени определения APW и RPW при проведении КТ с контрастированием, поэтому можно их определять как на 10, так и 15 минуте.

1.7 Диагностика гормональной активности

Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению больных с ИН (2016 г.), у всех больных с ИН необходимо исключить гормональную активность образований надпочечников [185]. Сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр больных с образованиями надпочечников должен проводиться тщательно, чтобы не пропустить не только явные, но и скрытые клинические признаки гормональной активности заболеваний надпочечников, маскирующиеся сопутствующими заболеваниями (ожирение, АГ, СД2 и панические атаки). Лабораторная диагностика автономной гиперпродукции кортизола, ПГА и феохромоцитомы у больных с ИН должна проводиться одновременно с учетом данных анамнеза, жалоб, объективного осмотра, результатов КТ и МРТ-исследований. Следует отметить, что такие клинические данные, как быстро прогрессирующий гирсутизм или вирилизация, могут свидетельствовать об андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника, что требует определения уровней андрогенов в крови [7, 72, 136, 185, 212].

1.7.1 Диагностика и лечение феохромоцитомы

Встречаемость феохромоцитомы среди больных со случайно выявленными образованиями надпочечников составляет 7% [185]. Самым частым симптомом феохромоцитомы является АГ, которую обнаруживают у приблизительно 95% больных с феохромоцитомой [314]. Феохромоцитома встречается в 0,2–0,6% случаях у больных АГ [212]. Скрининг на феохромоцитому у больных АГ не является оправданным вследствие малой специфичности симптомов и сочетания симптомов, встречающихся при других состояниях (идиопатическая гипертензия, сердечная недостаточность, мигрень, панические атаки). В 5% ИН встречаются феохромоцитомы без типичной для катехоламинпродуцирующей опухоли надпочечников клинической картины, так называемые «немые» феохромоцитомы [201, 212].

У больных с ИН, независимо от наличия или отсутствия ВНЗО, для исключения катехоламинпродуцирующей опухоли надпочечников необходимо определять свободные метанефрины плазмы или фракционированные метанефрины суточной мочи [10, 185, 212]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитом и параганглиом (2015 г.), наибольшей диагностической точностью в определении метанефрина, норметанефрина и 3-метокситирамина в биологических жидкостях обладает метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) и электрохимический анализ [20].

Без соответствующей предоперационной подготовки во время операций «немых» феохромоцитом могут возникнуть угрожающие жизни гипертонические кризы, поэтому определение метанефринов необходимо также проводить у больных с ИН и без АГ [5, 210]. Феохромоцитома может встречаться у нормотензивных больных с ИН, при пограничных значениях уровней метанефринов в крови или в моче и отсутствии характерных визуализирующих

признаков аденом надпочечников на КТ-исследовании [20, 185]. У больных с образованиями надпочечников, с подозрением на феохромоцитому и при референсных значениях метанефрина и норметанефрина в крови, необходимо определить уровень хромогранин А в крови, являющийся маркером нейроэндокринных опухолей [212, 215].

Вероятность наличия феохромоцитомы крайне мала у больных с четкими характерными для аденом надпочечников КТ-признаками (табл. 2). Следовательно, возникают вопросы о целесообразности измерения метанефрина и норметанефрина плазмы у нормотензивных больных с ИН и низкой НП на КТ [212, 240]. Полученные в исследованиях данные об отсутствии катехоламинпродуцирующей опухоли у больных с ИН и с четкими характерными для аденом надпочечников КТ-признаками требуют дальнейших научных работ для верификации выводов [20, 185].

Методом лечения катехоламинпродуцирующей опухоли является адреналэктомия. Хирургическое удаление большинства феохромоцитом осуществляется лапараскопической адреналэктомией [2, 20, 212]. Больным с размером катехоламинпродуцирующей опухоли более 6 см и наличием инвазии капсулы опухоли в близлежащие ткани и органы рекомендовано проводить адреналэктомию открытым доступом с целью предотвращения разрыва капсулы опухоли и локального рецидива [212]. Все больным с феохромоцитомой необходимо проводить предоперационную подготовку альфа-блокаторами в течение 7–14 дней с достижением целевых уровней АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с целью предотвращения возникновения тяжелых, опасных для жизни гипертонических кризов [20, 28, 32, 212].

1.7.2 Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма

В 1955 году американский эндокринолог Джером Конн описал 34-летнюю пациентку с АГ, судорогами мышц и парезом нижних конечностей. Лабораторными методами исследования у этой больной наблюдалась гипокалемия, гипернатремия, метаболический алкалоз и повышенная экскреция альдостерона с суточной мочой [109]. Состояние пациентки было обусловлено АПА надпочечника, а синдромокомплекс впоследствии стали называть «первичным гиперальдостеронизмом» [109].

Согласно практическому клиническому руководству ESE по ведению и диагностике ИН (2016 г.), частота встречаемости альдостеронсекретирующей опухоли у больных с ИН и АГ составляет 2,4% [185]. Около 10% среди больных АГ являются больные с ПГА [217, 275]. В большом моноцентрическом проспективном исследовании G.P. Rossi и соавт. (2006 г.) отмечалась гипокалемия только у половины больных с альдостеронсекретирующей аденомой [57]. Следовательно, наличие гипокалемии обладает низкой чувствительностью, и отсутствие гипокалемии обладает низкой прогностической ценностью в диагностике ПГА [19, 275].

В настоящий момент необходимо определять альдостерон-рениновое соотношение (АРС) в крови для исключения ПГА у больных с ИН и АГ [279]. АРС является самым распространенным методом скрининга ПГА с тех пор, как К. Hiramatsu и соавт. (1981 г.) внедрили его в клиническую практику [58]. В ряде исследований была показана его большая информативность по сравнению с измерениями альдостерона в сыворотке крови, ренина и калия плазмы [58, 121, 155]. Однако необходимо отметить, что применение АРС для скрининга ПГА связано с определенными факторами, оказывающими влияние на его значение. Прием лекарственных препаратов, время забора крови, солевая диета, различные единицы измерения и методики измерения могут привести к неточным

определениям АРС [14, 271]. Для верификации ПГА у больных с положительными значениями АРС (скрининговый метод) необходимо проводить высокоспецифичные тесты. В качестве подтверждающих методов диагностики ПГА на сегодняшний день используют: пробы с пероральной натриевой нагрузкой, с внутривенной натриевой нагрузкой, с флудрокортизоном и с каптоприлом [9, 275]. Ни одна диагностическая проба не может быть предложена в качестве предпочтительного теста, выбор их обусловлен наличием противопоказаний, сложностью проведения и низкой чувствительностью теста [14].

Сравнительный селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен (ССВЗК) проводится для дифференциальной диагностики форм ПГА (идиопатический гиперальдостеронизм и АПА), от которых может зависеть выбор тактики лечения. Метод ССВЗК является инвазивным, относится к сложным диагностическим процедурам. Следует отметить, что в настоящий момент ССВЗК является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике идиопатического гиперальдостеронизма (ИГА) и АПА [16, 35, 69, 70, 275].

Методом лечения АПА надпочечника является унилатеральная адреналэктомия [17, 185, 275]. После удаления опухоли возможно улучшение цифр АД и уровня калия в плазме, регресс утолщения интимы медики сосудов, длительное снижение диаметра левого желудочка и улучшение диастолической дисфункции миокарда [222, 223, 275].

1.7.3 Диагностика и лечение автономной гиперпродукции кортизола

Опухоли надпочечников, с манифестными клиническими проявлениями гиперпродукции кортизола в качестве ИН надпочечников встречаются редко [14].

Автономная гиперпродукция кортизола с отсутствием ярко выраженных симптомов гиперкортицизма, так называемый «субклинический синдром Кушинга» (ССК), встречается в 10% случаев среди ИН (табл. 1). В англоязычной литературе часто используют термины «автономная секреция кортизола» и «возможная автономная секреция кортизола» (*англ. термины «Autonomous cortisol secretion» и «Possible autonomous cortisol secretion» соответственно*) [185]. Больные с клинически ярко выраженным синдромом Кушинга (СК) отличаются от больных с ССК тяжелым течением и высокой смертностью [114, 195, 197]. Некоторые клинические проявления гиперкортицизма (АГ, нарушение гликемии натощак / СД2, ожирение, остеопороз, дислипидемия) имеют высокую распространенность в популяции и могут встречаться также у больных с ГНА. Всем больным со случайно выявленными образованиями надпочечников необходимо исключать гиперпродукцию кортизола, а у больных с ССК следует выявить сопутствующие заболевания (АГ, нарушение гликемии натощак / СД 2, ожирение, остеопороз, дислипидемия) [40, 65, 92, 93, 185, 225, 234, 256, 265, 266].

В качестве скринингового теста с целью исключения гиперпродукции кортизола у больных с образованиями надпочечников используют пробу с дексаметазоном, в основе которой лежит подавление секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на прием дексаметазона [14, 18, 197, 199]. В литературе описаны несколько вариантов проведения пробы [14, 185, 198]:

- подавляющий дексаметазоновый ночной тест (1 мг.) (ПДТ1);
- подавляющий дексаметазоновый ночной тест (2 мг.);
- подавляющий дексаметазоновый ночной тест (8 мг.);
- подавляющий дексаметазоновый (2 мг.) 48 часовой тест (ПДТ2).

На сегодняшний день самым распространенным скрининговым тестом для исключения гиперкортицизма является ПДТ1. Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), значение уровня кортизола ≤ 50 нмоль/л в сыворотке крови после ПДТ1 позволяет исключить автономную продукцию кортизола у больных с ИН [185]. В исследованиях М. Debono и соавт.

(2014 г.), G. Di Dalmazi и соавт. (2014 г.) было выявлено, что значение кортизола в сыворотке крови > 50 нмоль/л у больных со случайно выявленными образованиями надпочечников ассоциировано с повышенной заболеваемостью и смертностью [98, 112]. Результаты, полученные в этих исследованиях, свидетельствуют о диагностической значимости этого уровня кортизола в сыворотке крови. Прием медикаментов (психотропных средств, ингибиторов изоферментов CYP3A4), алкоголизм могут привести к ложноотрицательным результатам [11, 106]. Значение кортизола в сыворотке крови > 50 нмоль/л после ПДТ1 требует исключения диагноза ССК [114, 198, 199]. Вероятность автономной продукции кортизола высока у больных с ИН и с уровнем кортизола > 138 нмоль/л после ПДТ1 [78, 79, 185]. Однако для подтверждения диагноза ССК в большинстве случаев необходимо определение уровня АКТГ плазмы, экскреции свободного кортизола с суточной мочой (UFF) и уровня свободного кортизола слюны (СКС) в 23-00 ч [39, 185, 186, 312]. Диапазон уровня кортизола от 50–138 нмоль/л в сыворотке крови после ПДТ1 является «серой зоной» и требует проведения дополнительных методов обследования (определение АКТГ плазмы, СКС в 23-00 ч, ритма секреции кортизола и UFF) или повторного проведения ПДТ1 для подтверждения или исключения автономной секреции кортизола [79, 185, 267].

На сегодняшний день нет определенных показаний в выборе тактики лечения (оперировать или наблюдать) больных с образованиями надпочечников и ССК [23, 24, 185]. Вопрос о выборе тактики лечения должен быть решен индивидуально для каждого больного с учетом возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний.

В литературе встречаются данные развития автономной гиперсекреции кортизола у больных с ГНА с частотой 0–11% случаев при наблюдении за больными с ГНА [185]. Учитывая очень низкий риск развития СК (0,3%) у больных с образованием надпочечников и уровнем кортизола < 50 нмоль/л в сыворотке крови после ПДТ1, не рекомендовано проводить таким больным повторное гормональное обследование [185].

Однако, согласно мнению V. Morelli и соавт. (2016 г.), отсутствие определения уровня АКТГ в плазме, как теста первой линии в клинических рекомендациях ESE по ведению ИН (2016 г.) [185], не дает возможности подтвердить автономную продукцию кортизола у больных ССК [143]. Учитывая результаты исследования D. Lopes и соавт. (2016 г.) о высоком развитии СД2 у больных с ГНА за 7-летний период наблюдения и выявленную в многоцентровом Итальянском исследовании (2014 г.) высокую чувствительность (77%) порогового значения кортизола < 42 нмоль/л в сыворотке крови после ПДТ1, для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у больных с ГНА в сравнении со значением кортизола ≤ 50 нмоль/л ПДТ1, V. Morelli и соавт. рекомендуют наблюдение за больными с ГНА в течение 2 лет [41, 183].

Больным ССК без клинически выраженных симптомов гиперкортицизма необходимо проводить ежегодно гормональное обследование для оценки секреции кортизола и прогрессирования стадий сопутствующих заболеваний гиперкортицизма [185]. На основании результатов гормонального обследования, стадий прогрессирования сопутствующих заболеваний и общего состояния больного должно быть принято решение об оперативном лечении или дальнейшем наблюдении индивидуально для каждого пациента.

Учитывая размер образования надпочечников (< 6 см), отсутствие инвазии, методом выбора оперативного лечения больных с автономной секрецией кортизола является унилатеральная лапароскопическая адреналэктомия [185].

Согласно мнению экспертов, у больных с ССК без изменений сопутствующих заболеваний, степени гиперпродукции кортизола или общего состояния больного за период наблюдения 2–4 года дальнейшее ежегодное гормональное обследование проводить нецелесообразно [185]. Следует отметить результаты влияния адреналэктомии на сердечно-сосудистые риск факторы, полученные в метаанализе I. Vancos и соавт. (2016 г.), содержащем суммарно исследования с 584 больными с ССК и 457 больными с ГНА [281]. У половины больных ССК, включенных в метаанализ, через 6 месяцев после адреналэктомии наблюдалось улучшение цифр АД, течения СД2 и ожирения. В метаанализе I.

Bancos и соавт. (2016 г.) при сравнении состояний АГ, СД2, ожирения, дислипидемии у прооперированных больных с ССК отмечалось их улучшение за период наблюдения 6 месяцев по сравнению с больными ССК, получающими консервативное лечение по поводу сопутствующих заболеваний [281]. Полученные результаты в метаанализе I. Bancos и соавт. (2016 г.) указывают на благоприятный эффект адреналэктомии у больных ССК на сердечно-сосудистые риск факторы. Однако отрицательной стороной метаанализа I. Bancos и соавт. (2016 г.) является ретроспективный дизайн исследований, включенных в метаанализ, гетерогенность групп больных и использование различных пороговых значений ПДТ1 [281]. Для получения более значимых выводов об эффектах адреналэктомии, на сердечно-сосудистые риск факторы или рисках развития сердечно-сосудистых факторов в течение определенного промежутка времени у больных ССК необходимо проводить проспективные, рандомизированные исследования с включением в группы достаточного количества больных.

1.7.4 Диагностика андрогенсекретирующей опухоли

Учитывая крайне низкую встречаемость андрогенпродуцирующих опухолей среди ИН, на сегодняшний день определять уровень половых гормонов (общий тестостерон, 17-ОН-прогестерон, андростендион, дегидроэпиандростерон-сульфат, эстрадиол) у больных с ИН нецелесообразно [29, 185]. Гиперпродукция половых гормонов, их предшественников встречается у 60% больных с АКР [72, 75, 180].

Больные с АКР без признаков гормональной активности часто обращаются к врачу из-за жалоб на вздутие живота, тошноту и боли в спине вследствие давления большей опухоли [5, 31, 143]. У 10% больных с ИН АКР выявляют случайно при

проведении визуализирующих методов обследования. Больным с ИН и подозрением на злокачественность необходимо определять уровень половых гормонов в крови, повышенный уровень которых может указывать на наличие АКР у больного [64, 137, 185].

1.7.5 Диагностика гормонально-неактивных аденом надпочечников

Большинство случайно выявленных опухолей надпочечников являются ГНА (табл. 1) [185]. Как правило, больные с ГНА каких-либо специфических для заболеваний надпочечников жалоб не предъявляют. Большинство ИН являются бессимптомными ГНА. Однако у больных с большими ГНА надпочечников могут возникнуть жалобы на боли в брюшной и в ретроперитонеальной областях вследствие давления объемного образования [178].

Выявление ГНА у больных с ИН осуществляется исключением гормональной активности (гиперпродукция альдостерона, кортизола, катехоламинов) и злокачественности (рост образования более 5 мм за период 6–12 месяцев, данные на КТ или МРТ исследовании, секреция андрогенов и предшественников андрогенов) образования надпочечников [185]. Окончательная верификация диагноза «аденома коркового вещества надпочечника» проводится только при оценке множества гистологических параметров путем оперативного вмешательства удаленной надпочечниковой опухоли [137]. Для этой цели разработаны системы балльной оценки злокачественного потенциала (ЗП) опухоли (шкала L.M. Weiss, Houghl и Van Slooten) [29]. Шкала L.M. Weiss является на сегодняшний день самой распространенной системой оценки ЗП опухоли. В шкале L.M. Weiss каждый из 9 критериев оценивается в 1 балл [177, 297]. При наличии

суммы баллов < 3 диагноз «аденомы коркового вещества надпочечников» можно подтвердить [29].

В настоящий момент методом лечения ГНА является наблюдение. Ни одного случая развития АКР не было отмечено у 2300 больных с ИН типичными для АКА визуализирующими признаками (табл. 2), включенных в обзор литературы Т.Д. Sawood и соавт. (2009 г.) и М. Terzolo и соавт. (2011 г.) [79, 229]. На сегодняшний день не рекомендовано проводить дальнейшие исследования у больных с размером образования менее 4 см и четкими для АКА визуализирующими признаками [26, 34, 53 185]. Больные с ГНА, с типичными для АКА надпочечников визуализирующими признаками в оперативном лечении не нуждаются [185]. Нет четких рекомендаций относительно ведения больных с размером образований более 6 см и с отсутствием признаков злокачественности образований надпочечников. Большинство экспертов предлагают индивидуальный подход таким больным с повторным проведением визуализирующих методов диагностики через 6–12 месяцев [185].

Больным с ИН и неопределёнными признаками злокачественности на КТ или МРТ-исследованиях, отказавшихся от оперативного лечения, рекомендовано через 6–12 месяцев повторно проводить один из визуализирующих методов диагностики (КТ или МРТ) с целью оценки роста размера образования. В отличие от АКА, АКР и метастазы обладают свойством быстрого прогрессирования, поэтому при росте опухоли более 20% (более 5 мм) от исходного размера за период наблюдения 6–12 месяцев может быть рекомендовано оперативное вмешательство [63].

Вероятность развития клинически выраженного ПГА, СК или феохромоцитомы у больных с ГНА составляет меньше 0,3%, поэтому проводить повторное гормональное обследование у больных с ГНА нецелесообразно [78, 185, 229].

Однако в ретроспективном исследовании D. Lopes и соавт. (2016 г.) на когорте из 166 больных с ГНА было выявлено, достоверно высокая встречаемость СД2 у 30 (27,3%) из 110 больных с ГНА по сравнению с 72 (11,7%) из 615 здоровых

лиц; абсолютный риск 15,6% (95% ДИ; 6,9%–24,3%); скорректированное отношение рисков 1,87 (95% ДИ; 1,17–2,98); [41].

Через 6 месяцев после адреналэктомии в метаанализе I. Vancos и соавт. (2016 г.) было выявлено улучшение течения АГ у 21 (38,8%) из 54 больных АГ и ГНА, СД2 у 3 (21,4%) из 14 у больных СД2 и ГНА и дислипидемии у 3 (13,0%) из 23 больных дислипидемией и ГНА [281].

1.8 Методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях

При оценке гормональной активности ИН важнейшую роль играют лабораторные методы определения стероидов, от точности которых может зависеть выбор тактики лечения.

С тех пор, как в 1929 году эстрон впервые был выделен из мочи нескольких беременных женщин, по сегодняшний день идентифицировано 229 соединений, содержащих в своей структуре характерное стероидное ядро [104]. Стероиды являются биологически активными веществами желез внутренней секреции, которые регулируют различные функции в организме человека и выступают в роли эндокринных месенджеров, оказывающих влияние на физиологические и биохимические процессы в организме [104].

В организмах млекопитающих и человека эндогенные стероидные гормоны разделяют на 5 классов: андрогены (мужские половые гормоны), эстрогены (женские половые гормоны), кортикоиды, прогестины и стеролы. Они синтезируются в корковом слое надпочечников и гонадах, попадая затем в общий кровоток [205].

Определение стероидных гормонов в биологических жидкостях имеет существенное значение для диагностики заболеваний, характеризующихся их повышенной или сниженной выработкой.

1.8.1 Определение стероидных гормонов методом газовой хромато-масс-спектрометрии

История определения стероидных гормонов у человека начинается с 40 годов XX века, когда исследование стероидных гормонов происходило методом масс-спектрометрии. С 1960 года широкое распространение в медицине получили методы газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), с помощью которых был изучен метаболизм большинства стероидов, и определение стероидных профилей включало измерение метаболитов кортизола и андрогенов в суточной моче [130, 241, 269]. С 80–90 годов XX века с внедрением в практику квадрупольного масс-анализатора, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и надежных устройств экстракции проб появилась возможность развития чувствительных методов определения стероидных профилей мочи (СПМ) [246, 269]. В течение последних 70 лет все нарушения синтеза стероидных гормонов и их метаболизма были выявлены и описаны при помощи СПМ [146].

Одним из методов экстракции проб является газовая хроматография (ГХ), входящая в состав работы хроматографических методов, где мобильной фазой является газ. ГХ разделяют на две категории: газовая жидкофазная хроматография и газовая твердофазная хроматография. В газовой жидкофазной хроматографии стационарной фазой является жидкость, а в газовой твердофазной — твердое вещество соответственно [298].

ГХ разделяет компоненты смеси между стационарной и мобильной фазой вдоль хроматографической колонки, за счет различных химических свойств каждого компонента смеси происходит специфическое их взаимодействие со стационарной фазой [298].

ГХ сепарация гормонов имеет свои особенности и требует процесса химической дериватизации после приготовления пробы. Дериватизация – это химическая модификация молекулы, способствующая улучшению хроматографических свойств (стабильность, летучесть, улучшенная сепарация, формы пика и выявляемость) молекулы вещества.

После ГХ сепарации смеси необходима идентификация компонентов пробы. В качестве детекторов компонентов могут выступать пламенно-ионизационный детектор или масс-спектрометр (МС). МС является инструментом, выявляющим, разделяющим и идентифицирующим ионы, образованные мечеными молекулами, в соответствии их соотношения массы к заряду. На сегодняшний день МС широко используется для аналитических целей. Гормональный анализ не является исключением, и МС стала рутинным устройством в этой сфере [247, 298, 308].

ГХ-МС является «гибридным» аналитическим устройством, комбинирующим хроматографическую сепарацию со спектрометрической детекцией.

С помощью ГХ-МС в настоящее время определяют СПМ. Определение СПМ методом ГХ-МС используют в медицине для выявления различных нарушений ферментов стероидогенеза. Метод обладает высокой диагностической точностью, даже при наличии измеряемого вещества в малых концентрациях в исследуемой пробе, позволяет определить несколько стероидных гормонов одновременно в пробе, но требует процесса дериватизации, вследствие чего получение СПМ требует больших временных затрат. В отличие от ГХ-МС, использование ЖХ-МС для определения стероидных гормонов в крови и в суточной моче не требует процесса дериватизации и, следовательно, больших временных затрат, но обладает низкой диагностической точностью по сравнению с ГХ-МС. В коммерческих целях и в рутинной клинической практике чаще стали определять стероидные гормоны

методом ЖХ-МС, в то время как в научных работах «золотым стандартом» диагностики стероидов является ГХ-МС.

Определение СПМ методом ГХ-МС позволяет обнаруживать изменения концентрации стероидов при различных заболеваниях надпочечников как у детей, так и у взрослых [309].

Еще в 80 годах прошлого столетия в исследованиях G. Phillipou и соавт. (1982 г.), ME de Pedrazzini и соавт. (1983 г.) методом ГХ-МС были выявлены у больных с СК характерные изменения СПМ [206, 213]. В работах A. Kotłowska и соавт. (2009 г.) у больных с ГНА была обнаружена повышенная суточная экскреция метаболитов кортизола с мочой, полученная методом ГХ-МС [174, 280]. В 70–90-ых годах XX века в ряде работ были отмечены изменения в СПМ при помощи ГХ-МС у больных с АКР, не наблюдающиеся у здоровых и у больных с АКА [192, 248, 261]. Результаты, полученные в этих исследованиях, были выявлены на малой когорте больных и с помощью малораспространённого метода. Только в 2011 году в многоцентровом исследовании W. Arlt и соавт. была отмечена диагностическая значимость СПМ, полученных методом ГХ-МС на большой когорте больных с ИН, для дифференциальной диагностики АКР и АКА [292]. Значения экскреции 9 метаболитов стероидных гормонов с суточной мочой позволяли в этом исследовании с 90% чувствительностью и специфичностью дифференцировать АКР от АКА. Среди 9 метаболитов стероидных гормонов коры надпочечников мочи наиболее специфичными для АКР оказались значения тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) и метаболитов предшественников андрогенов, 5-прегнендиола и 5-прегнентриола. В исследовании T.M.A. Kerkhofs и соавт. (2015 г.) на значимой когорте больных пороговые значения экскреции 7 метаболитов стероидных гормонов коры надпочечников с суточной мочой с 90% чувствительностью и специфичностью дифференцировали АКР от АКА, подтверждая важное значение определения СПМ методом ГХ-МС для выявления признаков злокачественности образований надпочечников [122]. В этом исследовании была обнаружена достоверная положительная корреляция специфичного для АКР стероида THS с диаметром опухоли и стадией АКР, в

соответствии с классификацией ENS@T [122]. У 5 (11,6%) из 43 больных с АКР в ретроспективном исследовании J. Calissendorff и соавт. (2016 г.) СПМ, полученные методом ГХ-МС, не отличались от здоровых лиц [96]. Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению больных с ИН (2016 г.), определение СПМ методом ГХ-МС и ЖХ-МС является многообещающим для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований и, возможно, будет способствовать выявлению скрытой гормональной активности у больных с ГНА [185]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для их широкого клинического применения.

В работе W.H.A. de Jong и соавт. (2017 г.) был рассчитан возрастной и половой референсный интервал СПМ, полученных методом ГХ-МС и tandemной масс-спектрометрии [119]. По данным СПМ исследования W.H.A. de Jong и соавт. (2017 г.), с увеличением возраста экскреция метаболитов андрогенов снижается, экскреция метаболитов прогестинов достигает пика у женщин 30–35-летнего возраста и, затем постепенно уменьшается, а экскреция метаболитов кортизола в течение жизни у лиц обоих полов не меняется, однако в женщинах в возрасте 70–75 лет экскреция кортизола с мочой увеличивается [119].

1.8.2 Определение стероидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Метод определения стероидных гормонов с помощью ВЭЖХ начал применяться в медицине с 70-х годов прошлого века и в настоящее время является одним из основных методов в медико-биологических и фармацевтических исследованиях [226, 246, 289]. Определение концентрации кортикостероидов в крови и мочи методом ВЭЖХ основано на методе разделения смеси веществ на

хроматографической колонке на отдельные компоненты, последующей их количественной и качественной идентификацией при помощи диодноматричного детектора. Процесс разделения смеси на отдельные компоненты происходит вследствие их различного физического и химического взаимодействия с подвижной (элюэнт) и неподвижной (насадкой) фазой при определенном давлении.

В отличие от ГХ, сепарация нелетучих компонентов с помощью ВЭЖХ не требует дериватизации [188].

Подобно ГХ, при использовании ВЭЖХ есть возможность одновременно определить несколько стероидных гормонов в биологической жидкости. В отличие от ГХ-МС, метод ВЭЖХ удобно применять для разделения и идентификации метаболитов стероидов. Определение стероидов методом ВЭЖХ не требует процедуры предварительной дериватизации, за счет чего время получения результатов намного меньше, чем при ГХ-МС. При анализе некоторых стероидных гормонов (альдостерон, тетрагидрокортизол, андростерон) методом ВЭЖХ могут возникнуть трудности в области ближнего ультрафиолета, требующие детектирования стероидов в коротковолновой области спектра, где происходит поглощение многими растворителями.

В литературе опубликованы исследования как англоязычные, так и русскоязычные с активным применением определения кортизола и предшественников альдостерона и кортизола в биологических жидкостях с помощью ВЭЖХ у больных с заболеваниями надпочечников [12, 27, 37, 207, 242, 255, 289].

1.8.3 Иммунохимические методы определения стероидов

Первые иммунологические методы были описаны еще Yalow (1959 г.), Berson и Ekins (1960 г.) для измерения инсулина и тироксина соответственно [128, 310]. С тех пор до настоящего времени используют около 100 иммунологических методов исследования для определения уровня гормонов, онкомаркеров, маркеров костной резорбции, антител и лекарств [298]. Современные иммунологические методы, применяемые для определения гормонов в крови и моче, обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Специфическая реакция антиген-антитело по принципу молекулярного распознавания лежит в основе определения концентрации веществ иммунологическими методами. Этапы измерения концентрации исследуемого вещества одинаковы для всех иммунологических методов.

В устройствах иммуноферментного анализа (ИФА), разработанных для диагностических целей, применяются в основном на твердой фазе иммобилизованные специфические антитела. В сэндвич-методах используют большие количества реагента из-за соединения, а не замещения связывающих сторон. Анализы такого типа являются быстрыми, чувствительными и высокоспецифичными вследствие соединения двух антител с двумя эпитопами на поверхности гормонов [298].

Определение стероидов методом иммуноанализа имеет в свою очередь ряд недостатков: наличие перекрестных реакций меченых антител с соединениями, близкими по строению или имеющими сходную функциональную группу с определяемым стероидом; наличие интра-лабораторной вариабельности из-за использования различных лабораторных комплектов; отсутствие возможности определить одновременно несколько стероидов; отсутствие антисывороточных антигенов ко всем метаболитам стероидов. С учетом всех преимуществ и недостатков методов иммуноанализа был проведен ряд исследований для оценки

диагностической точности и практической значимости определения стероидов различными лабораторными методами. В исследовании L.Wood и соавт. (2008 г.) было показано, что определение UFF методом ЖХ-МС полностью совпадает с результатами определения UFF, полученного методом «золотого стандарта» ГХ-МС, в то время, как результаты, полученные двумя коммерческими иммуноферментными наборами, приводили к завышенным результатам [191]. В исследовании S.Y. Ching и соавт. (2006 г.) была отмечена низкая специфичность методов иммуноанализа при определении UFF по сравнению UFF, полученным методом ЖХ-МС у больных с СК [290]. Большую дискуссию среди эндокринологов-исследователей вызвало заявление D.J. Handelsman и L. Wartofsky (2013 г.) о требованиях измерения уровней половых гормонов на МС-основанных методах лабораторной диагностики с целью публикации с 2015 года оригинальных исследований в научно-исследовательском журнале «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism» [151]. В заявлении также было отмечено о возможном дальнейшем предъявлении такого рода требований к определению надпочечниковых стероидов. В дискуссиях и в дальнейших исследованиях изучения методов лабораторной диагностики, используемых для измерения уровней половых гормонов, была выявлена низкая диагностическая точность методов ИФА, применяемых для определения надпочечниковых стероидных гормонов [99]. В докладе рабочей группы Endocrine Society по изучению стероидов (2014 г.) рекомендовано измерение уровней стероидных гормонов коры надпочечников на МС-основанных методах диагностики [276]. О преимущественном методе измерения UFF, одного из скрининговых методов диагностики СК, методами МС упоминалось в статье-реплике Н. Raff и соавт. (2015 г.) на требования к публикации в журнале «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism» [291]. Высока вероятность замещения методов иммуноанализа методами МС в ближайшем будущем и наступления эры определения стероидных гормонов методами МС, требующих сертификации по существующим стандартам [276]. Учитывая актуальность проблемы определения стероидов методами лабораторной диагностики, необходимо проводить дальнейшие исследования в

этом направлении для валидации методов МС и активного внедрения их в практическую деятельность.

1.9 Ферменты, участвующие в адреналовом стероидогенезе и метаболизме стероидных гормонов

Адреналовый стероидогенез и метаболизм надпочечниковых стероидов представляет сложную цепь процессов, конечными этапами которых являются синтез альдостерона, кортизола, андростендиона и их дальнейший нормальный метаболизм (рис. 2). Одновременно с системами гипофиз-кора надпочечников и ренин-ангиотензин-альдостерон важную роль в поддержании нормального адреналового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов играют ферменты, участвующие в данных процессах. Нарушения в работе этих ферментов могут привести к проявлению заболеваний, характеризующихся избытком или дефицитом надпочечниковых стероидов и их метаболитов. Наиболее часто встречаются нарушения активности следующих ферментов адренолового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов: 21-гидроксилаза, 11 β -гидроксилаза, 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 и 2 типа, 5 α -редуктаза и СYP3A4.

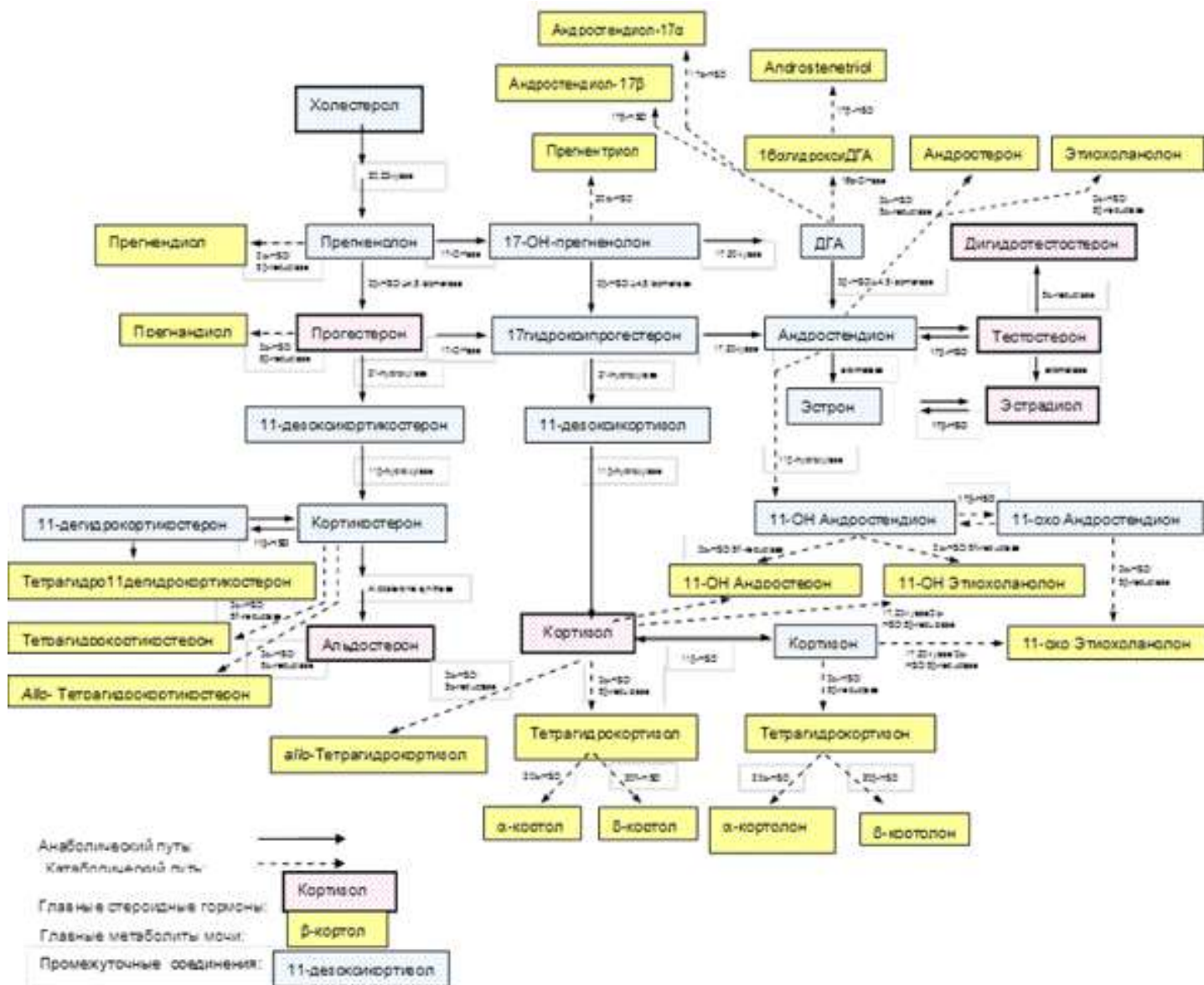


Рисунок — 2 Схема адrenaльного стероидогенеза метаболизма стероидных гормонов

1.9.1 Фермент 21-гидроксилаза

Фермент 21-гидроксилаза играет важную роль в надпочечниковом стероидогенезе. При помощи данного фермента осуществляются превращения 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П) в 11-дезоксикортизол (S) и прогестерона в кортикостерон (B), в предшественники кортизола и альдостерона соответственно [108]. Дефицит данного фермента вследствие аутосомно-рецессивной генетической мутации активного гена CYP21A2 является в 95% случаев причиной развития врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) [86]. Заболеваемость ВГКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы среди новорожденных составляет 1:10000, 1:20000 [172, 282]. В зависимости от степени мутации гена CYP21A2 клиническими проявлениями больных ВГКН вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы могут быть тяжелая сольтеряющая форма или простая вирильная форма ВГКН с гиперандрогенией [186].

Диагностика ВГКН вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы основана на определении 17-ОН-П в сыворотке крови до и после проведения пробы с синтетическим аналогом кортикотропина [21]. ВГКН вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы у больных может быть также диагностирована обнаружением генетических мутаций в аллелях гена CYP21A2 или определением экскреции метаболитов прогестерона и 17-ОН-П с суточной мочой масс-спектрометрическими методами исследования [21].

Лечение больных с ВГКН вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы подразумевает компенсацию дефицита кортизола с сохранением циркадианного ритма, дефицита альдостерона при его наличии и подавление синтеза АКТГ с целью снижения синтеза надпочечниковых андрогенов [186].

1.9.2 Фермент 11 β -гидроксилаза

Фермент 11 β -гидроксилаза превращает S в кортизол и 11-дезоксикортикостерон (DOC) в В и играет важную роль в адреналовом стероидогенезе. Врожденный дефицит фермента 11 β -гидроксилазы является второй причиной развития ВГКН после дефицита фермента 21-гидроксилазы, и встречается в 5–8% всех случаев [200]. Ген, кодирующий фермент 11 β -гидроксилазу, расположен на хромосоме 8q21 и гомологичен с геном альдостерон-синтетазы [103]. Дефицит данного фермента вызывает аккумуляцию стероидов с минералокортикоидной активностью, являющихся субстратом этого фермента, и гиперпродукцию андрогенов [107]. В зависимости от степени поражения фермента 11 β -гидроксилазы различают классическую форму и неклассическую форму дефицита фермента 11 β -гидроксилазы. Классическая форма встречается 1:200000 среди новорожденных и характеризуется неопределенными наружными половыми органами у новорожденных девочек, постнатальным гиперандрогенизмом в представителях обоих полов, преждевременным ростом кости и АГ в 2/3 случаев [211, 299]. Неклассическая форма ВГКН вследствие дефицита фермента 11 β -гидроксилазы похожа на неклассическую 21-гидроксилазную недостаточность и фенотипически проявляется легкой формой вирилизации и ранним псевдопубертатом [54, 115]. Частота встречаемости неклассической формы ВГКН в настоящее время неизвестна [107].

Основным маркером диагностики ВГКН вследствие дефицита фермента 11 β -гидроксилазы является определение уровня S в сыворотке крови [21]. Также диагностика дефицита 11 β -гидроксилазы может проводиться обнаружением генетических мутаций в аллелях гена CYP11B1 и определением повышенной суточной экскреции метаболитов S и DOC с мочой хроматографическими методами исследования [21, 123].

Лечение больных с классической формой ВГКН вследствие дефицита фермента 11 β -гидроксилазы подразумевает заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами. Лечение неклассических форм ВГКН вследствие дефицита фермента 11 β -гидроксилазы заключается в уменьшении синтеза АКТГ и, как следствие, в подавлении гиперпродукции надпочечниковых андрогенов.

1.9.3 Ферменты 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 и 2 типа

Межклеточный метаболизм глюкокортикоидов осуществляется 2 типами изоферментов 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСДГ), определяющих действие кортикостероидов на таргетные ткани организма [100]. 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (11 β -ГСДГ1) в большинстве клеток организма человека выполняет роль редуктазы, и катализирует синтез активных кортикостероидов из неактивных. 11 β -ГСДГ1 обнаруживают в печени, жировой ткани, мышцах, островках поджелудочной железы и головном мозге [184].

Второй изофермент 11 β -HSB – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (11 β -ГСДГ2) является дегидрогеназой с высокой аффинностью и инактивирует кортизол и В в кортизон и 11-дегидрокортикостерон (А) соответственно. Изоэнзим 11 β -ГСДГ2 широко распространен в дистальных нефронах почек, толстой кишке, головном мозге и слюнных железах [227]. Изофермент 11 β -ГСДГ2 предотвращает присоединение кортизола и В к минералокортикоидным рецепторам (МР) и их чрезмерную активацию. В отличие от 11 β -ГСДГ2, 11 β -ГСДГ1 обладает как активностью редуктазы, так и дегидрогеназы, и, следовательно, катализирует синтез кортикостероидов в двух направлениях, в то время как 11 β -ГСДГ 2 является только дегидрогеназой и метаболизирует кортизол и В в кортизон и А соответственно [44].

В настоящее время в литературе описаны несколько случаев возможного дефицита 11β -ГСДГ1 у пациентов, у которых данный диагноз был поставлен на основании уменьшения соотношений экскреций (тетрагидрокортизола + 5α -тетрагидрокортизола) / тетрагидрокортизону) (THF+allo-THF/THE) по сравнению с референсными значениями соотношений данных кортикостероидов здоровых лиц, полученных методом ГХ-МС [83, 214, 258]. Важным клиническим проявлением у данных больных был гирсутизм, обусловленный гиперпродукцией андрогенов вследствие гиперпродукции АКТГ в ответ на относительный дефицит кортизола. Однако при генетическом обследовании у этих больных не было обнаружено мутаций в гене, кодирующем фермент 11β -ГСДГ1. Согласно мнению А. Jamieson и соавт. (1999 г.), дефект изофермента 11β -ГСДГ1 может находиться вне пределов генов, кодирующих работу фермента [83].

Изофермент 11β -ГСДГ1 расположен в отделе эндоплазматической сети, характеризующейся высоким соотношением редуцированной формы никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) к окисленной форме (NADP). Это соотношение поддерживается интрацеллюлярным ферментом гексоза-6-фосфат дегидрогеназы (H6PDH). С помощью данного фермента поддерживается высокое соотношение NADPH / NADP, являющееся кофактором редуктазной активности изофермента 11β -ГСДГ1 [46, 111]. В литературе описаны случаи больных с инактивирующей генетической мутацией фермента H6PDH, проявляющиеся сниженным соотношением метаболитов кортизола к метаболитам кортизона, и, следовательно, уменьшением редуктазной активности изофермента 11β -ГСДГ1 [111, 258].

В экспериментальных исследованиях мыши с модифицированным ферментом 11β -ГСДГ1 имели обычный фенотип, но у них наблюдалось нарушение превращения кортизона в кортизол, что обусловлено дефицитом фермента 11β -ГСДГ1 [43, 111]. В исследованиях же у мышей с модифицированным дефицитом фермента H6PDH была нормальная активность изофермента 11β -ГСДГ1, но был выражен клинический фенотип уменьшения редуктазной активности изофермента 11β -ГСДГ1. Следовательно, конверсия кортизона в кортизол осуществляется

изоферментом 11 β -ГСДГ1 при наличии повышенного соотношения NADPH / NADP.

Предполагают, что нарушения регуляции глюкокортикоидов играют важную роль в патогенезе метаболического синдрома [278]. Но следует отметить, встречаемость клинически выраженного СК, проявляющимся гиперпродукцией глюкокортикоидов, очень низкая, в то время как заболевания метаболического синдрома имеют пандемический характер. Эксперты предполагают, что проявления метаболического синдрома являются следствием локального (внутриклеточного) развития гиперпродукции глюкокортикоидов, в котором важную роль принимает повышение активности изофермента 11 β -ГСДГ1 [94, 97]. В настоящее время в литературе имеются работы, в которых была исследована роль повышенной активности 11 β -ГСДГ1 в патогенезе развития ожирения, гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперлипидемии и атеросклероза [42, 159, 164, 181, 284]. Однако ни один фармацевтический ингибитор изофермента 11 β -ГСДГ1 не дошел до III стадии клинических исследований и клинический эффект ингибирования изофермента 11 β -ГСДГ1 является в настоящее время слабым-умеренным. Тем менее терапевтическое ингибирование изофермента 11 β -ГСДГ1 является многообещающим в лечении СД2, дислипидемии, ожирения [203].

У здоровых лиц кора надпочечников продуцирует кортизол в наномолярных концентрациях и альдостерон в пикомолярных концентрациях, альдостерон и кортизол обладают одинаковой аффинностью к МР [184, 195]. Однако к присоединению кортизола к МР препятствует изофермент 11 β -ГСДГ2, этим самым предотвращая гиперактивацию МР. Следовательно, дефицит изофермента 11 β -ГСДГ2 приводит к гиперактивации МР и клиническим проявлениям, характеризующихся избытком минералокортикоидов. Дефицит активности изофермента 11 β -ГСДГ2 может быть обусловлен генетическими мутациями генов, кодирующих работу изофермента 11 β -ГСДГ2, большим количеством субстрата изофермента 11 β -ГСДГ2 (эктопический и ятрогенный СК), употреблением в больших количествах лакрицы и входящих в нее соединений (глицирриетиновой

кислоты) [239, 300]. В свою очередь снижение активности 11β -ГСДГ2 может быть, как полным, так и частичным [55, 227, 304].

В 1974 году Werder и соавт. впервые описали симптомокомплекс АГ у 3-х летней североамериканской девочки из индейского племени Зуни вследствие избытка минералокортикоидов [287]. Биохимическими признаками избытка минералокортикоидов были пониженный уровень ренина и калия плазмы. Следует также отметить, что уровень альдостерона и его предшественников в крови был в пределах референсных значений с тенденцией к снижению [287]. Совокупность симптомов, обнаруженная у 3-летней девочки получила название «Синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов», обусловленного дефицитом изофермента 11β -ГСДГ2 [134]. На сегодняшний день в литературе описано около 100 форм данного синдрома, вследствие врожденного дефицита фермента 11β -ГСДГ2, передающимся в большинстве случаев аутосомно-рецессивным типом наследования [178]. Заболевание встречается редко, часто болеют дети близкородственных семейных пар [245, 304]. Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов проявляется в детском возрасте тяжелым течением АГ, недостаточной массой тела при рождении, наличием персистентной полидипсии и полиурии. В лабораторном исследовании обращает на себя внимание метаболический алкалоз, гипокалемия, гипо или нормоальдостеронемия. Активность ренина плазмы у пациентов с синдромом кажущегося избытка минералокортикоидов находится в подавленном состоянии, поэтому данный синдром относится к формам низкорениновой АГ [304]. Биохимический диагноз синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов может быть поставлен при измерении соотношений суточных экскреций кортизола к кортизону, В к А и соотношений суточных экскреций метаболитов кортизола к метаболитам А с суточной мочой (ТНФ + allo-ТНФ) / ТНЕ) [204, 227, 263]. При отсутствии лечения у больных с синдромом кажущегося избытка минералокортикоидов, вследствие длительного течения АГ, поражаются сердечно-сосудистая система, почки, сетчатка и центральная нервная система [145]. Лечение таких пациентов требует назначения диеты с богатым содержанием калия, низких доз спиронолоктона или

эпреленола и дополнительных гипотензивных препаратов при отсутствии достижения целевых значений АД. В некоторых случаях назначение дексаметазона у больных с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов может привести к достижению целевых значений АД и повышению уровня калия в сыворотке вследствие снижения синтеза кортизола по обратной отрицательной связи [145]. Степень дефицита фермента 11β -ГСДГ2 обуславливает форму течения низкорениновой гипертензии у больных с синдромом мнимого избытка минералокортикоидов.

Впервые в 1998 году Wilson и соавт. на примере 12-летней девочки из Северной Америки была описана умеренная форма синдрома мнимого эффекта избытка минералокортикоидов, с отсутствием гипокалемии, тяжелого течения АГ, полиурии и полидипсии. При лабораторном обследовании соотношение суточных экскреций UFF к свободному кортизону (UFE) было незначительно повышено, и только при проведении гетенического исследования удалось обнаружить гомозиготную мутацию гена, кодирующего фермент 11β -ГСДГ2 [55]. Наличие низкого уровня ренина у 40% больных с эссенциальной АГ может указывать на участие изофермента 11β -ГСДГ2 в развитии АГ [140]. В некоторых исследованиях было показано, что у больных АГ наблюдались достоверно пролонгированный уровень полувыведения кортизола, повышенная экскреция UFF и усиленный вазоконстрикторный ответ на введение кортикостероидов топическим путем, что косвенно может указывать на участие изофермента 11β -ГСДГ2 в патогенезе АГ [116, 135, 140, 166]. В исследовании B.S. Walker и соавт. (1998 г.) была выявлена нарушенная конверсия кортизола в его неактивные метаболиты у молодых мужчин АГ, чьи родители также страдали АГ, что также может указывать на снижение активности фермента 11β -ГСДГ2 [163]. В исследовании W.R. Litchfield и соавт. (1998 г.) была показана положительная корреляция повышенной экскреции UFF к резистентности снижения АГ в ответ на ограниченное потребление соли у больных АГ [165]. Следует отметить, в исследовании T.A. Williams и соавт. (2005 г.), в котором были обследованы 377 больных АГ из гомогенной популяции жителей острова Северной Сардинии, только у 30 больных АГ было выявлено повышение

соотношения (TNF + allo-TNF) / TNE, и не была обнаружена ни одна мутация гена, кодирующего фермент 11β -ГСДГ2 [235]. Учитывая результаты вышеперечисленных работ, роль фермента 11β -ГСДГ2 требует дальнейших исследований [235].

1.9.4 Фермент 5 α -редуктаза

Существуют 2 изофермента 5 α -редуктазы. Изофермент 5 α -редуктазы тип 1 (5 α -редуктаза-1) обнаружен преимущественно в печени, коже и в низких концентрациях в предстательной железе, где участвует в метаболизме андрогенов и глюкокортикоидов [51]. 5 α -редукция способствует клиренсу В в грызунах и кортизола у человека [51]. У мышей с дефицитом фермента 5 α -редуктазы-1 наблюдается 8-кратное снижение клиренса В [232]. В людях 5 α -редуцированные глюкокортикоиды составляют до половины метаболитов кортизола суточной мочи [51, 81]. Ген, кодирующий изофермент 5 α -редуктазу-1, расположен на короткой ветке 5-й хромосомы [160].

Второй изофермент — 5 α -редуктаза тип 2 (5 α -редуктаза-2) встречается в печени, семенных пузырьках, предстательной железе. Ген 5 α -редуктазы-2 расположен на короткой ветке 5-й хромосомы [303]. Основной функцией 5 α -редуктазы-2 является конверсия тестостерона в дигидротестостерон, основного андрогена, участвующего в дифференциации урогенитального синуса и полового бугорка в наружные гениталии, уретру и предстательную железу [173]. Новорожденные с врожденным дефицитом 5 α -редуктазы-2 имеют неопределенные половые органы. Нередко со стимуляцией продукции тестостерона в пубертатном возрасте больным с дефицитом 5 α -редуктазы-2 приходится менять пол во время периода полового созревания [257].

Однако параллельно с конверсией тестостерона в дигидротестостерон изофермент 5α -редуктаза-2 также катализирует превращение 5α -метаболитов андрогенов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов в их 5β -метаболиты [104]. На основании повышения соотношения экскреции 5α -метаболитов / 5β -метаболитов андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов (андростерон / этиохоланолон; 11β -гидроксиандростерон / 11β -гидроксиэтиохоланолон; 5α -тетрагидрокортизол / тетрагидрокортизол; 5α -тетрагидрокортикостерон / тетрагидрокортикостерон) определяют активность 5α -редуктазы-2 [162, 257]. Повышенная активность 5α -редуктазы-2 была выявлена повышением соотношений суточных экскреций 5α -метаболитов / 5β -метаболитов андрогенов, минералокортикоидов и глюкокортикоидов у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), возможно, являющихся причиной гиперпродукции андрогенов [45, 88, 170]. В 1990 году Р. Stewart и соавт. на основании увеличения суточной экскреции 5α -метаболитов андрогенов и глюкокортикоидов у больных с СПКЯ предложили гипотезу о повышенной активности 5α -редуктазы-2, как возможной причины развития СПКЯ [49]. Согласно исследованию Р. Stewart и соавт (1990 г.), повышенная активность 5α -редуктазы-2, обусловлена увеличенным синтезом АКТГ в ответ на повышенный метаболизм кортизола у больных с СПКЯ [49]. Однако в исследовании с наблюдениями за больными СПКЯ (1993 г.) сам Р. Stewart опроверг гипотезу о гиперпродукции андрогенов стимуляцией АКТГ у больных с СПКЯ [273]. Необходимо проводить дальнейшие исследования с целью выявления причины повышения активности 5α -редуктазы-2 у больных с СПКЯ.

1.9.5 Фермент цитохрома P 450 3A4

Ферменты цитохрома P 450 (CYP) являются гем-содержащими монооксигеназами, участвующими в метаболизме лекарственных препаратов, экзогенных веществ и эндогенных субстратов, таких как стероиды и желчные кислоты [265]. Под действием ферментов данной группы экзогенные и эндогенные вещества превращаются в водорастворимые соединения и легко выводятся из организма [33].

CYP3A являются наиболее распространенными ферментами подсемейства цитохрома P450 и состоят из изоформ 3A4, 3A5 и 3A43 [169]. Подсемейство CYP3A играет важную роль в биотрансформации более чем 50% лекарственных препаратов, таких как макролиды, антибиотики, бензодиазепины, блокаторы кальциевых каналов, иммуносупрессивные и химиотерапевтические лекарственные средства [283].

Одним из наиболее широко распространенных изоформ семейства CYP3A является CYP3A4, который встречается в печени и кишечнике и характеризуется межиндивидуальной вариабельностью и каталитической активностью [150, 203]. С помощью данного фермента кортизол превращается в 6 β -гидрокортизол (6 β -ОНФ) и легко выводится из организма [33]. В исследованиях G.I. Murray и соавт. (1988 г.) и B.D. Haehner и соавт. (1996 г.) было показано, что кроме печени, в почках также происходит биотрансформация веществ с участием изоферментов подсемейства CYP3A4 [89, 274]. В некоторых работах была также выдвинута гипотеза о наличии в таких тканях организма, как кора надпочечников, поперечнополосатые мышцы и плацента изофермента CYP3A4, с помощью которого происходит превращение кортизола в 6 β -ОНФ [182]. Путем определения соотношения экскреции 6 β -ОНФ / UFF можно непрямым методом определить активность изофермента CYP3A4, участвовавшего в биотрансформации как экзогенных, так и эндогенных веществ [33]. В большинстве работ для определения

активности фермента CYP3A4 используют соотношение 6β -ОНФ / UFF, полученное хроматографическими методами исследования [33, 59]. Следует отметить, что у больных с наличием гиперкортизолизма наблюдается повышенный уровень 6β -ОНФ, указывающий на усиленную работу изофермента CYP3A4 [52]. В исследовании N. Szucs и соавт (2003 г.) на маленькой когорте больных была выявлена повышенная гипепродукция 6β -ОНФ у больных с СК надпочечникового происхождения и у больных с ГНА по сравнению со здоровыми лицами и с больными с ПГА. В данном исследовании было также отмечено, что в ответ на введение синтетического аналога кортикотропина увеличивается не только секреция кортизола, но и соотношение 6β -ОНФ / UFF, что может указывать на зависимость синтеза кортизола и 6β -ОНФ от степени секреции АКТГ. Несмотря на важность полученных результатов, существенным недостатком данного исследования является ограниченное количество больных с образованиями надпочечников, включенных в исследование [244].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы исследования

Были обследованы 117 больных с ИН (36 мужчин и 81 женщина) в возрасте 55,0 (38,5–61,3) лет, находящихся на эндокринологических отделениях клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и Ленинградской Областной клинической больницы за период с 2014 по 2016 годы. У всех больных было выявлено образование надпочечников при проведении визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ), выполненных по поводу жалоб, не связанных с болезнью надпочечников. Размер опухоли у больных с ИН составлял 2,9 (1,8–4,9) см, НП 15 (5–27) НУ. Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) у больных с ИН и составлял 29,0 (26,0–32,3) кг/м². На разных этапах исследования группы сравнения представляли здоровые лица без образований надпочечников; больные с алиментарно-конституциональной формой ожирения без образований надпочечников; смешанная группа больных с алиментарно-конституциональной формой ожирения и здоровых лиц, сопоставимая по полу и ИМТ с основной группой исследования.

Общеклиническое обследование больных с ИН включало сбор жалоб, анамнестических данных, сроки обнаружения опухоли надпочечников, наличие сопутствующих хронических заболеваний и объективный осмотр.

Для выявления сопутствующих заболеваний у больных с ИН были выполнены следующие исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, креатинин, глюкоза, холестерин, триглицериды) и электрокардиографическое (ЭКГ) исследование.

Больные с острой инфекционной патологией, обострением хронических заболеваний, тяжелыми соматическими заболеваниями (почечная и печеночная недостаточность, острые периоды инсульта головного мозга и инфаркта миокарда), тяжелыми психическими расстройствами исключались из исследования. Пациенты, длительно принимающие глюкокортикоиды (более 30 дней), не были включены в исследование. Больные с нейроэндокринной, гипоталамо-гипофизарной, церебральной и вторичными формами ожирения также не были включены в исследование.

Общеклиническое обследование включало анализ следующих параметров: жалобы больных и анамнестические данные: анализировались причины выявления, сроки выявления образований надпочечников; наличие АГ, ее длительность, характер, эффективность лечения; наличие нарушений углеводного обмена, ожирения; наличие сопутствующих заболеваний, семейный анамнез, отягощенность в отношении патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

ИМТ рассчитывали путем деления показателя массы тела, выраженного в килограммах (кг), на показатель роста человека, выраженного в метрах (м) и возведенного в квадратную степень ($\text{кг}/\text{м}^2$). Рост больного при этом измерялся в положении стоя в сантиметрах с использованием ростомера. Масса тела больных была измерена в килограммах натошак, в положении стоя на электронных весах фирмы «AND Company Ltd», модель «MC-101 W» (Япония). Ожирение диагностировалось у больных, согласно классификации ожирения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.) [202]. Также при оценке степени ожирения учитывались его форма (алиментарно-конституциональная и вторичная) и период развития ожирения (до или после достижения 18 лет). Всем больным ожирением измеряли окружность талий (ОТ) и окружность бедер (ОБ) для расчета соотношения ОТ / ОБ. ОТ измеряли 2 раза сантиметровой лентой фирмы «Prym» (Германия) по середине между реберной дугой и вершинами повздошного гребня, согласно протоколу поэтапного подхода к эпинадзору ВОЗ (2009 г.) [306]. У больных ожирением измеряли ОБ также сантиметровой лентой фирмы «Prym»

(Германия) натошак 2 раза вокруг самой широкой части бедренных костей параллельно к полу [302].

Измерение АД проводилось сфигмоманометром с аускультацией тонов Короткова. Перед исследованием больной находился в спокойном сидячем положении в течение 15 минут. АД измерялось 3 раза на обеих руках с интервалом 1–2 минуты. Для оценки уровня АД вычислялись средние показатели систолического и диастолического АД на каждой руке. Степень тяжести АГ оценивалась, согласно классификации АГ ВОЗ и Международного общества по гипертензии (2000 г.) [307].

ЭКГ исследование выполняли на аппарате MAC 1200 ST фирмы «General Electric Medical Healthcare» (Великобритания) по стандартной методике в 12 отведениях: стандартных, усиленных отведениях от конечностей и грудных. ЭКГ исследование проводили на вдохе в положении «лежа на спине» после 15 минут отдыха. Оценивали длительность интервалов PQ, QT, RR, комплекса QRS, наличие нарушений сердечного ритма, проводимости, очаговых изменений (наличие зубца Q, отклонения сегмента ST и зубца T), признаков гипертрофии предсердий и желудочков.

2.2 Исследование биохимических показателей в крови

Определение содержания аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови выполнялось на биохимическом анализаторе «Olympus-480» (Япония) стандартными наборами фирмы «Roche» (Швейцария).

Дислипидемию диагностировали в исследуемых группах, согласно Российским рекомендациям диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза VI пересмотра (2017 г.) [8].

Сахарный диабет диагностировали у больных, включенных в исследование, согласно критериям диагностики сахарного диабета ВОЗ [73, 301]. У больных СД2 в течение 5–7 дней до включения в исследование пероральная сахароснижающая терапия была заменена на инсулинотерапию с достижением целевых значений гипергликемии.

2.3 Исследование гормональных показателей системы гипофиз-кора надпочечников, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и мозгового слоя надпочечников

С целью выявления гормональной активности всем больным определяли уровни гормонов в биологических жидкостях методами ИФА, иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) и электроиммунохемилюминесцентного анализа определения гормонов.

Для определения содержания кортизола, альдостерона, ренина и показателей кортикостероидов в сыворотке крови забор крови проводили в сухие чистые пробирки без антикоагулянта. Для определения содержания АКТГ, метанефрина и норметанефрина в плазме забор крови производили в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). После центрифугирования в условиях 4°C и 2000 оборотов в минуту выделенную сыворотку и плазму переливали в пластиковые микропробирки, сразу замораживали и хранили при температуре не выше - 20 °C до проведения исследования.

Забор крови для исследования гормональных показателей (метанефрина, норметанефрина, альдостерона и ренина) проводился в положении больного лежа, через 0,5–2 часа после пробуждения, при условии его нахождения в горизонтальной положении до забора крови не менее 30 минут. Забор крови для определения уровней, кортизола, АКТГ, показателей кортикостероидов, определяемых методом ВЭЖХ, проводился в 9-00 ч. утра, а уровня вечернего кортизола проводился в 21-00 ч в сидячем положении [275].

За 4 недели до обследования всем больным АГ были отменены диуретики. За 2–3 недели до забора крови на альдостерон и ренин сыворотки крови предшествующая гипотензивная терапия у больных была заменена на верапамил и доксазозин, согласно инструкции забора крови на альдостерон и ренин [238, 275].

Сбор мочи для определения суточной экскреции кортикостероидов методом ВЭЖХ и метаболитов андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов методом ГХ-МС осуществлялся в течение 24 часов в сухие чистые контейнеры в условиях хранения мочи в прохладной темном месте. Порция мочи после тщательного перемешивания помещалась в пластиковые контейнеры, сразу замораживалась и хранилась до проведения исследования при температуре не выше - 20 °С.

Определение содержания кортизола в слюне проводили на аппарате «Elecsys-2010» фирмы «F. Hoffman La-Roche Ltd.» (Швейцария) методом электроиммунохемилюминесцентного анализа. Сбор слюны для определения содержания свободного кортизола производился в 23-00 ч. с использованием специальной пробирки для сбора слюны Salivete Sarstedt (Германия). Каждому пациенту была проведена инструкция о правилах сбора слюны, выдавалась листовка с правилами использования Salivete и рекомендациями не употреблять спиртные напитки за сутки, не курить, не есть, не чистить зубы и не употреблять напитки, кроме простой воды, в течение 30 минут до сбора слюны. После сбора слюны пробирка помещалась в холодильник при температуре не ниже -2 °С. Процесс сбора слюны состоял из 6 этапов, пациент проводил их самостоятельно с отсутствием контроля медицинского персонала (табл. 3). Пробирки со слюной

центрифугировались в течение 2–3 минут при температуре 4°C и 2000 оборотов в минуту и сразу были исследованы. Пределы референсных значений СКС составляли 4,0–11,0 нмоль/л.

Таблица 3 — Методика сбора слюны на исследование «свободный кортизол слюны»

1. Открыть крышечку, не вытаскивая ватный тампон из пробирки;
2. переместить ватный тампон непосредственно в ротовую полость, путем наклона пробирки до тех пор, пока тампон не упадет в ротовую полость, не прикасаясь руками к ватному тампону;
3. пожевать тампон в ротовой полости в течение 2–3 минут, чтобы тампон пропитался слюной;
4. не прикасаясь руками, поместить тампон обратно в пробирку;
5. плотно закрыть крышку;
6. поместить пробирку со слюной в холодильник при температуре не менее -2 °C;

Специфическая реакция антиген-антитело по принципу молекулярного распознавания лежит в основе определения концентрации веществ иммунологическими методами. Этапы проведения анализа отличаются порядком внесения реактивов (антиген, антитело), временем и температурой инкубации. В случае определения метанефрина и норметанефрина в плазме используется предварительная пробоподготовка. При проведении ИФА используется специфический фермент пероксидаза. В случае ИХЛА измеряют концентрацию хемилюминесцентной метки по интенсивности хемилюминесценции.

Методом ИФА определяли следующие показатели: альдостерон в сыворотке крови, ренин в сыворотке крови, метанефрин и норметанефрин плазмы с помощью стандартных тест-наборов фирмы «DRG Instruments», (Германия). Оптическую плотность измеряли на анализаторе STAT FAX-2100 (США).

Методом ИХЛА определяли уровни АКТГ плазмы в 09-00 ч., кортизол в 09-00 ч и 21-00 ч в сыворотке крови на анализаторе «ИММУЛАЙТ-2000» фирмы «Siemens» (Германия) с помощью наборов «Siemens» (Германия). Референсные значения определяемых гормонов представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Референсные значения гормонов, определяемых методом иммуноферментного анализа

Название гормонов	Референсные значения
АКТГ в плазме крови в 09-00 ч	0–46 пг/мл
Кортизол в сыворотке крови в 09-00 ч	138–690 нмоль/л
Кортизол в сыворотке крови в 21-00 ч	70–345 нмоль/л
Альдостерон в сыворотке крови (горизонтальное положение)	10–160 пг/мл
Ренин в сыворотке крови (горизонтальное положение)	4,7–31,9 пг/мл
Метанефрин в плазме крови	0–90 нг/мл
Норметанефрин в плазме крови	0–180 нг/мл

Определение уровней кортизола в сыворотке крови в 09-00 и 21-00 ч. проводилось для оценки состояния системы гипофиз-кора надпочечников. Отклонение циркадианного ритма кортизола оценивалось по показателю, рассчитываему по следующей формуле: коэффициент ритма (k ритма) = (кортизол в 21-00 ч / кортизол в 09-00 ч) $\times$ 100%.

Определение уровней альдостерона и ренина в сыворотке крови проводилось для оценки состояния системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Скрининговым методом выявления гиперпродукции альдостерона являлся показатель APC, который рассчитывался по следующей формуле: $APC = \text{Алд} / P$, где Алд — концентрация альдостерона в сыворотке крови (пг/мл), P — концентрация в сыворотке крови (пг/мл).

Значение $APC \geq 30$ позволяло предположить у больного с ИН автономную гиперпродукцию альдостерона и требовало проведения дополнительных проб, обладающих высокой специфичностью для диагностики ПГА.

2.4 Исследование кортикостероидов крови и мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Определение концентрации кортикостероидов крови и мочи методом ВЭЖХ основано на методе разделения смеси веществ на хроматографической колонке на отдельные компоненты, последующей их количественной и качественной идентификацией при помощи диодноматричного детектора. Процесс разделения смеси на отдельные компоненты происходит вследствие их различного физического и химического взаимодействия с подвижной (элюэнт) и неподвижной (насадкой) фазой при определенном давлении.

Для разделения стероидов применялась ВЭЖХ с неполярной неподвижной фазой и подвижной сильно полярной фазой (например, водные растворы ацетонитрила). Неподвижная неполярная фаза приобретает в этих условиях селективность, обусловленную гидрофобным взаимодействием. В качестве неполярной неподвижной фазы используется силикагель с привитыми сильнополярными группами.

Основными требованиями к разрешению являются: разделяемые вещества должны удерживаться на неподвижной фазе; должно различаться удерживание разделяемых веществ; определенным количеством теоретических тарелок должна характеризоваться хроматографическая колонка.

Методом ВЭЖХ в исследовании определялись содержания уровней кортизола, кортизона, В, 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ), А, ДОС, S в сыворотке крови и экскреции с мочой UFF, UFE, 18-гидроксикортикостерона (U18-ОНВ) и 6 β -ОНФ. На основании количественного определения уровней кортикостероидов в сыворотке крови и экскреции кортикостероидов с суточной мочой были рассчитаны соотношения (кортизол / кортизон, UFF / UFE, 6 β -ОНФ / UFE, В / А), необходимые для выявления признаков активности ферментов адреналового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов.

Анализ кортикостероидов в сыворотке крови и суточной экскреции стероидов с мочой проводился на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent 1200» (США) с диодно-матричным спектрофотометрическим детектором в условиях градиентного элюирования с использованием колонки Zorbax фирмы «Agilent 1200» (США) с размером 2,1 мм x 50,0 мм x 1,8мм. Всем больным с образованиями надпочечников, включенным в исследование, определяли кортикостероиды в крови и моче методом ВЭЖХ.

2.5 Исследование стероидов мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Определение экскреции стероидов и их метаболитов с суточной мочой ГХ-МС-детектированием имеет большое значение для диагностики заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы, так как обеспечивает получение качественных и количественных данных по выделению с мочой андрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов и их метаболитов [13, 156, 188, 292]. Метод ГХ-МС имеет ряд преимуществ перед другими методами: высокая селективность разделения, включая возможность разделения эпимеров, получение широкого спектра стероидов и их метаболитов. Основным недостатком ГХ-МС является длительная пробоподготовка, включающая следующие стадии: гидролиз конъюгатов (в случае определения метаболитов стероидов в моче), экстракцию и дериватизацию.

Всем больным с образованиями надпочечников, включенным в исследование, определяли СПМ методом ГХ-МС. Больным с образованиями надпочечников, направленным на адреналэктомию, определение СПМ проводилось до оперативного вмешательства.

Процедура пробоподготовки включала следующие этапы: гидролиз конъюгатов, жидкостную экстракцию аналитов и их последующую дериватизацию. Гидролиз проводился при температуре 37°C в течение 64 часов. В качестве фермента для осуществления гидролиза была выбрана сульфатаза из *Helix pomatia*, действующая, как на глюкоронидные формы кортикостероидов, так и на сульфатные формы андрогенов. Извлечение стероидов из биологических жидкостей осуществлялось способом жидкостной экстракции, за счет чего удалось получить достаточно чистые образцы за короткий промежуток времени. К аликвоте 5 мл анализируемой мочи с pH ~ 4,6 добавляли 2,5 мл ферментного раствора, который готовили предварительно из порошка сульфатазы и натриевой соли аскорбиновой кислоты (фирма «Sigma-Aldrich», США), затем растворяли в ацетатном буферном растворе (фирма «НеваРеактив», РФ) и настаивали в течение 1 часа. Затем полученную смесь инкубировали в течение 64 часов при температуре 37 °C. Стероиды экстрагировали 25 мл хлороформа. Образовавшийся верхний водный слой удаляли, а экстракт дважды промывали 0,1 М раствора NaOH и 8 мл воды. Полученный экстракт высушивали досуха и растворяли в 1 мл этанола (фирма «Россбио», РФ). Затем отбирали 500 мкл экстракта в этаноле и добавляли к нему 25 мкл стандартного раствора 5 α -андростандиола и стигмастерола, с концентрацией 100 мкл/мл, являющимся внутренним стандартом. Полученную смесь упаривали досуха, растворяли в 1 мл этилацетата (фирма «Экос-1», РФ) и добавляли 200 мкл 8% водного раствора NaHCO₃ (фирма «Нева Реактив», РФ). После перемешивания водную фракцию удаляли, а оставшуюся смесь дважды промывали в 200 мкл воды. После отстаивания верхний органический слой переносили в сухую чистую пробирку с притертой пробкой и выпаривали досуха. К сухому остатку добавляли 160 мкл 2% раствора метоксиамины (фирма «Sigma - Aldrich», США) в пиридине (фирма «Нева Реактив», РФ), закрывали пробирку и ненадолго помещали в ультразвуковую ванну и затем в водяную ванну при 60°C на 1,5 часа. Далее добавляли 500 мкл триметилсилилимидазола (фирма «Sigma-Aldrich», США), перемешивали и выдерживали при 100 °C в течение 12 часов. После инкубации полученную смесь выпаривали для удаления пиридина. Сразу

после выпаривания добавляли 1 мл циклогексана (фирма «Экос-1», РФ). Непрореагировавший триметилсилилимидазол удаляли из смеси путем двукратного промывания 500 мкл воды. Верхний органический слой переносили в микрофлакон для ввода пробы для дальнейшего хромато-масс-спектрометрического анализа.

Определение СПМ методом ГХ-МС проводилось в научно-исследовательской лаборатории хроматографии (заведующая, д.б.н. проф. Великанова Л.И.) ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России с использованием газового хромато-масс-спектрометра SHIMADZU GCMS-QP2010 ULTRA (Япония) ресурсного центра «Методы анализа состава веществ» Санкт-Петербургского государственного университета.

Из данных ГХ-МС на основе масс-спектров с характеристичными ионами с помощью библиотеки NIST MS программы AMDIS Analysis, (США), мы идентифицировали стероидные гормоны и установили их относительное время удерживания (соотношение времени определяемого компонента к времени удерживания внутреннего стандарта 5 α -андростандиола) (табл. 5). Пределы обнаружения определяемых соединений составили 0,5–2,0 мг/мл.

Таблица 5 — Стероиды, определяемые методом газовой хромато-масс-спектрометрии у здоровых людей и при различных заболеваниях надпочечников

Стероид	Обозначение	Относительное время удерживания
<i>Андрогены</i>		
5 α -Андростан-3 α ,17 β -диол	5 α AD	1,00
Андростерон	An	1,10
Этиохоланолон	Et	1,1
Андростендиол-17 α	dA2-17 α	1,12
Андростендиол-17 β	dA2-17 β	1,16
Дегидроэпиандростерон	DHEA	1,17
16 α -ОН-дегидроэпиандростерон	16 α -ОН-DHEA	1,18

Продолжение таблицы 5

Стероид	Обозначение	Относительное время удерживания
11-оксоэтиохоланолон	11-охо-Et	1,21
11-оксодегидроэпиандростерон	11-охо-DHEA	1,22
Тестостерон	T	1,23
Андростендион	Andr	1,26
11 β -ОН-андростерон	11 β -ОН-An	1,274
5 β -Андростан-3 α ,11 α ,17 β -триол	A3-3 α ,11 α ,17 β	1,28
11 β -ОН-этиохоланолон	11 β -ОН-Et	1,29
16 β -ОН-дегидроэпиандростерон	16 β -ОН-DHEA	1,31
5-Андростен-3 β ,16 β ,17 α -триол	17 α dA3	1,33
16-оксоандростендиол	16-охо-dA2	1,39
Андростентриол	dA3	1,396
16-ОН-тестостерон	16-ОН-T	1,40
<i>Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-прогестерона</i>		
17-ОН-прегнанонон	17P	1,27
Прегнанонон	P	1,30
Прегнандиол	P2	1,32
Прегнантриол	P3	1,34
Прегнан-20-он-3,11,17-триол	THF-21deoxy	1,36
16-ОН-прегнандиол	16P2	1,42
11-оксо-прегнандиол	11-охо-P2	1,44
11-оксо-прегнантриол	11-охо-P3	1,45
11-ОН-прегнантриол	11P3	1,46
11-ОН-прегнандиол	11P2	1,47
6-ОН-прегнанонон	6ОН-P	1,51
Прегненонон	dP	1,37
Прегнендиол	dP2	1,38
5-Прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триол	3 α ,16,20-dP3	1,41
5-Прегнен-3,17-диол,20-он	17dP	1,43
16-ОН-прегненонон	16dP	1,50
5-Прегнен-3 α ,17,20-триол	3 α -dP3	1,51
5-Прегнен-3 β ,16 α ,20 α -триол	3 β ,16,20-dP3	1,524

Продолжение таблицы 5

Стероид	Обозначение	Относительное время удерживания
5-Прегнен-3 β ,17,20-триол	3 β -dP3	1,54
21-ОН-прегненолон	21dP	1,60
5-Прегнен-3,11,17,20-тетрол	dP4	1,68
<i>Метаболиты глюкокортикоидов</i>		
5 α -Тетрагидро-11-дезоксикортизол	5 α -THS	1,42
5 β -Тетрагидро-11-дезоксикортизол	5 β -THS	1,45
Прегнан-3,17,20,21-тетрол	HHS	1,49
Тетрагидрокортизон	THE	1,518
Тетрагидрокортизол	THF	1,55
алло-Тетрагидрокортизол	allo -THF	1,56
алло-Тетрагидрокортизон	allo-THE	1,566
α -Кортолон	α -cortolone	1,58
β -Кортол	β -cortol	1,59
β -Кортолон	β -cortolone	1,608
α -Кортол	α -cortol	1,62
5 β -Прегнан-3,11,20,21-тетрол	5 β -HHB	1,63
5 α -Прегнан-3,11,20,21-тетрол	5 α -HHB	1,64
5 α -Прегнан-11-оксо-3,20,21-триол	5 α -HHA	1,66
Дигидрокортизон	20-DHE	1,85
Дигидрокортизол	20-DHF	1,89
<i>Метаболиты минералокортикоидов</i>		
Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон	THDOC	1,44
Тетрагидрокортикостерон	THB	1,53
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	THA	1,569
алло -Тетрагидрокортикостерон	allo-THB	1,56

2.6 Функциональные пробы

2.6.1 Подавляющий тест с 1 мг дексаметазона

Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению больных с ИН (2016 г.), всем больным с ИН для исключения автономной продукции кортизола необходимо проводить подавляющий тест с 1 мг дексаметазона [185].

Дексаметазон, синтетический глюкокортикоид, подавляет секрецию АКТГ в аденогипофизе, вследствие чего снижается уровень кортизола в сыворотке крови. Методика теста с 1 мг дексаметазона проводилась по стандартному протоколу: в 23-00 ч. (после сбора мочи и слюны) больной принимал 1 мг дексаметазона. Утром следующего дня между 08-00–09-00 ч. проводился забор крови на кортизол. Согласно современным клиническим рекомендациям, уровень кортизола в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л после ПДТ1 является пороговым значением для исключения автономной продукции кортизола [185], этот критерий был принят нами в нашем исследовании.

2.6.2 Проба с внутривенной солевой нагрузкой

Всем больным с ИН и уровнем АРС более 30 проводилась проба с внутривенной солевой нагрузкой, являющаяся одним из четырех тестов, включенных рекомендациями эндокринологического сообщества (Endocrine

Society Clinical Practice Guidelines) (2016 г.) для подтверждения ПГА [275]. Методика проведения пробы внутривенной солевой нагрузкой проводилась по стандартному протоколу: забор крови на альдостерон проводился в 8-00–9-00 ч. после нахождения пациента в горизонтальном положении в течение 1 часа, затем в течение 4 часов больному вводился внутривенно капельно 0,9% хлорид натрия (физиологический раствор) в количестве 2000 мл. Через 4 часа после внутривенного капельного введения 2000 мл 0,9% хлорида натрия проводили забор крови на альдостерон.

2.7 Ультразвуковое исследование надпочечников

УЗИ надпочечников осуществлялось на ультразвуковых аппаратах «LOGIQ-500» компании «General Electric» (США) с конвексным датчиком с частотой 3,5 и 5 МГц на базе клиники им. Э.Э Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России.

Методом УЗИ оценивали форму и размеры (прежде всего высоту и ширину). За ширину органа принимали основание «треугольника» железы, примыкающего к почке во фронтальной плоскости. Вертикальный размер (высота) — измерялся по линии, перпендикулярной основанию. Больным, у которых при помощи УЗИ было выявлено образование надпочечников, проводили КТ органов брюшной полости с контрастированием для получения точных данных о размере, структуре опухоли.

2.7.1 Рентгеновская компьютерная томография

КТ органов брюшной полости выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе «SOMATOMAR» фирмы «Siemens» (США) на базе клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и на многослойном компьютерном томографе «Aquilon» фирмы «Toshiba» (Япония) Ленинградской Областной клинической больницы.

КТ-исследование проводилось через 1–2 часа после легкого завтрака и состояло из двух этапов: на первом этапе проводили исследование брюшной полости и забрюшинного пространства по стандартной методике; на втором этапе осуществлялось детальное изучение зон надпочечников тонкими срезами. В зависимости от размеров изучаемых структур толщина срезов составляла 3 мм или 5 мм. Получение тонких срезов и уменьшение поля сканирования способствовало детальному изучению структуры, контуров надпочечников, измерению размеров всех отделов железы (тела, латеральная и медиальная ножка). Оценивались и детально изучались структура, размеры и денситометрические характеристики опухоли.

Для уточнения характера образования надпочечников КТ-исследование выполнялось с внутривенным введением контрастного вещества «Ультравист» фирмы «Bayer Shering Pharma» (Германия) из расчета 0,5–1 мл/кг массы тела. Оценивались следующие параметры: размеры образований, денситометрические показатели, структура опухоли, характеристика контуров и APW. Расчет APW осуществляется по следующей формуле [185]:

$$APW = \left[\frac{(HU_{в.ф.} - HU_{о.ф.})}{(HU_{в.ф.} - HU_{н.ф.})} \times 100\% \right],$$

где APW – абсолютный процент вымывания контрастирующего вещества; HU в.ф – денситометрическая плотность ткани образования надпочечника, определяемая в HU через 1 минуту после внутривенного введения контрастного вещества, в так называемой «венозной фазе» (в.ф.); HU о. ф – денситометрическая

плотность ткани образования надпочечника, определяемая в НУ через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества, так называемая «отсроченная фаза»; НУ н. ф – денситометрическая плотность ткани образования надпочечника, определяемая (НУ) до внутривенного введения контрастного вещества, так называемая «нативная фаза».

Значение APW > 60% свидетельствовали об аденоме надпочечника [185].

2.8 Адреналэктомия

Больным с гормонально-активными опухолями (феохромоцитомы, АПА), и/или с размером образований надпочечников больше 4 см проводилась адреналэктомия. Вопрос об адреналэктомии у больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 принимался индивидуально для каждого пациента. Во всех случаях решение об операции больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 обсуждалось на консилиуме, куда входили эндокринолог, хирург и врач лабораторной диагностики. Учитывались возраст пациента, продолжительность гиперкортицизма у больного с ИН, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе / СД2, остеопороз) и размер образования надпочечников.

Подготовка больного перед вмешательством включала: бритье операционного поля (паховая область, передняя стенка брюшной полости), голод накануне операции и премедикация за 20 минут до вмешательства. Всем больным с феохромоцитомой проводилась предоперационная подготовка альфа-блокаторами в течение 7–14 дней с достижением целевых значений АД и ЧСС [212].

Учитывался размер, наличие признаков инвазии опухоли в близлежащие ткани при выборе метода оперативного вмешательства — эндовидеохирургической адреналэктомии боковым трансабдоминальным доступом или адреналэктомии с открытым доступом. Оперативное вмешательство проводилось на базе хирургического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, хирургом-оператором А.А. Лисицыным с опытом проведения адреналэктомии как эндовидеохирургической адреналэктомии боковым трансабдоминальным доступом, так и открытым доступом более 15 лет. Все оперативные вмешательства выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Эндовидеохирургические адреналэктомии боковым трансабдоминальным доступом выполнялись с помощью эндовидеохирургического оборудования (монитор «OEV261H», инсуффлятор «UHI-3», видеомонитор «OTV-S7Pro», световод «CLV-S40Pro», коагулятор «4ES-40 Surg Master2») фирмы Olympus (Япония) и ультразвукового скальпеля «Ultracision Harmonic Scalpel (Ethicon-Endo-Surgery) Generator 300» фирмы «Johnson & Johnson» (США). Во время операции пациентам выполнялся мониторинг АД, пульсоксиметрии и контроль ЭКГ. Больные с феохромоцитомой и ПГА после адреналэктомии в течение суток находились в отделении реанимации и интенсивной терапии под наблюдением реаниматолога. В результате оперативного вмешательства удаленная ткань надпочечника помещалась в контейнер и доставлялась в патологоанатомическое отделение для морфологического анализа.

2.9 Гистологическое исследование

Объектом морфологического исследования была ткань надпочечника. Исследование проводилось в патологанатомическом отделении клинической

молекулярной морфологии (ПАОКММ) ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России. Операционный материал (ткань надпочечника с опухолью) помещался в контейнер не позднее, чем через 20 минут после извлечения из организма пациента, доставлялся в ПАОКММ, где врачом-патологоанатомом производилась вырезка нативного (не фиксированного) операционного материала в течение 10 минут, согласно протоколу вырезки оперативного материала. Вырезанные кусочки помещались в 10% нейтральный забуференный формалин. Затем кусочки подвергались стандартной проводке с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 2–3 мкм, окрашивали гематоксилин и эозином.

В гистологических препаратах опухолей коркового слоя надпочечников проводили оценку опухоли по следующим критериям: размер и полиморфизм клеток и ядер, наличие митозов, в том числе и патологических, наличие некрозов, инвазия в капсулу и в сосуды. Злокачественный потенциал опухолей коры надпочечников оценивался по критериям световой микроскопии L.M. Weiss. При наборе 4 баллов и более по шкале L.M. Weiss выставлялся диагноз АКР, менее 3 баллов диагноз АКА [29].

2.10 Статистический анализ данных

Основные количественные характеристики больных представлены в виде медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля (Q_{25} – Q_{75}).

Качественные параметры были представлены в виде процентов. Использовался непараметрический критерий Манна-Уитни при сравнении результатов, полученных в исследуемых группах. Для сравнения качественных пропорций использовался критерий « χ^2 » и точный критерий Фишера.

С целью визуализации результатов исследования экскреции метаболитов кортикостероидов с суточной мочой у больных с различными аденомами коры надпочечников был применен метод главных компонент, позволяющий представить данные в новой системе координат, главных компонент, оси которых направлены в сторону максимальной вариабельности данных [93].

Статистически достоверным считался $p < 0,05$; все p рассчитывались как двухсторонние.

Для анализа данных и их графического представления использовались статистические пакеты STATISTICA for WINDOWS версия 7 (США), GraphPad Prism 6 for Windows, Version 6.07 (США) и Unscramble (США).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных с ИН были проведены исследования по оценке гормональной активности и злокачественности образований надпочечников.

Всем больным с ИН для исключения гиперпродукции кортизола проводился ПДТ1, согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению больных с ИН (2016 г.) [185]. Уровень кортизола в сыворотке крови менее 50 нмоль/л после ПДТ1 позволял исключить у больных с ИН автономную гиперсекрецию кортизола [185]. В результате проведения ПДТ1 у 30 больных с образованиями надпочечников было выявлено неполное подавление уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1.

Всем больным с ИН определяли уровни АКТГ плазмы, кортизола в сыворотке крови в 09-00 и 21-00 ч. и СКС. Уровни АКТГ >10 пг/мл, СКС в пределах референсных значений и сохранение ритма секреции кортизола в крови позволили у 5 больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 исключить гиперпродукцию кортизола опухолью надпочечников [185, 197, 199, 210]. После проведения ПДТ1, определения уровня АКТГ плазмы, СКС, кортизола в сыворотке крови в 09-00 и 21-00 ч. было выявлено 25 больных, у которых традиционными методами обследования невозможно было исключить гиперпродукцию кортизола.

Всем пациентам с ИН определяли уровни альдостерона и ренина в сыворотке крови для расчета АРС, являющегося скрининговым тестом диагностики ПГА. У больных с $АРС \geq 30$ была проведена внутривенная солевая нагрузка. Отсутствие подавления уровня альдостерона в сыворотке крови (более 100 пг/мл) через 4 часа после пробы с физиологическим раствором (ПФР) подтверждало диагноз ПГА [275]. Уровень альдостерона сыворотки крови менее 50 пг/мл после ПФР способствовал исключению у больных с ИН автономной гиперпродукции альдостерона [275]. У 3 больных с ИН и АГ был выявлен ПГА.

Для исключения гиперпродукции катехоламинов определяли содержание метанефрина и норметанефрина плазмы. Больным с ИН и НП образований надпочечников на КТ более 10 НУ, повышенными значениями метанефрина и/или норметанефрина плазмы более в 4 раза над их соответствующими референсными значениями (90 и 180 пг/мл) был поставлен диагноз феохромоцитомы [20, 212]. Следовательно, уровни метанефрина и норметанефрина плазмы ниже верхних референсных значений способствовали исключению катехоламинпродуцирующей опухоли у больных с ИН [212]. В результате определения метанефрина и норметанефрина плазмы у 4 больных с ИН была выявлена катехоламинсекретирующая опухоль.

С целью исключения злокачественности опухолей надпочечников у всех больных с ИН оценивали размеры, структуру, контуры, однородность, НП, наличие инвазии капсулы образования надпочечников, APW контраста на 10 минуте и рост опухоли более 0,5 см в течение 6–12 месяцев на КТ органов брюшной полости. Больным с признаками гормональной активности (ПГА, феохромоцитома, гиперпродукция кортизола) и/или злокачественности образования надпочечников (размер образований ≥ 4 см и неоднородная структура, инвазия капсулы, НП > 10 НУ, APW $< 40\%$ и рост образования $\geq 0,5$ см за период 6–12 месяцев) была проведена адреналэктомия. Верификация диагноза опухоли надпочечников проводилась на основании морфологического анализа послеоперационного материала [29]. Были проведены 49 (41,9%) лапароскопических адреналэктомий и 4 операций с открытым доступом, среди которых были 17 (32,1%) больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1. На основании морфологической оценки послеоперационного материала по шкале L.M. Weiss у 3 больных был диагностирован АКР.

Больным, у которых была исключена гормональная активность (феохромоцитома, ПГА) и отсутствовали показания к проведению адреналэктомии, через 6–12 месяцев проводили КТ органов брюшной полости по стандартному протоколу с целью исключения роста образования и других признаков злокачественности (инвазия капсулы, нечеткие контуры, наличие

кальцинатов и денситометрические показатели). Отсутствие роста образования надпочечников более 5 мм на КТ-исследовании за период 6–12 месяцев позволило исключить злокачественность образования надпочечников [185]. У 64 (54,7%) больных с ИН было проведено КТ органов брюшной полости через 6–12 месяцев после первичного обследования.

Больные с ИН без автономной гиперпродукции кортизола, альдостерона и катехоламинов, с отсутствием роста образований надпочечников более 5 мм за период 6–12 месяцев или с наличием диагноза «кортикальной аденомы надпочечника» при гистологическом исследовании послеоперационного материала были отнесены в группу пациентов с «гормонально-неактивной аденомой надпочечника».

При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала у 4 больных с ИН была диагностирована миелипома надпочечника, у 2 больных с ИН – гемангиома надпочечника, у 2 больных – эндотелиальная псевдокиста, у 2 больных – шваннома и у 2 больных с ИН был обнаружен метастаз в надпочечник. Эти больные не были включены в группы исследования. В результате обследования и/или оперативного вмешательства больные с образованиями надпочечников были разделены на следующие группы (табл. 6).

Таблица 6 — Группы больных с инциденталомиями надпочечников после их обследования методами иммуноанализа и/или оперативного вмешательства

Название	Количество больных (n=117)
Больные с гормонально-неактивной аденомой	70 (59,8%)
Больные с автономной секрецией кортизола	25 (21,4%)
Больные с первичным гиперальдостеронизмом	3
Больные адренокортикальным раком	3
Больные с феохромоцитомой	4
Больные с миелипомой надпочечника	4
Больные с гемангиомой надпочечника	2
Больные с эндотелиальной псевдокистой	2
Больные со шванномой надпочечника	2

Продолжение таблицы 6

Название	Количество больных (n=117)
Больные с метастазами в надпочечник	2

В проведенном нами исследовании принимали участие 70 больных с ГНА и 25 больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1.

3.1.1 Обследование больных с гормонально-неактивными аденомами

Материалом исследования послужили 70 больных с ГНА. Больные с ГНА были разделены на 2 группы: 33 больных с ГНА и ожирением и 37 больных с ГНА без ожирения. Группы сравнения представляли 30 больных ожирением и 36 здоровых лиц.

3.1.2 Клиническая характеристика больных с гормонально-неактивными аденомами и ожирением

Половые и возрастные характеристики больных с ГНА и ожирением и больных группы сравнения представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Гендерные и возрастные характеристики у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Название	Количество	Пол М:Ж (%)	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	
			Возраст (лет)	ИМТ (кг/м ²)
Больные с ГНА и ожирением	33	11:22 33,3%:66,7%	54 (50–59)	31,1 (30,0–34,3)
Больные ожирением	30	12:18 40%:60%	30 (27–48)	32 (30,0–35,3)

Примечание: М – Мужчины, Ж – женщины;

У большинства больных с ГНА и ожирением опухоль надпочечников была выявлена за 6–12 месяцев до проведения обследования (табл. 8).

Таблица 8 — Сроки выявления образований надпочечников лучевыми методами диагностики у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением

Сроки выявления образований надпочечников	Больные с ГНА и ожирением (n=33 %)
От 6 месяцев до 1 года до включения в исследование	16 (48,5%)
Более 1 года, но менее 2 лет до включения в исследование	11 (33,3%)
Более 2 лет, но менее 3 лет до включения в исследование	3
Более 3 лет, но менее 4 лет до включения в исследование	3

У 4 больных с ГНА и ожирением были обнаружены двухсторонние образования. У 16 (48,5%) больных с ГНА и ожирением образования наблюдались в правом надпочечнике, у 13 (39,4%) больных с ГНА и ожирением опухоль была в левом надпочечнике. При сравнении частоты обнаружения опухолей в левых или правых надпочечниках статистически достоверных различий не было получено ($\chi^2=0,01$; $p=0,9$).

Размер опухолей надпочечников у больных с ГНА и ожирением составлял 2,5 (1,7–4,6) см. У больных с ГНА и ожирением была проанализирована НП образований надпочечников при проведении КТ органов брюшной полости. Медиана и межквартильный интервал НП при проведении КТ органов брюшной полости составляли 16 (5–25) НУ.

У всех больных с ГНА опухоль надпочечников была обнаружена случайно, т.е. больные не предъявляли жалоб, характерных для заболеваний надпочечников.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего у больных с ГНА и ожирением встречались АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД2 и дислипидемия (табл. 9). У больных ожирением без образований надпочечников чаще всего наблюдалась АГ (табл. 9).

Таблица 9 — Сопутствующие заболевания у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Сопутствующие заболевания	Больные с ГНА и ожирением (n=33) %	Больные ожирением (n=30) %
ИБС	12 (36,4%)	2
Сахарный диабет 2-го типа	17 (51,5%)	4
Дислипидемия	19 (57,8%)	6
Ожирение	33 (100%)	30 (100%)
Артериальная гипертензия	25 (75,8%)	10 (33,3%)
Аритмии сердца	4	2
Ишемия головного мозга	2	0
Инфаркт миокарда	2	1

На момент включения в исследование у 14 (42,4%) больных с ГНА, ожирением и дислипидемией целевой уровень общего холестерина в сыворотке крови был достигнут приемом статинов. Больные ожирением, дислипидемией, но без образований надпочечников принимали статины, и уровень холестерина в сыворотке крови был в пределах целевых значений.

Не отличались у мужчин с ГНА и ожирением и у мужчин с ожирением без образований надпочечников ОТ [97,0 (96,3–98,8); 98,0 (97,0–99,0); $p=0,41$], ОБ [91,0 (90,3–92,0); 92,0 (91,0–92,3); $p=0,42$] и ОТ/ОБ [1,06 (1,05–1,09); 1,07 (1,05–1,08); $p=0,84$].

Не было выявлено отличий у женщин с ГНА и ожирением и у женщин ожирением без образований надпочечников группы сравнения в ОТ [91,0 (89,0–92,0); 92,0 (90,0–93,0); $p=0,27$], ОБ [106 (105–108); 108 (106–108); $p=0,33$] и ОТ/ОБ [0,84 (0,84–0,87); 0,85 (0,84–0,87); $p=0,69$].

Следует также отметить, что у 25 (75,8%) больных с ГНА и ожирением встречалась АГ. У большинства больных с ГНА и АГ наблюдалась АГ II и III степени тяжести (табл. 10). У больных ожирением и АГ чаще встречалась АГ I и II степени тяжести.

Таблица 10 — Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии

Степень тяжести артериальной гипертензии	Больные с ГНА, ожирением и АГ (n=25)	Больные ожирением и АГ (n=10)
I	6	4
II	10	4
III	9	2

Были проанализированы значения АД у больных с ГНА, ожирением и АГ и у больных ожирением и АГ (табл. 11).

У 3 (12%) больных с ГНА, ожирением и АГ на момент госпитализации цифры АД оставались повышенными. У остальных больных с ГНА целевые уровни АД были достигнуты приемом гипотензивных препаратов.

Таблица 11 — Значения артериального давления у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Степень артериальной гипертензии	Больные с ГНА, ожирением и АГ (n=25)		Больные ожирением и АГ (n=10)	
	САД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)	ДАД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)	САД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)	ДАД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)
I	120 (120–130)	80 (70–85)	115 (105–125)	70 (70–75)
II	130 (120–130)	80 (80–95)	125 (130–140)	70 (70–75)
III	145 (135–149)	90 (81–90)	135 (131–139)	80 (80–88)

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление;

Всем больным было проведено ЭКГ исследование. По данным ЭКГ исследования, у больных с ГНА и ожирением и у больных ожирением без образований надпочечников наблюдалась гипертрофия левого желудочка (табл. 12).

Таблица 12 — Результаты электрокардиографического исследования у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

ЭКГ исследование	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)
Гипертрофия левого желудочка	28 (84,8%)	12 (40,0%)
Гипертрофия левого предсердия	12 (36,4%)	7
Инверсия зубца Т	9	1
Наличие Q-зубца	1	1
Деформация QRS-	2	0
Изменение длительности RR интервала	2	2

3.1.3 Гормональное обследование больных

При проведении классических методов исследования у 33 больных с ГНА и ожирением была исключена гиперпродукция кортизола (табл. 13).

Таблица 13 — Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
АКТГ в 9-00 ч., пг/мл	10,7 (7,7–14,7)	20,3 (13,9–24,7)	0,0007
Кортизол в 9-00 ч. (Ку), нмоль/л	331 (280–403)	375 (284–488)	0,31
Кортизол в 21-00 ч. (Кв), нмоль/л	112 (75–272)	175 (129–236)	0,42
Кв/Ку * 100, %	36,5 (22,9–73,3)	41,0 (29,9–74,9)	0,57
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	30,2 (27,6–68,8)	46,2 (28–69,2)	0,9
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	9,2 (6,7–13,9)	9,8 (7,5–13,9)	0,47

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными ожирением группы сравнения был понижен уровень АКТГ плазмы. Значения Ку, Кв, Кв/Ку, СКС и уровень кортизола в сыворотке крови после ПТД1 у больных с ГНА и ожирением не отличались от соответствующих показателей больных группы сравнения (табл. 13).

Был проведен сравнительный анализ уровней альдостерона и ренина в сыворотке крови у больных с ГНА и ожирением и у больных группы сравнения. Было рассчитано APC у больных обеих групп (табл. 14).

Таблица 14 — Показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Альдостерон, пг/мл	76,5 (51,2–112,8)	49,1 (22,4–60,1)	0,048
Ренин, пг/мл	3,8 (1,6–10,9)	6,9 (3,4–34,4)	0,01

Продолжение таблицы 14

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Альдостерон-рениновое соотношение (АРС)	15,0 (4,2–21,5)	5,7 (0,9–22,9)	0,17

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения был повышен уровень альдостерона в сыворотке крови. Уровень ренина в сыворотке крови был ниже у больных с ГНА и ожирением, чем ренин сыворотки у больных группы сравнения. АРС у больных с ГНА и ожирением не отличалось от АРС больных группы сравнения (табл. 14).

3.1.4 Определение кортикостероидов в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Всем больным с ГНА и ожирением и больным группы сравнения определяли уровни кортикостероидов в сыворотке крови методом ВЭЖХ (табл. 15).

Таблица 15 — Уровни кортикостероидов в крови, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Название	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Кортизол (F)	65,1 (50,6–85,7)	74,1 (65,4–86,2)	0,14
Кортизон (E)	15,0 (11,9–17,4)	15,9 (13,9–21,4)	0,3

Продолжение таблицы 15

Название	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Кортикостерон (B)	2,1 (1,1–3,7)	1,0 (0,5–1,9)	0,016
18-гидроксикортикостерон (18-ОН-B)	1,0 (0,5–3,1)	0,8 (0,5–2,3)	0,9
11-дегидроксикортикостерон (A)	0,6 (0,5–1,8)	3,0 (1,2–5,6)	0,0014
11-дезоксикортикостерон (DOC)	0,5 (0,3–0,5)	0,5 (0,3–1,4)	0,79
11-дезоксикортизол (S)	0,5 (0,5–2,0)	0,4 (0,3–0,8)	0,02

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения наблюдался пониженный уровень A в сыворотке крови. Уровни B и S в сыворотке крови были повышены у больных с ГНА и ожирением по сравнению с соответствующими показателями больных группы сравнения (табл. 15).

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения соотношение B / A было повышено, а соотношение F / E не отличалось в обследованных группах (табл. 16).

Таблица 16 — Соотношения кортикостероидов в сыворотке крови у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Название	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Соотношение F / E	4,76 (3,67–6,10)	4,39 (3,66–5,29)	0,59
Соотношение B / A	1,4 (0,8–3,5)	0,4 (0,3–0,7)	0,02

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

3.1.5 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой, полученной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

У 33 больных с ГНА и ожирением и у 30 больных ожирением группы сравнения была проанализирована суточная экскреция кортикостероидов с мочой, полученная методом ВЭЖХ (табл. 17).

Таблица 17 — Экскреция кортикостероидов с суточной мочой, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) мкг/24 ч		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Свободный кортизол (UFF)	27,4 (13,3–33,2)	26,3 (17,2–30,6)	0,09
Свободный кортизон (UFE)	49,8 (28,2–64,3)	71,8 (47,6–84,7)	0,005
6β-гидроксикортизол (6β-OHF)	129 (63–223)	101 (53–139)	0,54
18-гидроксикортикостерон (U-18-OH-B)	25,9 (18,1–39,8)	22,7 (12,3–35,5)	0,21

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения была понижена экскреция UFE с мочой, а экскреция UFF не отличалась от UFF больных ожирением (табл. 17). У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения были повышены соотношения 6β-OHF / UFF и UFF / UFE (табл. 18).

Таблица 18 — Соотношения экскреции кортикостероидов с суточной мочой у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Соотношение UFF / UFE	0,55 (0,42–0,59)	0,40 (0,28–0,41)	0,048
Соотношение 6 β -OHF / UFF	6,4 (4,0–9,3)	4,3 (2,1–5,7)	0,02

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

3.1.6 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии

У всех больных с ГНА и ожирением и у больных группы сравнения была исследована суточная экскреция стероидов с мочой методом ГХ-МС (табл. 19).

Таблица 19 — Экскреция стероидов с суточной мочой, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных ожирением

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 час		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Андрогены			
Андростерон (An)	482 (261–1100)	747 (363–1448)	0,17
Этиохоланолон (Et)	505 (197–847)	497 (253–755)	0,95
Андростендиол-17β (dA2-17β)	77 (51–142)	88 (42–190)	0,95
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	143 (53–229)	139 (37–208)	0,71
16-OH-DHEA	202 (82–405)	231 (128–564)	0,61
11-охо-Et	171 (76–414)	148 (96–220)	0,35
11-OH-An	500 (316–750)	856 (553–1170)	0,013
5β-Андростан-3α,11α,17β-триол (A3-3α,11α,17β)	154 (94–256)	121 (65–216)	0,37

Продолжение таблицы 19

Названия стероидов	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 час		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
11-ОН-Et	204 (78–364)	216 (84–432)	0,82
Андростентриол (dA3)	152 (54–489)	204 (105–347)	0,24
<i>Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-прогестерона</i>			
17-ОН-прегнанолон (17P)	94 (46–209)	202 (117–263)	0,26
Прегнандиол (P2)	324 (193–579)	621 (485–1044)	0,96
Прегнантриол (P3)	510 (283–803)	711 (510–1167)	0,82
11-оксо-прегнандиол (11-охо-P2)	43 (32–76)	72 (39–102)	0,41
11-оксо-прегнантриол (11-охо-P3)	48 (36–159)	50 (28–63)	0,52
Прегнендиол (dP2)	378 (206–659)	552 (284–806)	0,98
5-Прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триол (3 α ,16, 20-dP3)	102 (46–208)	191 (128–279)	0,95
5-Прегнен-3 α ,17,20-триол (3 α -dP3)	150 (92–267)	334 (178–583)	0,65
<i>Метаболиты глюкокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	84 (50–139)	71 (47–102)	0,42
Тетрагидрокортизон (THE)	1860 (1455–2536)	1897 (1094–2619)	0,81
Тетрагидрокортизол (THF)	787 (582–1002)	731 (571–1125)	0,86
алло-Тетрагидрокортизол (allo-THF)	476 (321–755)	980 (503–1647)	0,003
α -Кортолон (α -cortolone)	426 (339–546)	487 (340–677)	0,7
β -Кортол (β -cortol)	70 (48–89)	63 (25–143)	0,62
β -Кортолон (β -cortolone)	306 (195–390)	314 (169–485)	0,69
<i>Метаболиты минералокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон (THDOC)	73,5 (35,0–99,0)	129,0 (62,5–234,0)	0,75
Тетрагидрокортикостерон (THB)	100 (53–207)	87 (56–188)	0,82
алло-Тетрагидрокортикостерон (allo-THB)	135 (97–217)	300 (178–440)	0,009
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (THA) мкг/24 ч	40 (29–69)	125 (65–203)	0,0006
Прегнан-3,11,20,21-тетрол (HNB)	70,5 (35–151)	79 (50–186)	0,66

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными группы сравнения была снижена суточная экскреция 11 β -ОН-Ап с мочой. Экскреция остальных андрогенов у больных с ГНА и ожирением не отличалась от соответствующих показателей больных группы сравнения (табл. 19).

У больных с ГНА ожирением суточная экскреция метаболитов прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-П с мочой не отличалась от соответствующих показателей больных группы сравнения (табл. 19).

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными ожирением была понижена суточная экскреция ТНА и алло-тетрагидропроиводных кортизола и кортикостерона с мочой. Экскреция остальных исследуемых метаболитов глюкокортикоидов с суточной мочой у больных с ГНА и ожирением не отличалась от соответствующих показателей больных группы сравнения (табл. 19).

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с больными ожирением группы сравнения были выявлены повышенное соотношение ТНВ / ТНА и сниженные соотношения allo –ТНФ / ТНФ, allo-ТНВ / ТНВ и An / Et (табл. 20).

Таблица 20 — Соотношения экскреции метаболитов стероидов, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) и ожирением и у больных с ожирением

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА и ожирением (n=33)	Больные ожирением (n=30)	
Соотношение ТНВ/ТНА	2,8 (1,2–4,3)	0,9 (0,6–2,5)	0,01
Соотношение allo-ТНВ / ТНВ	1,7 (0,8–2,3)	2,7 (1,0–4,3)	0,01
Соотношение allo -ТНФ/ТНФ	0,9 (0,5–1,1)	1,2 (0,9–1,6)	0,006
Соотношение An/Et	1,0 (0,6–1,4)	1,4 (1,1–2,2)	0,03

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА и ожирением с показателями больных ожирением

3.2 Клиническая характеристика больных с гормонально-неактивными аденомами без ожирения

В исследование было включено 37 больных с ГНА без ожирения. Группу сравнения представляли 36 здоровых лиц. Половые и возрастные характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Гендерные и возрастные характеристики у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Название	Количество	Пол М : Ж (%)	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	
			Возраст (лет)	ИМТ (кг/м ²)
Больные с ГНА без ожирения	37	16:21 43,2%:56,8%	56 (45–63)	26,8 (26,0–27,8)
Здоровые лица	36	14:22 38,9%:61,1%	28 (24–33)	23,5 (23,0–25,0)

В большинстве случаев у больных с ГНА без ожирения образования надпочечников были выявлены за 1–2 года до включения в группу исследования (табл. 22).

Таблица 22 — Сроки выявления образований надпочечников визуализирующими методами диагностики у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения

Сроки выявления образований надпочечников	Больные с ГНА без ожирения (n=37)
От 6 месяцев до 1 года до включения в исследование	17 (45,9%)
Более 1 года, но менее 2 лет до включения в исследование	13 (35,1%)

Продолжение таблицы 22

Сроки выявления образований надпочечников	Больные с ГНА без ожирения (n=37)
Более 2 лет, но менее 3 лет до включения в исследование	4
Более 3 лет, но менее 4 лет до включения в исследование	3

У 7 больных с ГНА без ожирения были обнаружены двухсторонние образования надпочечников. У 17 (45,9%) больных с ГНА без ожирения образования наблюдались справа, у 13 (35,1%) больных с ГНА без ожирения опухоли были в левом надпочечнике. При сравнении частоты обнаружения опухолей в левом или правом надпочечниках статистически достоверных различий не было получено ($\chi^2=0,049$; $p=0,82$).

Размер опухолей надпочечников у больных с ГНА без ожирения составлял 2,7 (1,8–3,3) см. Медиана и межквартильный интервал НП у больных с ГНА без ожирения при проведении КТ органов брюшной полости были 10 (5–20) НУ.

У всех больных с ГНА опухоли надпочечников были обнаружены случайно, т.е. больные не предъявляли жалоб, характерных для заболеваний надпочечников.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего у больных с ГНА и ожирением были АД, ИБС, СД2 и дислипидемия (табл. 23).

Таблица 23 — Сопутствующие заболевания у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения

Сопутствующие заболевания	Больные с ГНА без ожирения (n=37) %
ИБС	10 (27%)
Сахарный диабет 2-го типа	13 (35,1%)
Дислипидемия	11 (29,7%)
Ожирение	0
Артериальная гипертензия	25 (67,6%)
Аритмии сердца	3
Ишемия головного мозга	1
Инфаркт миокарда	1

8 (72,7%) больных с ГНА, дислипидемией и без ожирения принимали гиполипидемическую терапию в виде статинов с достижением целевых значений общего холестерина в сыворотке крови. У 3 больных с ГНА, дислипидемией и без ожирения уровни общего холестерина в сыворотке крови были выше целевых значений.

У 25 (67,6%) больных с ГНА без ожирения встречалась АГ. У большинства больных с ГНА наблюдалась АГ II и III степени тяжести (табл. 24).

Таблица 24 — Распределение пациентов с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии

Степень тяжести артериальной гипертензии	Больные с ГНА, АГ без ожирения (n=25)
I	8
II	12 (48%)
III	5

У больных с ГНА, АГ и без ожирения цифры АД были в пределах целевых значений (табл. 25).

Таблица 25 — Значения артериального давления у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА), артериальной гипертензией без ожирения

Степень тяжести артериальной гипертензии	Больные с ГНА, АГ без ожирения (n=25)	
	САД Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)	ДАД Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст.)
I	125 (120–130)	80 (70–85)
II	130 (120–130)	80 (80–90)
III	140 (135–140)	90 (81–10)

Всем больным было проведено ЭКГ исследование. По данным ЭКГ исследования, у больных с ГНА без ожирения, наблюдалась гипертрофия левого желудочка (табл. 26).

Таблица 26 — Результаты электрокардиографического исследования у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения

ЭКГ исследование	Больные с ГНА без ожирения (n=37)
Гипертрофия левого желудочка	26 (70,3%)
Гипертрофия левого предсердия	11(29,8%)
Инверсия зубца Т	8
Наличие Q-зубца	1
Деформация QRS-	1
Изменение длительности RR интервала	2

3.2.1 Результаты гормонального обследования

У 37 больных с ГНА без ожирения была исключена гиперпродукция кортизола (табл. 27).

Таблица 27 — Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
АКТГ в 9-00 час, пг/мл	11,2 (6,9–16,3)	25,0 (16,0–39,0)	0,0016
Кортизол в 9-00 ч, нмоль/л	387 (340–458)	384 (331–432)	0,53
Кортизол в 21-00 ч, нмоль/л	110 (82–207)	135 (116–165)	0,42
Кв/Ку x 100, %	25,6 (20,2–53,5)	36,2 (29,6–45,6)	0,42
Кортизол на пробе с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	32,9 (25,1–44,2)	23,3 (19,8–32,1)	0,14
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	11,5 (7,1–15,7)	6,2 (4,5–8,1)	0,001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

У больных с ГНА и без ожирения по сравнению со здоровыми лицами был пониженный уровень АКТГ плазмы. Уровень СКС был повышен у больных ГНА без ожирения по сравнению с уровнем СКС здоровых лиц (табл. 27).

АРС у больных с ГНА без ожирения было повышено по сравнению с АРС здоровых лиц, но находилось в пределах референсных значений. Ренин в сыворотке крови у больных с ГНА без ожирения был понижен в отличие от ренина сыворотки крови здоровых лиц (табл. 28).

Таблица 28 — Показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Показатель	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)		р
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Альдостерон, пг/мл	70,0 (54,3–105,0)	65 (48–85)	0,53
Ренин, пг/мл	3,46 (1,45–5,95)	10,1 (6,95–15,5)	0,01
АРС	18,40 (8,66–46,30)	5,07 (3,33–12,70)	0,0004

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

3.2.2 Определение кортикостероидов в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Определялись уровни кортикостероидов в сыворотке крови у больных с ГНА без ожирения и у здоровых лиц (табл. 29).

Таблица 29 — Уровни кортикостероидов в сыворотке крови, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Название	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Кортизол (F)	76,7 (52,6–84,8)	82,1 (66,0–96,0)	0,38
Кортизон (E)	15,2 (14,1–18,8)	17,8 (15,5–20,5)	0,07
Кортикостерон (B)	2,0 (1,4–3,3)	2,0 (2,0–2,8)	0,52
18-гидроксикортикостерон (18-ОН-В)	1,8 (0,9–3,4)	0,9 (0,5–1,1)	0,015
11-дегидроксикортикостерон (A)	1,3 (0,5–2,6)	1,65 (1,4–2,2)	0,36
11-дезоксикортикостерон (DOC)	0,5 (0,5–1,1)	1,5 (1,1–2,1)	0,006
11-дезоксикортизол (S)	0,5 (0,5–1,0)	1,0 (0,5–1,9)	0,18

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

Уровень DOC в сыворотке крови был понижен у больных ГНА без ожирения по сравнению с уровнем DOC сыворотки крови здоровых лиц. Уровень 18-ОН-В в сыворотке крови был повышен у больных с ГНА без ожирения по сравнению с уровнем 18-ОН-В сыворотки крови здоровых лиц (табл. 29).

Не было выявлено отличий в соотношениях F / E и B / A у больных с ГНА без ожирения и у здоровых лиц (табл. 30).

Таблица 30 — Соотношения кортикостероидов в сыворотке крови у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения

Название	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА без ожирения n=37	Здоровые лица n=36	
Соотношение F / E	4,8 (3,9–6,0)	4,4 (3,6–5,4)	0,43
Соотношение B / A	1,4 (0,71–3,5)	1,33 (0,90–1,75)	0,65

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

3.2.3 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Была исследована суточная экскреция кортикостероидов с мочой методом ВЭЖХ у больных с ГНА без ожирения и у здоровых лиц (табл. 31).

Таблица 31 — Экскреция кортикостероидов с суточной мочой, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24час		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Свободный кортизол (UFF)	17,2 (12,1–27,5)	20,1 (13,5–24,1)	0,85
Свободный кортизон (UFE)	48,9 (28,1–72,9)	53,6 (37,8–66,1)	0,77
6β-гидроксикортизол (6β-OHF)	129 (42–460)	108 (51–185)	0,35
18-гидроксикортикостерон (U-18-OH-B)	14,1 (11,3–23,2)	15,0 (12,0–25,7)	0,67

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

Суточная экскреция кортикостероидов с мочой не отличалась у больных с ГНА без ожирения от показателей здоровых лиц (табл. 31). Соотношения UFF / UFE и 6β-OHF / UFF также не отличались в группе больных с ГНА без ожирения от соответствующих показателей здоровых лиц (табл. 32).

Таблица 32 — Соотношения экскреции свободных кортикостероидов у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Соотношение UFF / UFE	0,45 (0,31–0,63)	0,38 (0,32–0,46)	0,26

Продолжение таблицы 32

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Соотношение 6 β -OHF / UFF	6,20 (3,60–9,50)	5,45 (3,03–8,76)	0,63

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

3.2.4 Определение экскреции стероидов с суточной мочой, полученной методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Всем больным с ГНА без ожирения и у здоровых лиц определяли суточную экскрецию стероидов с мочой методом ГХ-МС (табл. 33).

Таблица 33 — Экскреция стероидов с суточной мочой, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 час		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Андрогены			
Андростерон (An)	745 (466–1157)	801 (486–1162)	0,75
Этиохоланолон (Et)	681 (342–1241)	573 (292–839)	0,42
Андростендиол-17β (dA2-17β)	93 (63–348)	97 (45–108)	0,31
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	213 (86–250)	206 (89–296)	0,84
16-ОН-DHEA	285 (86–568)	266 (169–426)	0,68
11-оксоэтиохоланолон (11-охо-Et)	201 (139–414)	153 (135–244)	0,36
11β-ОН-андростерон (11β-ОН-An)	630 (413–915)	359 (306–533)	0,03
5β-Андростан-3α,11α,17β-триол (A3)	123 (94–219)	142 (54–189)	0,27
11β-ОН-этиохоланолон (11β-ОН-Et)	248 (152–630)	238 (181–277)	0,44
Андростентриол (dA3)	172 (104–489)	187 (136–496)	0,57

Продолжение таблицы 33

Названия стероидов	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 час		р
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
<i>Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-прогестерона</i>			
17-ОН-прегнанолон (17P)	162 (78–261)	88 (35–200)	0,14
Прегнандиол (P2)	800 (360–1106)	390 (225–619)	0,69
Прегнантриол (P3)	818 (536–1093)	415 (350–478)	0,0004
11-оксо-прегнандиол (11-охо-P2)	59 (40–83)	48 (29–83)	0,92
11-оксо-прегнантриол (11-охо-P3)	62 (31–101)	16 (12–19)	0,0007
Прегнендиол (dP2)	578 (332–1091)	357 (221–562)	0,01
5-Прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триол (3 α ,16, 20-dP3)	189 (89–231)	123 (109–158)	0,02
5-Прегнен-3 α ,17,20-триол (3 α -dP3)	288 (160–376)	206 (110–283)	0,11
<i>Метаболиты глюкокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	124 (51–178)	58 (12–101)	0,008
Тетрагидрокортизон (THE)	1768 (1383–2610)	1330 (1140–1721)	0,059
Тетрагидрокортизол (THF)	740 (507–1040)	538 (361–644)	0,012
алло-Тетрагидрокортизол (allo-THF)	662 (411–1096)	351 (265–738)	0,0056
α -Кортолон (α -cortolone)	449 (341–617)	253 (197–381)	0,0036
β -Кортолон (β -cortolone)	297 (204–404)	155 (115–218)	0,0019
α -Кортол+ β -кортол	63 (40–130)	35 (25–66)	0,054
<i>Метаболиты минералокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортикостерон (THDOC)	58 (19–120)	58,5 (46,5–66,5)	0,89
Тетрагидрокортикостерон (THB)	139 (88–236)	59 (39–83)	0,001
алло-Тетрагидрокортикостерон (allo-THB)	169 (105–243)	55 (30–111)	0,009
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (THA)	44,5 (31,5–76,0)	63,0 (40,0–100,0)	0,1
Прегнан-3,11,20,21-тетрол (HNB)	143 (82–328)	98 (65–254)	0,44

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

У больных с ГНА без ожирения по сравнению со здоровыми лицами была повышена суточная экскреция 11 β -ОН-Ап. Суточная экскреция других исследуемых метаболитов андрогенов с мочой у больных с ГНА без ожирения не отличалась от соответствующих показателей здоровых лиц, но наблюдалась тенденция к снижению суточной экскреции метаболитов андрогенов с мочой у больных с ГНА без ожирения по сравнению со здоровыми лицами (табл. 33).

В отличие от здоровых лиц у больных с ГНА без ожирения была повышена суточная экскреция P3, 11-охо-P3, dP2 и 3 α ,16, 20-dP3 с мочой (табл. 33).

У больных с ГНА без ожирения по сравнению со здоровыми лицами была повышена суточная экскреция THS, метаболитов кортизола, (THF, allo-THF), кортикостерона (THB, allo-THB) и кортизолонов (табл. 33).

У больных с ГНА и без ожирения по сравнению со здоровыми лицами были повышены соотношения THB / THA, THF / THE и понижено соотношение (THE+THF+allo-THF) / 11-охо-РЗ (табл. 34).

Таблица 34 — Соотношения экскреции метаболитов стероидов, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гормонально-неактивными аденомами (ГНА) без ожирения и у здоровых лиц

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с ГНА без ожирения (n=37)	Здоровые лица (n=36)	
Соотношение THB / THA	2,0 (1,30–4,50)	0,96 (0,70–1,20)	0,0004
Соотношение THF / THE	0,45 (0,33–0,54)	0,35 (0,33–0,40)	0,04
Соотношение (THE+THF+allo-THF) / PЗ	6,35 (3,69–8,99)	6,04 (3,96–7,36)	0,89
Соотношение (THE+THF+allo-THF) / 11-охо-РЗ	94 (56–128)-	158 (123–218)	0,02
Соотношение allo-THB / THB	1,60 (0,70–2,19)	1,03 (0,69–1,74)	0,36
Соотношение allo –THF / THF	0,86 (0,49–1,11)	0,83 (0,52–1,23)	0,84
Соотношение An / Et	1,18 (0,87–1,43)	1,30 (0,87–1,39)	0,28
Соотношение 11β-ОН-An / 11β-ОН-Et	2,53(1,40–3,95)	1,54 (1,30– 2,41)	0,21

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с ГНА без ожирения с показателями здоровых лиц

Повышение уровня 18-ОН-В в сыворотке крови, снижение уровня ренина сыворотки крови и повышенная экскреция allo-THB, THB в суточной моче у больных с ГНА без ожирения может свидетельствовать о повышении минералокортикоидной функции коры надпочечников у этих больных. У таких больных невозможно исключить в дальнейшем развитие ПГА, что требует более тщательного их наблюдения с оценкой минералокортикоидной функции.

3.3 Больные с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона

Материалом исследования послужили 25 больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПТД1. Группа сравнения состояла из 27 больных с ожирением, но без образований надпочечников и 16 здоровых лиц. Группа сравнения была сопоставима по полу и по ИМТ с группой пациентов с образованиями надпочечников (табл. 35). В исследование также были включены 36 здоровых лиц (табл. 35).

Таблица 35 — Гендерные и возрастные характеристики у больных с образованиями надпочечников группы сравнения и здоровых лиц

Название	Количество	Пол М:Ж (%)	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	
			Возраст лет	ИМТ (кг/м ²)
Больные с образованиями надпочечников	25	9:16 30%:70%	60 (55–65)	32 (26–33)
Группа сравнения	43	14:29 32,6%: 67,4%	35 (29–48)	30 (27–31)
Здоровые лица	36	14:22 38,9%:61,1%	28 (24–33)	24 (23–25)

Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников, полученные методом ИХЛА у 25 больных с ИН представлены в таблицах 36–37.

Таблица 36 — Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и группы сравнения

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
АКТГ в 9-00 ч, пг/мл	7,5 (5,7–12,9)	23,7 (15,8–38,0)	0,0001
Кортизол в 9-00 ч (Ку), нмоль/л	430 (364–526)	390 (348–443)	0,16
Кортизол в 21-00 ч (Кв), нмоль/л	226 (199–400)	153 (125–178)	0,0001
Кв/Ку*100, %	62,4 (46,4–81,7)	37,1 (29,4–45,9)	0,0002
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	134 (92–193)	43 (32–47)	0,002
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	14,4 (13,2–22,7)	6,8 (4,8–8,8)	0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями пациентов группы сравнения

Таблица 37 — Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
АКТГ в 9 -00 ч., пг/мл	7,5 (5,7–12,9)	25 (16–39)	0,0024
Кортизол в 9-00 ч. (Ку), нмоль/л	430 (364–526)	384 (331–432)	0,22
Кортизол в 21 -00 ч (Кв), нмоль/л	226 (199–400)	135 (116–165)	<0,0001
Кв/Ку*100, %	62,4 (46,4–81,7)	37,5 (29,6–45,9)	0,0002
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	134 (92–193)	23,3 (19,8–32)	0,007
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	14,4 (13,2–22,7)	6,2 (4,5–8,1)	<0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

У больных с ИН как в сравнении с группой сравнения, так и со здоровыми лицами, был пониженный уровень АКТГ плазмы. Уровни Кв, Кв / Ку, кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 и СКС были выше у больных с образованиями надпочечников, чем у группы сравнения и у здоровых лиц (табл. 36–37). На основании пониженного уровня АКТГ плазмы, повышенного уровня кортизола в сыворотке крови в 21-00 ч., отсутствия подавления уровня кортизола после ПДТ1 (более 50 нмоль/л) и повышенного уровня СКС (более 11 нмоль/л) у больных с образованиями надпочечников невозможно было исключить гиперпродукцию кортизола опухолью надпочечников (табл. 36–37).

У больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1, у группы сравнения и у здоровых лиц определялись уровни альдостерона и ренина в сыворотке крови с расчетом АРС (табл. 38–39).

Таблица 38 — Показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и группы сравнения

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Альдостерон, пг/мл	56,5 (45,9–96,5)	70 (45–101)	0,67
Ренин, пг/мл	3,8 (2,0–10,7)	10,1 (6,0–17,0)	0,016
АРС	21,5 (6,3–25,2)	5,7 (0,9–22,9)	0,27

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Не было выявлено отличий в уровнях альдостерона сыворотки крови у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ, группы сравнения и здоровых лиц (табл. 38–39). Уровень ренина в сыворотке крови у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 был понижен по сравнению с уровнем ренина сыворотки группы сравнения и здоровых лиц (табл. 38–39). АРС

у больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 не отличалось от АРС группы сравнения, и было выше в сравнении с АРС здоровых лиц (табл. 38–39).

Таблица 39 — Показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		P
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Альдостерон, пг/мл	56,5 (45,9–96,5)	62 (45–99)	0,12
Ренин, пг/мл	3,8 (2,0–10,7)	10,1 (7,1–16,1)	002
АРС	21,5 (6,3–25,2)	4,7 (3,3–12,7)	0,01

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

У пациентов с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в большинстве случаев опухоль была выявлена за 1–1,5 года до включения в группу исследования (табл. 40).

Таблица 40 — Сроки выявления образований надпочечников визуализирующими методами диагностики у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном

Сроки выявления образований надпочечников	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)
От 6 месяцев до 1 года до включения в исследование	12 (48%)
Более 1 года, но менее 2 лет до включения в исследование	10 (40%)
Более 2 лет, но менее 3 лет до включения в исследование	1

Продолжение таблицы 40

Сроки выявления образований надпочечников	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)
Более 3 лет, но менее 4 лет до включения в исследование	2

У 13 (52%) больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 образование наблюдалось справа, у 7 (28%) больных опухоль были в левом надпочечнике. У 5 больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 были двухсторонние образования. При сравнении частоты обнаружения опухоли в левом или правом надпочечниках статистически достоверных различий не было получено ($\chi^2=0,31$; $p=0,58$).

Размер опухолей надпочечников у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 составлял 3,20 (2,25–4,20) см. НП образований надпочечников при проведении КТ органов брюшной полости была 13 (8–27) НУ.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 наблюдались АГ, СД2, дислипидемия и ожирение (табл. 41). В группе сравнения чаще встречалась АГ (табл. 41).

Таблица 41 — Сопутствующие заболевания у больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазоном и у группы сравнения

Сопутствующие заболевания	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25) %	Группа сравнения (n=43) %
ИБС	11 (44%)	3
Сахарный диабет 2-го типа	12 (48%)	7
Дислипидемия	18 (72%)	9
Ожирение	20 (80%)	23 (53,5%)
Артериальная гипертензия	22 (88%)	10
Аритмии сердца	3	4
Ишемия головного мозга	1	0
Инфаркт миокарда	3	2

13 (72,2%) больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 и дислипидемией принимали статины. Целевые значения общего холестерина у данных больных были в пределах целевых значений.

Не отличались у мужчин ожирением сравниваемых групп ОТ, ОБ и ОТ/ОБ (табл. 42). В исследуемых группах развитие ожирения наблюдалось после достижения 18 лет.

Таблица 42 — Показатели окружности талии, окружности бедер и их соотношений у мужчин с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у мужчин группы сравнения

Параметры	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Мужчины ожирением с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=6)	Мужчины ожирением группы сравнения (n=7)	
Окружность талии (ОТ) (см)	99 (98–99)	98 (97–99)	0,21
Окружность бедер (ОБ) (см)	92,0 (90,0–92,0)	92,0 (91,0–92,0)	0,95
Соотношение ОТ/ОБ	1,09 (1,07–1,10)	1,07 (1,05–1,09)	0,33

ОТ, ОБ и ОБ/ОТ у женщин ожирением с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 были сопоставимы с соответствующими показателями женщин ожирением группы сравнения (табл. 43).

Следует также отметить, что у 88% пациентов с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 встречалась АГ. У большинства больных с неполным подавлением уровня кортизола наблюдалась АГ II степени тяжести (табл. 44). В группе сравнения чаще встречалась АГ I и II степени тяжести.

Таблица 43 — Показатели окружности талии, окружности бедер и их соотношений у женщин ожирением с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у женщин ожирением группы сравнения

Параметры	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Женщины ожирением с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=14)	Женщины ожирением группы сравнения (n=16)	
Окружность талии (ОТ) (см)	92 (89 – 93)	92 (90 – 93)	0,43
Окружность бедер (ОБ) (см)	106 (104 – 107)	108 (106 – 108)	0,13
Соотношение ОТ/ОБ	0,88 (0,85 – 0,89)	0,85 (0,84 – 0,87)	0,15

Таблица 44 — Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии

Степень тяжести артериальной гипертензии	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 и АГ (n=22)	Пациенты с АГ группы сравнения (n=23)
I	5	12
II	10	9
III	7	2

Были проанализированы значения АД у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 и АГ у больных АГ группы сравнения (табл. 45).

У 6 (12%) пациентов с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 на момент госпитализации цифры АД оставались повышенными. У остальных больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 и АГ целевые уровни АД были достигнуты приемом гипотензивных препаратов.

Таблица 45 — Значения артериального давления у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у пациентов с АГ группы сравнения

Степень тяжести артериальной гипертензии	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=22)		Пациенты с АГ группы сравнения (n=23)	
	САД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст)	ДАД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст)	САД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст)	ДАД Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅) (мм.рт.ст)
I	130 (120–140)	85 (80–90)	115 (105–125)	70 (70–75)
II	140 (135–145)	90 (80–90)	125 (130–140)	70 (70–75)
III	145 (140–150)	90 (75–90)	135 (131–139)	80 (80–88)

Всем больным было проведено ЭКГ исследование. По данным ЭКГ исследования у большинства больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 и у группы сравнения была выявлена гипертрофия левого желудочка (табл. 46).

Таблица 46 — Результаты электрокардиографического исследования у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у группы сравнения

ЭКГ исследование	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)
Гипертрофия левого желудочка	23 (65,7%)	25 (58,1%)
Гипертрофия левого предсердия	12 (48)	7
Инверсия зубца Т	10 (40%)	2
Наличие Q-зубца	2	2
Деформация QRS-	1	1
Изменение длительности RR интервала	2	4

3.3.1 Определение кортикостероидов в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Определялись кортикостероиды в сыворотке крови у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1, у группы сравнения и у здоровых лиц (табл. 47–48).

Таблица 47 — Уровни кортикостероидов в сыворотке крови, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у группы сравнения

Название	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Кортизол (F)	107 (95–127)	84 (71–96)	0,002
Кортизон (E)	15,8 (11,6–17,9)	17,4 (15,5–20,8)	0,029
Кортикостерон (B)	3,9 (1,8–9,8)	2,0 (1,7–2,2)	0,003
18-гидрокортикостерон (18-ОН-В)	1,90 (0,55–2,20)	0,80 (0,50–1,10)	0,01
11-дегидрокортикостерон (А)	1,7 (0,5–2,3)	1,5 (1,3–1,9)	0,84
11-дезоксикортикостерон (DOC)	0,5 (0,5–3,1)	1,2 (0,5–1,5)	0,76
11-дезоксикортизол (S)	1,3 (0,5–3,3)	1,1 (0,4–1,9)	0,1

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Уровни F, B и 18-ОН-В в сыворотке крови были повышены у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от F, B и 18-ОН-В группы сравнения и здоровых лиц. У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 уровень E в сыворотке крови был понижен в отличие от группы сравнения, а уровень S в сыворотке крови был повышен по сравнению с уровнем S здоровых лиц (таблица 47–48).

Таблица 48 — Уровни кортикостероидов в сыворотке крови, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Название	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), нг/мл		р
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Кортизол (F)	107,0 (94,5–127,0)	82,1 (66,0–96,0)	0,006
Кортизон (E)	15,8 (11,6–17,9)	17,8 (15,5–20,5)	0,05
Кортикостерон (B)	3,9 (1,8–9,8)	2,0 (2,0–2,8)	0,03
18-гидрокортикостерон (18-ОН-B)	1,9 (0,6–2,2)	0,9 (0,5–1,1)	0,01
11-дегидрокортикостерон (A)	1,7 (0,5–2,3)	1,65 (1,4–2,2)	0,28
11-дезоксикортикостерон (DOC)	0,5 (0,5–3,1)	1,5 (1,1–2,1)	0,42
11-дезоксикортизол (S)	1,3 (0,5–3,3)	1,0 (0,5–1,9)	0,04

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых пациентов

Уровни F, B и 18-ОН-B в сыворотке крови были повышены у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от F, B и 18-ОН-B группы сравнения и здоровых лиц. У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 уровень E в сыворотке крови был понижен в отличие от группы сравнения, а уровень S в сыворотке крови был повышен по сравнению с уровнем S здоровых лиц (таблица 47–48).

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц были повышены соотношения F / E и B / A (табл. 49 – 50).

Таблица 49 — Соотношения кортикостероидов в сыворотке крови у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у группы сравнения

Название	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Соотношение F / E	7,1 (5,2–8,8)	4,5 (3,9–5,4)	0,0001
Соотношение B / A	4,9 (1,8–6,3)	1,3 (0,9–1,4)	0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Таблица 50 — Соотношения кортикостероидов в сыворотке крови у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Соотношение F / E	7,1 (5,2–8,8)	4,3 (4,0–5,2)	0,0003
Соотношение B / A	4,9 (1,8–6,3)	1,3 (0,9–1,4)	<0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

3.3.2 Определение экскреции кортикостероидов с суточной мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Всем больным с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 определялась суточная экскреция кортикостероидов с мочой методом ВЭЖХ (табл. 51–52).

Таблица 51 — Экскреция кортикостероидов с суточной мочой, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и у группы сравнения

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Свободный кортизол (UFF)	44,9 (25,7–57,4)	20,8 (13,4–25,1)	0,0001
Свободный кортизон (UFE)	87,1 (78,2–110,3)	55 (44,4–69,4)	0,0001
6β-гидрокортизол мочи (6β-OHF)	136 (92–182)	110 (55–185)	0,37
18-гидрокортикостерон мочи (U18-OH-B)	33,9 (32,8–42,8)	14,1 (12,0–22,5)	0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Таблица 52 — Экскреция кортикостероидов с суточной мочой, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Свободный кортизол мочи (UFF)	44,9 (25,7–57,4)	20,1 (13,5–24,1)	<0,0001
Свободный кортизон мочи (UFE)	87,1 (78,2–110,3)	53,6 (37,8–66,1)	<0,0001
6β-гидрокортизол мочи (6β-OHF)	136 (92–182)	108 (51–185)	0,24
18-гидрокортикостерон мочи (U18-OHB)	33,9 (32,8–42,8)	15,0 (12,0–25,7)	<0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц была увеличена суточная экскреция UFF, UFE и U-18-OH-B с мочой (табл. 51–52).

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц было повышено соотношение UFF / UFE и понижено соотношение 6β -OHF / UFF (табл. 53–54).

Таблица 53 — Соотношения экскреции свободных кортикостероидов с суточной мочой у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и у группы сравнения

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Пациенты группы сравнения (n=43)	
Соотношение UFF / UFE	0,57 (0,33–0,74)	0,37 (0,32–0,42)	0,011
Соотношение 6β -OHF / UFF	3,4 (2,4–4,4)	5,5 (4,0–9,2)	0,0001

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Таблица 54 — Соотношения экскреции кортикостероидов с суточной мочой у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у здоровых лиц

Соотношения	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Соотношение UFF / UFE	0,57 (0,33–0,74)	0,38 (0,32–0,46)	0,008
Соотношение 6β -OHF / UFF	3,4 (2,4–4,4)	5,45 (3,03–8,76)	0,006

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

3.3.3 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии

У всех больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 у группы сравнения и здоровых лиц была исследована суточная экскреция стероидов с мочой методом ГХ-МС (табл. 55–56).

Таблица 55 — Экскреция стероидов с суточной мочой, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и у группы сравнения

Названия стероидов	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		р
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Андрогены			
Андростерон (An)	189 (116–288)	805 (496–1325)	0,0001
Этиохоланолон (Et)	163 (113–471)	652 (314–1171)	0,0001
Андростендиол-17 α (dA2-17 α)	30 (21–46)	53 (31–90)	0,1
Андростендиол-17 β (dA2-17 β)	41 (34–76)	97 (45–148)	0,048
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	44 (33–66)	207 (55–344)	0,002
16 α -ОН-DHEA	74 (37–121)	125 (108–203)	0,036
11-охо-Et	281 (174–381)	253 (203–366)	0,69
11-ОН-An	586 (332–1046)	455 (341–7 08)	0,25
5 β -Андростан-3 α ,11 α ,17 β -триол (A3)	117 (93–109)	179 (87–223)	0,54
11-ОН-Et	290 (154–446)	328 (136–572)	0,22
Андростентриол (dA3)	62 (45–232)	227 (175–502)	0,006
Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-прогестерона			
Прегнандиол (P2)	241 (181–561)	502 (317–815)	0,09
Прегнантриол (P3)	391 (256–622)	457 (373–598)	0,23
11-охо-P2	47 (35–95)	57 (26,5–94,5)	0,79
11-охо-P3	91 (32–113)	19 (14–37)	0,0001

Продолжение таблицы 55

Названия стероидов	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		р
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
Прегнендиол (dP2)	327 (141–487)	312 (217–682)	0,38
5-Прегнен-3 α ,16 α ,20 α -триол (3 α ,16, 20-dP3)	114 (100–138)	125 (89–177)	0,31
5-Прегнен-3 α ,17,20-триол (3 α -dP3)	115 (88–201)	218 (113–350)	0,0021
<i>Метаболиты глюкокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	135 (91–187)	61 (15–101)	0,01
Тетрагидрокортизон (TNE)	1631 (1377–2154)	1396 (1160–1902)	0,39
Тетрагидрокортизол (THF)	1102 (732–1438)	617 (416–714)	0,0001
алло-Тетрагидрокортизол (allo-THF)	686 (383–1018)	516 (316–892)	0,38
α -Кортолон (α -cortolone)	530 (392–634)	316 (225–529)	0,014
β -Кортолон (β -cortolone)	378 (228–530)	215 (149–304)	0,037
α -Кортол+ β -кортол	97 (53–199)	35 (25–66)	0,005
<i>Метаболиты минералокортикоидов</i>			
Тетрагидрокортикостерон (THB)	164 (82–312)	68 (42,5–122)	0,008
алло-Тетрагидрокортикостерон (allo-THB)	246 (137–521)	116 (50–220)	0,017
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (THA)	67 (25–224)	80 (47–118)	0,83

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группой сравнения

Таблица 56 — Экскреция стероидов с суточной мочой, полученная методом газовой хромато-массспектрометрии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и у здоровых лиц

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Андрогены			
Андростерон (An)	189 (116–288)	801 (486–1162)	<0,0001

Продолжение таблицы 56

Названия стероидов	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч		p
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
Этиохоланолон (Et)	163 (113–471)	573 (292–839)	0,005
Андростендиол-17β (dA2-17β)	41 (34–76)	97 (45–108)	0,092
Дегидроэпиандростерон (DHEA)ч	44 (33–66)	206 (89–296)	0,0003
16α-ОН-DHEA	74 (37–121)	266 (169–426)	0,037
11-охо-Et	281 (174–381)	153 (135–244)	0,32
11-ОН-An	586 (332–1046)	359 (306–533)	0,21
5β-Андростан-3α,11α,17β-триол (A3)	117 (93–109)	142 (54–189)	0,47
11-ОН-Et	290 (154–446)	238 (181–277)	0,25
Андростентриол (dA3)	62 (45–232)	187 (136–496)	0,01
<i>Метаболиты прогестерона, прегнана, прегненолона и 17-ОН-прогестерона</i>			
Прегнандиол (P2).	241 (181–561)	390 (225–619)	0,25
Прегнантриол (P3)	391 (256–622)	415 (350–478)	0,47
11-охо-P2	47 (35–95)	48 (29–83)	0,57
11-охо-P3	91 (32–113)	16 (12–19)	0,0001
Прегнендиол (dP2)	327 (141–487)	357 (221–562)	0,41
5-Прегнен-3α,16α,20α-триол (3α,16, 20-dP3)	114 (100–138)	123 (109–158)	0,68
5-Прегнен-3α,17,20-триол (3α-dP3)	115 (88–201)	206 (110–283)	0,05
<i>Метаболиты глюкокортикоидов</i>			
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	135 (91–187)	58 (12–101)	0,003
Тетрагидрокортизон (THE),	1631 (1377–2154)	1330 (1140–1721)	0,83
Тетрагидрокортизол (THF)	1102 (732–1438)	538 (361–644)	0,0006
алло-Тетрагидрокортизол (allo-THF)	686 (383–1018)	351 (265–738)	0,19
α-Кортолон (α-cortolone)	530 (392 – 634)	253 (197 – 381)	0,03
α-Кортол+β-кортол	97 (53–199)	35 (25–66)	0,005
β-Кортолон (β-cortolone)	378 (228–530)	155 (115–218)	0,03
<i>Метаболиты минералокортикоидов</i>			
Тетрагидрокортикостерон (THB)	164 (82–312)	59 (39–83)	0,002
алло-Тетрагидрокортикостерон (allo-THB)	246 (137–521)	55 (30–111)	0,004
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (THA)	67 (25–224)	63 (40–100)	0,79

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц была снижена экскреция метаболитов андрогенов (An, Et, DHEA, 16α-ОН-DHEA и dA3) с суточной мочой (табл. 55–56).

Экскреция dA2-17 β с суточной мочой была также понижена у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие dA2-17 β от здоровых лиц (табл. 56). Экскреция других метаболитов андрогенов с суточной мочой не отличалась в сравниваемых группах (табл. 55–56).

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых была выявлена повышенная экскреция 11-охо-РЗ с суточной мочой (табл. 55–56).

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 была увеличена суточная экскреция THS, THF, THB, allo-THB, α -cortolone, β -cortolone и кортолов с мочой по сравнению с соответствующими показателями группы сравнения и здоровых лиц (табл. 55–56). Экскреция других метаболитов кортикостероидов с суточной мочой у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 не отличалась от показателей группы сравнения и здоровых лиц (табл. 55–56).

У больных с неполным подавлением кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц были понижены соотношения allo-THF / THF и An / Et и повышены соотношения THB / THA, (THF+ allo-THF) / THE и THF / THE (табл. 57–58). Уменьшение соотношений экскреций allo-THF / THF и An / Et, возможно, обусловлено снижением активности фермента 5 α -редуктазы, который участвует в превращении кортизола в 5 β -THF и андростендиона в 5 β -Et. Повышение соотношений THB / THA, THF / THE и (THF+ allo-THF) / THE, полученные методом ГХ-МС, а также увеличение соотношений UFF / UFE, F / E и B / A, полученные методом ВЭЖХ, могут указывать на недостаточность 11 β -HSB2.

Таблица 57 — Соотношения экскреции метаболитов стероидов с суточной мочой, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазоном и у группы сравнения

Соотношения	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)		р
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Группа сравнения (n=43)	
THB / THA	2,4 (2,0–5,0)	0,9 (0,7–1,2)	0,0001
THF / THE	0,58 (0,48–0,90)	0,36 (0,33–0,45)	0,0002
(THF+ allo –THF) / THE	1,2 (0,8–1,6)	0,75 (0,61–0,94)	0,008
allo –THF / THF	0,72 (0,52–0,80)	0,95 (0,66–1,31)	0,008
An / Et	1,0 (0,7–1,3)	1,3 (1,1–1,7)	0,02

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями группы сравнения

Таблица 58 — Соотношения экскреции метаболитов стероидов, полученные методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с 1 мг дексаметазона и у здоровых лиц

Соотношения стероидов	Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅)		р
	Больные с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 (n=25)	Здоровые лица (n=36)	
THB / THA	2,4 (2,0–5,0)	0,96 (0,7–1,2)	0,0001
THF / THE	0,58 (0,48–0,90)	0,35 (0,33–0,40)	0,0002
(THF+allo-THF) / THE	1,2 (0,8–1,3)	0,7 (0,6–0,8)	0,008
allo-THF / THF	0,72 (0,52–0,80)	0,83 (0,52–1,23)	0,03
An / Et	1,0 (0,7–1,3)	1,3 (0,9–1,4)	0,019

Примечание: р – значение достоверности при сравнении показателей больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 с показателями здоровых лиц

Методом ВЭЖХ у больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 были повышены уровни глюкокортикоидов в сыворотке крови и суточная экскреция глюкокортикоидов с мочой, свидетельствующие об их гиперсекреции опухолью надпочечников. У данных больных отсутствовали клинически выраженные признаки гиперкортицизма.

У больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 наблюдалась повышенная экскреция THS, TNF, кортолонов и кортолов с суточной мочой, полученная методом ГХ-МС, что также свидетельствует об автономной секреции глюкокортикоидов опухолью надпочечников. Вследствие гиперпродукции кортизола и обратной отрицательной связи системы гипофиз-кора надпочечников у больных с неполным с подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от группы сравнения и здоровых лиц наблюдался пониженный уровень АКТГ плазмы. Методом ГХ-МС у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 была выявлена пониженная экскреция большинства метаболитов андрогенов с суточной мочой, что, возможно, обусловлено уменьшением стимулирующего влияния АКТГ на неопухолевую ткань надпочечников. С другой стороны, наблюдающаяся у больных с гиперпродукцией кортизола пониженная секреция надпочечниковых андрогенов может быть обусловлена снижением активности фермента 5α -редуктазы, участвовавшего в метаболизме андрогенов.

3.4 Оперативное лечение больных с образованием надпочечников

Было прооперировано 17 больных с автономной гиперсекрецией кортизола и 29 больных с образованиями надпочечников без признаков гормональной активности. Решение об оперативном лечении больных с автономной гиперсекрецией кортизола принималось консилиумом, в состав которого входили эндокринолог, хирург и врач лабораторной диагностики, индивидуально для каждого пациента. Учитывались жалобы, размеры опухоли и сопутствующие заболевания. Показаниями оперативного удаления опухоли надпочечников у больных с ГНА были размер образования более 4 см, наличие роста образований

более 0,5 см за период 6–12 месяцев в сочетании со значением НП образований надпочечников более 10 НУ при проведении КТ органов брюшной полости. 43 адреналэктомий было проведено лапараскопическим доступом и 3 адреналэктомии была выполнена открытым доступом. Диагноз «адренокортикальной опухоли надпочечника» основывался на 9 критериях световой микроскопии L.M. Weiss, оценивающихся по 1 баллу. Отсутствие баллов или сумма баллов менее 3-х ЗП подтверждали диагноз «адренокортикальной опухоли надпочечника», сумма более 3-х — диагноз «адренокортикального рака». В результате патоморфологического обследования послеоперационного материала 29 больных с образованиями надпочечников без признаков гормональной активности были выявлены: 4 больных с миелолипомой надпочечника, 2 — с гемангиомой надпочечника, 2 — с эндотелиальной псевдокистой, 2 — со шванной надпочечника и 15 — с адренокортикальной опухолью надпочечника. По данным патоморфологического обследования послеоперационного материала прооперированных больных с автономной гиперсекрецией кортизола, были выявлены: 3 больных с АКР и 14 больных с адренокортикальной опухолью надпочечников. Из 29 пациентов с адренокортикальными опухолью надпочечников (15 больных с ГНА и 14 больных с автономной секрецией кортизола) были сформированы 2 группы, куда вошли 10 больные с аденомой коркового слоя надпочечников с наличием ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss и 15 больных с аденомой надпочечника без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss. 4 больных с аденомой коры надпочечников без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss не были включены в данные группы. Среди 10 больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss 5 пациентов были с автономной секрецией кортизола и 5 больных с ГНА. В группу прооперированных больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss входили 7 больных с автономной секрецией и 8 больных с ГНА. Половые и возрастные характеристики обследованных групп представлены в таблице 59.

Таблица 59 — Гендерные и возрастные характеристики у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss

Название	Количество	Пол М:Ж (%)	Возраст Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) (лет)	ИМТ Me (Q ₂₅ –Q ₇₅) (кг/м ²)
Больные со злокачественным потенциалом 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss	10	5:5 50%:50%	55 (51–59)	28 (27–29)
Больные без злокачественного потенциала 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss	15	6:9 40%:60%	57,5 (55,5–63,5)	29 (28–31)

Размер опухолей прооперированных больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss составил 4,2 (2,3–5,1) см, а размер опухолей больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss был 4,0 (3,2–4,7) см. Размер образований надпочечников в обеих группах не отличался ($p=0,9$). НП образований надпочечников у больных без ЗП 1–3 балла была 20 (10–40) HU, а у больных с наличием ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss была 10,0 (3,5–25,3) HU. НП образований надпочечников не отличалась в сравниваемых группах ($p=0,3$).

У большинства больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss образование было выявлено за 6–12 месяцев до проведения обследования (табл. 60). У больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss образование было выявлено за 1–2 года до проведения обследования.

Таблица 60 — Сроки выявления образований надпочечников визуализирующими методами диагностики у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала шкалы L.M. Weiss

Сроки выявления опухоли	Больные со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=15)
В течение от 6 месяцев до 1 года до включения в группу исследования	7	8

Продолжение таблицы 60

Сроки выявления опухоли	Больные со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=15)
Более 1 года, но менее 2 лет до включения в группу исследования	3	7

У больных с наличием ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss наиболее часто встречались такие сопутствующие заболевания, как ИБС, дислипидемия и АГ. У больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss чаще всего наблюдались ИБС, дислипидемия, АГ и ожирение (табл. 61).

Таблица 61 — Сопутствующие заболевания у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала шкалы L.M. Weiss

Сопутствующие заболевания	Больные со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (n=15)
ИБС	6	6
Сахарный диабет 2-го типа	4	4
Дислипидемия	5	6
Ожирение	2	8
Артериальная гипертензия	8	9
Инфаркт миокарда	1	0

3.4.1 Гормональное обследование

Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у прооперированных больных представлены в таблице 62.

Таблица 62 — Показатели глюкокортикоидной функции коры надпочечников у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные со ЗП 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss (n=15)	
АКТГ в 9 час, пг/мл	7,5 (5,6–9,8)	5,8 (5,0–7,5)	0,13
Кортизол в 9 ч, нмоль/л	384 (266–453)	429 (344–471)	0,32
Кортизол в 21 ч, нмоль/л	151 (126–201)	175 (123–204)	0,75
Кв/Ку *100%	35,5 (24,2–57,8)	48,2 (25,5–64,6)	0,42
Кортизол после пробы с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	37,9 (27,9–90,1)	71,7 (61,3–99,6)	0,25
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	12,0 (9,9–14,2)	12,0 (10–14,3)	0,95

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss

Показатели глюкокортикоидной функции не отличались у больных обеих групп (табл. 62).

У больных с наличием ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss уровни альдостерона и ренина в сыворотке крови и АРС не отличались от соответствующих показателей больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss (табл. 63).

Таблица 63 — Показатели минералокортикоидной функции коры надпочечников у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала шкалы L.M. Weiss

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные со ЗП 1–3 балла шкалы L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1–3 балла шкалы L.M. Weiss (n=15)	
Альдостерон, пг/мл	63,6 (44,8–86,4)	71,6 (48,8–92,8)	0,59
Ренин, пг/мл	1,8 (1,0–5,8)	3,8 (2,7–12,3)	0,35

Продолжение таблицы 63

Показатель	Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)		p
	Больные со ЗП 1–3 балла шкалы L.M. Weiss (n=10)	Больные без ЗП 1–3 балла шкалы L.M. Weiss (n=15)	
APC	23,4 (11,5–57,8)	19,4 (6,8–23,2)	0,38

Примечание: p – значение достоверности при сравнении показателей прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала 1 – 3 балла по шкале L.M. Weiss

3.4.2 Определение экскреции стероидов с суточной мочой методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Методом ГХ-МС определялась суточная экскреция метаболитов андрогенов, прогестинов, минерало и глюкокортикоидов у больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss и без ЗП 1–3 балла шкалы L.M.Weiss. С целью выявления метаболитов кортикостероидов в суточной моче, позволяющих дифференцировать между собой больных со ЗП 1–3 балла и без ЗП 1–3 балла шкалы L.M.Weiss, был применен график метода главных компонент (рис. 3). Наиболее важными метаболитами кортикостероидов для дифференциации больных со ЗП 1–3 балла шкалы L.M.Weiss от больных без ЗП 1–3 балла шкалы L.M.Weiss являлись: dP2, P2, P3, 16 α -DHEA, 16 β -ОН-DHEA, dA3, Et, dA2-17 β , 3 α ,16,20-dP3, что позволило различить группы обследованных больных (рис. 3).

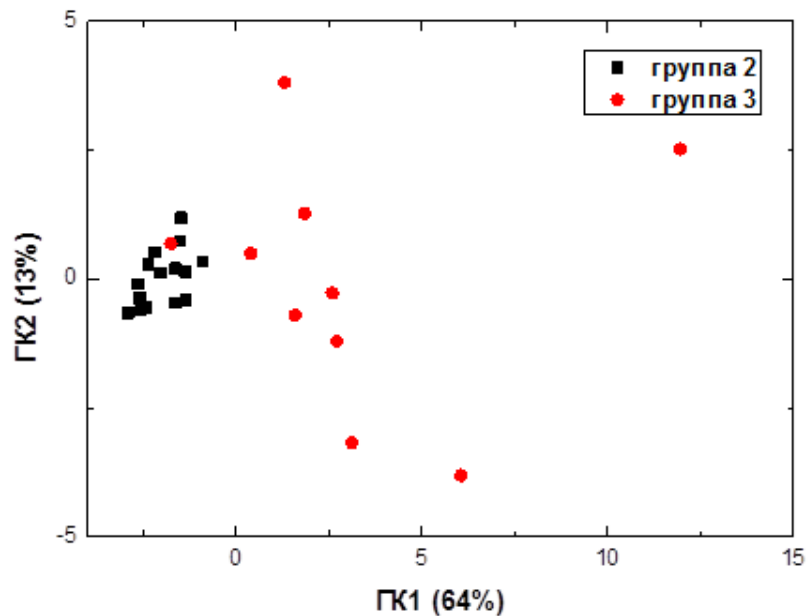


Рисунок 3. График метода главных компонент у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss

Примечание: ГК –главный компонент; группа 2 – больные без ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss; группа 3 – больные со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss;

У больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss по сравнению с больными без ЗП 1–3 балла шкале L.M.Weiss методом ГХ-МС было выявлено увеличение экскреции метаболитов андрогенов (dA2-17 β , DHEA), прогестинов (P3, 11-охо-P3, dP2) и глюкокортикоидов (THS) и минералокортикоидов (THB) с суточной мочой (рис. 4).

У больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss по сравнению с больными без ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss были повышены соотношения экскреции метаболитов стероидов с суточной мочой (THE+THF+allo-THF) / 11-охо-P3 и (THE+THF+allo-THF) / THS (рис. 5). Соотношение THB / THA было повышено у больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss в отличие от соотношения от THB / THA больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss [4,8 (2,6–5,3); 2,1 (1,6–2,6); $p < 0,0001$].

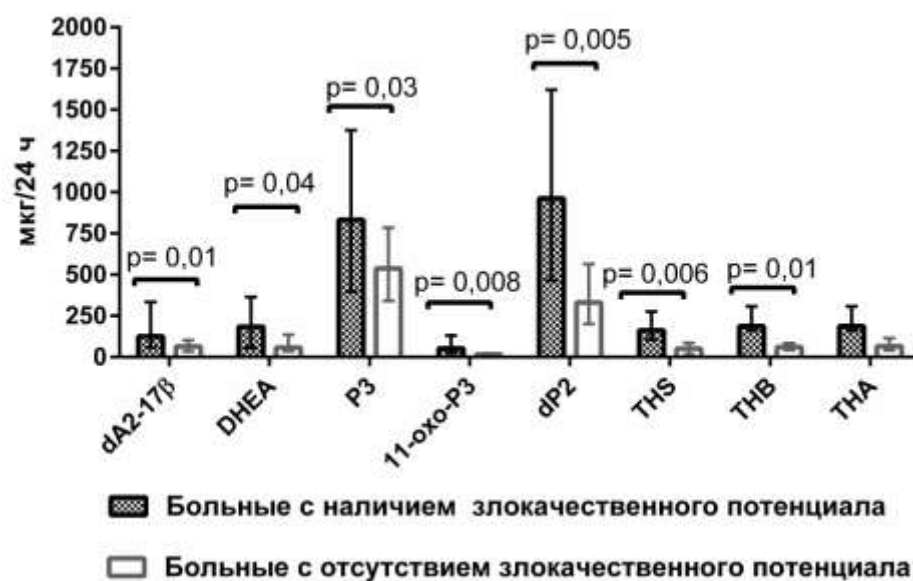


Рисунок 4 — Суточная экскреция метаболитов стероидов с мочой у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала шкале L.M. Weiss

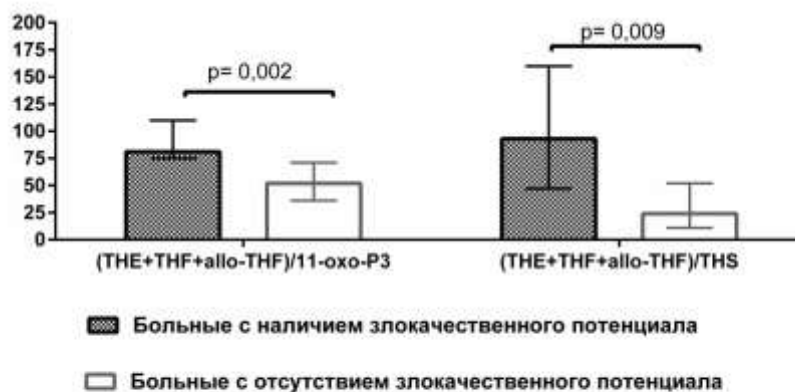


Рисунок 5— Соотношения экскреции метаболитов стероидов у прооперированных больных с наличием и отсутствием злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss

У больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss были детектированы неклассические 5-ene-прегнены: 16-ОН-прегненолон ($\chi^2=17,4$; $p=0,0001$), 21-ОН-прегненолон ($\chi^2=6,5$; $p=0,0107$), 11-ОН-прегнентриол ($\chi^2=4,48$; $p=0,03$), 3β,17,20-

прегнентриол ($\chi^2=8,78$ $p=0,003$), $3\beta,16,20$ -прегнентриол ($\chi^2=6,5$; $p=0,0107$), которые не были выявлены у больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss (табл. 64).

Таблица 64 — Суточная экскреция неклассических 5-ene-прегненов, полученная методом газовой хромато-масс-спектрометрии у прооперированных больных с наличием злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss

Названия стероидов	Пациенты со ЗП 1–3 балла по шкале Weiss (n=10) Me (Q ₂₅ –Q ₇₅), мкг/24 ч
16-гидроксипрегненолон	40 (21–179)
21-гидроксипрегненолон	70 (30–134)
11-гидроксипрегнентриол	25 (15–45)
$3\beta,17,20$ -прегнентриол	52 (21–67)
$3\beta,16,20$ -прегнентриол	330 (104–368)

Полученные СПМ больных с наличием ЗП 1–3 балла по шкале L.M.Weiss могут быть признаками злокачественности образований надпочечников и играть определенную роль в решении вопроса об оперативном лечении больных с ИН.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном нами исследовании было включено 117 больных с образованиями надпочечников, выявленных случайно при проведении визуализирующих методов обследования, предпринятых по поводу жалоб, не связанных с заболеваниями надпочечников, что соответствует термину «случайной находки – инциденталомы» [14, 78, 185]. Медиана и межквартильный интервал возраста больных с ИН составили 55,0 (38,5–61,3) лет, что совпадает с данными литературы об увеличении встречаемости ИН у лиц старшего возраста [25, 185, 219, 271]. Частота встречаемости мужчин и женщин среди пациентов с ИН составляла 31% и 69% соответственно, а при их сравнении была выявлена высокая встречаемость женщин ($\chi^2=13,2$; $p=0,003$) среди больных с образованиями надпочечников. В исследованиях с достаточным количеством больных с ИН встречаемость женщин среди пациентов с образованиями надпочечников была выше, чем встречаемость мужчин [68, 95, 122, 219]. Однако в 2-х исследованиях с 1545 больными с ИН азиатской популяции встречаемость мужчин была выше, чем женщин [105, 131]. По данным S. Bornstein (2015 г.) и обзора L. Barzon и соавт. (2003 г.) распространенность ИН не зависит от пола больного [178, 218].

Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.) и клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников (2016 г.), в проведенном нами исследовании у всех больных с ИН исключали гормональную активность и злокачественность образований надпочечников [22, 185]. По данным традиционных методов обследования и результатов проведения КТ органов брюшной полости частота доброкачественных и злокачественных образований надпочечников была сопоставима с результатами, приведенными в литературе [60, 161, 185, 218, 271, 312]. Традиционными лабораторными методами обследования гормональная активность была исключена у 82 (70,1%) больных с образованиями

надпочечников, что также соответствует данным литературы [185, 221, 271, 312]. В результате проведения комплексного лабораторного обследования и/или оперативного вмешательства, с учетом показаний, были выделены группы больных с ГНА, неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1, прооперированных больных по поводу образований надпочечников с суммой баллов ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss и без ЗП 1–3 балла шкале L.M. Weiss, применяющейся для оценки злокачественности опухолей надпочечников при морфологическом анализе послеоперационного материала [177, 297].

Больные с ГНА по данным стандартных методов обследования были разделены на 2 группы (с наличием ожирения и без ожирения) с целью исключения влияния фактора ожирения на результаты определения гормонов надпочечников [198]. Оценивались показатели глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников, полученные хроматографическими методами исследования у больных с ГНА и ожирением и у больных с ГНА без ожирения. В исследовании использовался метод ГХ-МС, позволяющий получить информацию о глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функциях коры надпочечников за один анализ.

При сравнении результатов кортикостероидов в сыворотке крови методом ВЭЖХ больных с ГНА, ожирением и группы сравнения, состоящей из больных ожирением и без образований надпочечников, сопоставимых по полу и ИМТ с группой ГНА и ожирением, были выявлены: увеличение уровня В, снижение уровня А и повышение их соотношения в сыворотке крови. Методом ГХ-МС у больных с ГНА и ожирением в отличие от группы сравнения наблюдалась пониженная экскреция метаболита В – ТНВ с мочой и пониженная суточная экскреция метаболита А – ТНА с мочой. Соотношение ТНВ / ТНА было также повышено у больных с ГНА и ожирением в отличие от ТНВ / ТНА больных группы сравнения.

Превращение В в его неактивный минералокортикоид А осуществляет изофермент 11β -ГСДГ2, который участвует также в метаболизме кортизола в его неактивный глюкокортикоид кортизон [104, 230]. Следовательно, увеличение

концентрации В, соотношения В / А и снижение уровня А у больных с ГНА и ожирением в отличие от соответствующих показателей группы сравнения может указывать на частичный дефицит изофермента 11β -ГСДГ2. На сегодняшний день нет данных в литературе об определении соотношения В / А, как показателя, указывающего на степень активности изофермента 11β -ГСДГ2. Учитывая, что в грызунах основную глюкокортикоидную функцию выполняет В, соотношение В / А плазмы крови используют для определения активности 11β -ГСДГ2 в грызунах [1, 230]. Соответственно, определение экскреции ТНВ и ТНА с суточной мочой и их соотношений, полученных методом ГХ-МС, также используют для оценки активности 11β -ГСДГ2 в крысах [230, 231]. В работе А. Kotlowska и соавт. (2009 г.) у больных с ГНА было выявлено повышение соотношения (ТНВ+allo-ТНВ) / ТНА, указывающее на возможный дефицит фермента 11β -ГСДГ2 [280]. В проведенном нами исследовании соотношение ТНВ / ТНА было повышено у больных с ГНА и ожирением в отличие от ТНВ / ТНА больных ожирением без образований надпочечников

У больных с ГНА и ожирением по сравнению с группой сравнения было также повышено соотношение UFF / UFE, указывающее на снижение активности изофермента 11β -ГСДГ2 [204, 227].

С тех пор, как была обнаружена умеренная форма синдрома кажущегося избытка минералокортикоидов, возможно, обусловленная частичным дефицитом фермента 11β -ГСДГ2, было проведено много исследований для определения нарушений, связанных с данным ферментом [184, 193, 231, 243]. В исследовании В.Р. Walker и соавт. (1993 г.) в маленькой когорте, состоящей из больных АГ был выявлен дефицит фермента 11β -ГСДГ2 у данных больных АГ [116]. В некоторых исследованиях была выдвинута гипотеза об участии изофермента 11β -ГСДГ2 в патогенезе АГ у больных эссенциальной АГ [116, 135, 140, 166]. В проведенном нами исследовании у больных с ГНА и ожирением хроматографическими методами было выявлено увеличение соотношений UFF / UFE, кортикостероидов в сыворотке крови (В / А) и их метаболитов с суточной мочой (ТНВ / ТНА), в превращении которых участвует изофермент 11β -ГСДГ2. До проведения нашего

исследования в работе V. Morelli и соавт. (2016 г.) была исследована степень активности изофермента 11β -ГСДГ2 у больных с ИН. В данном исследовании у больных с ИН, в отличие от контрольной группы, сопоставимой по возрасту, полу и ИМТ, было выявлено повышение соотношения UFF / UFE , указывающее на возможный дефицит фермента 11β -ГСДГ2, что согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании. В отличие от исследования V. Morelli и соавт. (2016 г.) [270], куда было включено 22 больных с ССК, исследуемая нами группа была однородной и состояла из больных с ГНА и ожирением, а гиперкортицизм был исключен у больных с ГНА и ожирением проведением ПДТ1, согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.) [185]. Критериями включения в основную группу больных нашего исследования являлись больные с ГНА и ожирением, в то время как в исследование V. Morelli и соавт. (2016 г.) были включены больные с образованиями надпочечников без клинических признаков гормональной активности, со смешанными ИМТ как с эндогенным гиперкортицизмом, так и без эндогенного гиперкортицизма [270]. Следовательно, результаты нашей диссертационной работы были получены на однородной по ИМТ и гормональной активности группе больных с образованиями надпочечников.

Нормальная суточная экскреция UFF с мочой у больных с ГНА и ожирением, возможно, обусловлена относительно повышенным уровнем кортизола в крови (вследствие его недостаточного метаболизма в кортизон), который по обратной отрицательной связи системы гипоталамус гипофиз-кора надпочечников ингибирует синтез АКТГ гипофизом [264]. Этим феноменом объясняется отсутствие клинических признаков гиперкортицизма у больных с синдромом кажущегося избытка минералокортикоидов [249].

Следует отметить важность полученных результатов с точки зрения возможного участия изофермента 11β -ГСДГ2 в патогенезе развития АГ у больных с ГНА и ожирением.

У больных с ГНА и ожирением в отличие от больных ожирением без образований надпочечников было выявлено увеличение соотношения 6β -ОНФ / UFF , указывающее на повышенную активность изофермента СYP3A4. Изофермент

CYP3A4 участвует в метаболизме как экзогенных, так эндогенных веществ, превращая их в водорастворимые соединения [33]. Под действием данного фермента кортизол метаболизируется в менее активный 6 β -ОНФ и выводится из организма. В результате активности изофермента CYP3A4, происходит альтернативная биотрансформация кортизола в менее активное и водорастворимое соединение [182]. В исследовании N. Szucs и соавт. (2003 г.) были выявлены повышенная суточная экскреция 6 β -ОНФ с мочой и увеличение соотношения 6 β -ОНФ / UFF у больных с СК, в отличие от здоровых лиц, [244]. В проведенном нами исследовании у больных с ГНА и ожирением в отличие от больных ожирением было повышено соотношение 6 β -ОНФ / UFF, указывающее на повышенную активность изофермента CYP3A4 и на относительный гиперкортицизм у больных с ГНА и ожирением, обусловленный частичным дефицитом фермента 11 β -ГСДГ2 и, как следствие, нарушением превращения кортизола в кортизон.

В нашем исследовании у больных с ГНА без ожирения в отличие от здоровых лиц был понижен ренин сыворотки крови и повышено APC. Однако APC у больных с ГНА без ожирения находилось в пределах референсных значений. При определении предшественников альдостерона в сыворотке крови методом ВЭЖХ у больных с ГНА без ожирения по сравнению соответствующими показателями здоровых лиц был повышен непосредственный предшественник альдостерона – 18-ОН-В. Повышенный уровень 18-ОН-В в крови наблюдается у больных с АПА и может играть важную роль в дифференциальной диагностике АПА и ИГА [30, 48, 176, 190, 259]. В литературе описаны случаи с гиперпродукцией 18-ОН-В у больных с образованиями надпочечников и низким уровнем ренина плазмы [61, 62, 71]. На маленькой группе больных в исследовании K. Uchida и соавт. (1979 г.) уровень 18-ОН-В плазмы не отличался у больных с АГ и здоровых лиц, в то время как у больных с АПА и 18-гидроксикортикостеронпродуцирующей опухолью уровень 18-ОН-В плазмы был в 2–3 раза выше, чем у больных АГ и у здоровых лиц [76]. В исследовании P. Mulatero и соавт. (2012 г.) уровень 18-ОН-В в плазме крови играл важную роль в дифференциальной диагностике эссенциальной АГ и ПГА

[48]. В исследовании S. Abdelhamid и соавт. (1981 г.) повышенная экскреция 18-ОН-В с суточной мочой рассматривалась, как ранний маркер развития ПГА [129].

Вероятность развития альдостеронпродуцирующей опухоли у больных с ГНА в отдельных исследованиях с периодом наблюдения 12–24 месяцев составляла 0–2% [64, 157, 185]. Учитывая повышенный уровень 18-ОН-В в сыворотке крови и повышенную экскрецию метаболитов В (ТНВ и allo-ТНВ) с суточной мочой у больных с ГНА без ожирения, при прогрессировании течения АГ мы рекомендуем определение АРС и уровней предшественников альдостерона в крови и в моче больным с ГНА, АГ и без ожирения с целью исключения ПГА. Результаты, полученные в нашем исследовании, могут играть важную роль у больных с ГНА, АГ и без ожирения и, возможно, будут способствовать выявлению ПГА.

На сегодняшний день скрининговым методом выявления гиперпродукции кортизола у больных с образованиями надпочечников является ПДТ1 [185]. Однако большинство экспертов считает, что для выявления субклинической гиперсекреции кортизола у больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 необходимо определять уровень АКТГ плазмы, СКС и UFF [114, 185, 199]. Определение UFF методами иммуноанализа обладает низкой чувствительностью и специфичностью в диагностике эндогенного гиперкортицизма [291]. В нашем исследовании мы определяли уровень АКТГ плазмы, СКС, UFF и UFE во всех группах, включённых в исследование. У больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1, в отличие от группы сравнения, наблюдался пониженный уровень АКТГ плазмы, повышенные уровень СКС и экскреция UFF и UFE с мочой, что подтверждало наличие гиперпродукции кортизола у данных больных. Кроме того, у этих больных были повышены уровни кортикостероидов (кортизол, кортизон, В и 18-ОН-В) в сыворотке крови, соотношения кортизол / кортизон и В / А и экскреция

U-18-ОН-В с мочой, полученные методом ВЭЖХ, что также может быть обусловлено наличием автономной гиперпродукции кортизола опухолью надпочечника. Методом ГХ-МС у больных с неполным подавлением уровня

кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 была выявлена пониженная экскреция метаболитов андрогенов коры надпочечников с мочой, которая, возможно, обусловлена, с одной стороны, отсутствием стимулирующего влияния АКТГ на кору надпочечников вследствие обратной отрицательной связи системы гипофиз-кора надпочечников, с другой стороны, снижением активности 5 α -редуктазы, [23, 260, 262, 285]. Методом ГХ-МС у больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 была выявлена повышенная экскреция метаболитов глюкокортикоидов. Повышенный уровень кортизола в сыворотке крови, повышенная экскреция UFF и UFE и увеличение соотношения кортизол / кортизон, полученные методом ВЭЖХ, могут способствовать выявлению гиперкортицизма у больных с ИН с неполным подавлением уровня кортизола после пробы с ПДТ1, отсутствием нарушения ритма секреции кортизола и сомнительными результатами уровней АКТГ и СКС. В отличие от ГХ-МС, определение кортикостероидов в сыворотке крови и моче методом ВЭЖХ является менее затратным и будет способствовать выявлению гиперкортицизма у больных ИН с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1 и с сомнительными результатами АКТГ и СКС.

У больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 в отличие от больных группы сравнения хроматографическими методами исследования были выявлены повышенные уровни предшественников кортизола и альдостерона в сыворотке крови и повышенная суточная экскреция предшественников кортизола и альдостерона их метаболитов с мочой. В исследовании W. Arlt и соавт. (2017 г.) методом ГХ-МС на большой когорте больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1 и у больных с СК была также выявлена повышенная суточная экскреция метаболитов предшественников глюкокортикоидов и минералокортикоидов с мочой, что согласуется с результатами нашего исследования [260]. На сегодняшний день в литературе отсутствуют объяснения повышенной гиперпродукции предшественников минералокортикоидов у больных с автономной гиперсекрецией кортизола.

Использование современных высокотехнологических лабораторных методов исследования и включение большого количества больных с определенной патологией позволяет выявить нарушения стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидов, не обнаруженных в настоящее время. В исследовании W. Arlt и соавт. (2017 г.) была выдвинута гипотеза об объединении синдрома Кушинга и синдрома Кона в один «синдром Конншинга» в связи с наличием гиперпродукции кортизола у больных ПГА [260]. Однако для получения более достоверных выводов необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

В проведенном нами исследовании возраст прооперированных больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss, а также размер образований надпочечников, уровни гормонов в крови и уровень СКС, полученные методом иммуноанализа у данных больных, не отличались от группы прооперированных больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss. Методом ГХ-МС у прооперированных больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss в отличие от группы прооперированных больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss была повышена суточная экскреция метаболитов андрогенов (dA2-17 β , DHEA), прогестинов (P2, dP2, 11-охо-P3) и кортикостероидов (THS, THV) с мочой. СПМ с повышенной экскрецией метаболитов андрогенов, прогестинов и THS, полученные методом ГХ-МС, наблюдались у больных с АКР в исследованиях W. Arlt и соавт. (2011 г.) и Т.М.А. Kerkhofs и соавт. (2015 г.), позволяющие с 90% чувствительностью и специфичностью дифференцировать доброкачественные образования от АКР [122, 292]. Прооперированные образования надпочечников у основной группы больных нашего исследования по данным морфологического анализа были «аденомами коркового слоя надпочечников» со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss.

Вероятность развития АКР у больных с визуализирующими признаками доброкачественной опухоли на КТ в систематическом обзоре литературы составляла 0,2% [185, 229]. В ретроспективном исследовании J.H. Song и соавт. (2008 г), состоящего из 973 больных с 1049 ИН, за период наблюдения 12 месяцев не было выявлено ни одного случая развития АКР [254]. В корейском исследовании Cho YY и соавт. (2013 г.) за период наблюдения 23,5 месяцев за 147 больными с

ИН также не было обнаружено ни одного случая развития АКР [105]. В обобщенном обзоре T.J. Sawood и соавт. (2009 г.) и ассоциации Итальянских Эндокринологов (2011 г.) не было выявлено случая развития АКР у больных с ИН и визуализирующими признаками доброкачественной опухоли [78, 229]. Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), у больных с ИН и сомнительными визуализирующими признаками доброкачественной аденомы на КТ органов брюшной полости достаточно повторить КТ-исследование через 6–12 месяцев для выявления динамики роста образования надпочечников и исключения злокачественности образований надпочечников [185]. Однако в 2004 году С. Pohlink и соавт. описали случай развития АКР с метастазами в легкие через 6 лет после адреналэктомии 6 сантиметровой опухоли с патоморфологическим диагнозом «доброкачественной опухоли надпочечника» (ЗП 2 балла по шкале L.M. Weiss) [126]. В ретроспективной работе T.M. Nogueira и соавт. (2015 г.) были исследованы 20 больных АКР, с размером образований надпочечников менее 6 см, у которых диагноз АКР был поставлен не при первичном обследовании, а за период наблюдения 6–131 месяцев [228]. Среди этих 20 больных АКР, у 5 больных размер образований надпочечников был 2 см при первичном обследовании. У 7 больных АКР рост образований надпочечников был менее 1 см за 12 месяцев. У 6 больных АКР латентная стабильность роста размера опухоли сопровождалась активным ростом. В ретроспективном исследовании L. Ozsari и соавт (2016 г.) у 1 больного АКР отсутствовал рост опухоли в течение 2-х летнего наблюдения [216]. Также в данном исследовании была предложена гипотеза о возможной трансформации доброкачественной опухоли в злокачественную [216]. В 2017 году I. Belmihoub и соавт. описали у 71-летнего больного опухоль надпочечника с доброкачественными визуализирующими признаками и отсутствием роста образования надпочечника в течение 5 лет при ежегодном наблюдении [144]. Через 13 лет при проведении КТ органов брюшной полости у данного больного была обнаружена 6-сантиметровая опухоль, которая была позже прооперирована [144]. При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала отсутствовали участки ткани доброкачественного генеза, ЗП послеоперационного

материала составлял 8 баллов по шкале L.M. Weiss, и был поставлен диагноз «адrenокортикального рака» [144].

Гипотеза о трансформации аденомы в карциному в настоящий момент является спорной. Высокая встречаемость доброкачественных образований надпочечников среди больных с ИН и низкая встречаемость АКР противоречит данной гипотезе. Однако следует отметить, что в ткани как АКА, так и АКР встречаются схожие молекулярные изменения, такие как бета-катениновая мутация [148, 168]. В экспериментальных исследованиях J.H. Heaton и соавт. (2012 г.) и C. Drelon и соавт. (2012 г.) на мышечных моделях была показана активация бета-катенина и инсулиноподобного фактора роста-2, приводящая к пролиферации секвенса надпочечника доброкачественного генеза и эволюционирующая в злокачественную пролиферацию на поздних стадиях [80, 224]. В работе C.L. Ronchi и соавт. (2013 г.) на 46 тканях прооперированных АКА и АКР надпочечников человека были выявлены одинаковые генетические изменения метаболизма Wnt/бета катаболизма и Notch передачи сигнала [250].

Приведенные примеры больных АКР с низкой активностью роста опухоли, исследования с предложенной гипотезой трансформации АКА в АКР и результаты проведенного нами исследования о наличии экскреции неклассических 5- α -прегненов и повышенной суточной экскреции метаболитов андрогенов (dA2-17 β , DHEA), прогестинов (P2, dP2, 11-охо-P3) и глюкокортикоида (THS) с мочой у прооперированных больных со ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss, в отличие от прооперированных больных без ЗП 1–3 балла по шкале L.M. Weiss, укрепляют гипотезу о возможной трансформации АКА в АКР, возможно, имеющей место в очень редких случаях у больных с ИН. Однако необходимо проводить дальнейшие исследования в этом направлении для получения доказательства данной гипотезы.

В нашем исследовании признаки гормональной активности (на основании повышения уровней кортикостероидов и минералокортикоидов) были выявлены у 62 (65,3%) обследованных больных с ИН (37 больных с ГНА без ожирения и 25 больных с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после ПДТ1) путем комплексного использования методов иммуноанализа, ВЭЖХ и ГХ-

МС, а при использовании только методов иммуноанализа — у 25 (26,3%) обследованных больных с ИН (25 больных с неполным подавлением уровня кортизола после ПДТ1). Путем использования высокотехнологических методов исследования у 37 больных с ГНА были обнаружены повышенные уровни стероидов в крови и моче, указывающие на активность «гормонально-неактивной опухоли». Вероятность развития гормональной активности у больных с ГНА составляет 10% по данным литературы [185]. Согласно клиническим рекомендациям ESE по ведению ИН (2016 г.), необходимо прекратить дальнейшее обследование у больных с ИН и отсутствием лабораторных признаков гормональной активности, что противоречит гипотезе о возможной скрытой гормональной активности у больных с «ГНА» [185]. В исследовании А. Kotlowska и соавт. (2009 г) методом ГХ-МС была обнаружена повышенная суточная экскреция тетрагидрометаболитов кортизола, В и умеренно повышенная суточная экскреция Et у 20 больных с ГНА в отличие от соответствующих показателей группы здоровых лиц [280]. Авторы данного исследования объясняют результаты, полученные в их работе, гипотезой о наличии возможной латентной гормональной активности у больных с ГНА [280]. В исследовании М. Рерра и соавт. (2010 г.) у 29 больных с ГНА, в отличие от группы контрольных лиц, наблюдалась повышенная печеночная и периферическая инсулиновая резистентность, нарушенная толерантность к глюкозе и высокая встречаемость АГ, дислипидемии, центрального ожирения и стеатогепатоза [167]. В ретроспективном исследовании D. Lopes и соавт. (2016 г.) на когорте из 166 больных с ГНА была выявлена достоверно высокая встречаемость СД2 у 30 (27,3%) из 110 больных с ГНА по сравнению с 72 (11,7%) из 615 здоровых лиц за 7-летний период наблюдения за больными; абсолютный риск 15,6% (95% ДИ, 6,9% – 24,3%); скорректированное отношение рисков 1,87 (95% ДИ, 1,17 – 2,98); [41]. На основании анализов 20 исследований, включенных в систематический обзор М. Рерра и соавт. (2010 г.) была усилена гипотеза о, возможной, не выявленной стандартными методами лабораторной диагностики, гиперсекреции кортикостероидов у больных с ГНА, играющей важную роль в развитии заболеваний метаболического синдрома [208].

В метаанализе I. Vancos и соавт. (2016 г.) было выявлено улучшение течения АГ у 21 (38,8%) из 54 больных АГ и ГНА, СД2 у 3 (21,4%) из 14 больных СД2 и ГНА, и дислипидемии у больных 3 (13,0%) у 23 больных дислипидемией и ГНА через 6 месяцев после адреналэктомии [281]. В обзоре I. Vancos и соавт. (2017 г) упоминалось о повышенной экскреции метаболитов глюкокортикоидов с мочой у больных с АКА в отличие от показателей здоровых волонтеров, выявленной в 3-х исследованиях с применением ГХ-МС [87]. Приведенные выше результаты исследования, указывающие на возможную гормональную активность ГНА, согласуются с выводом нашего исследования о возможной скрытой гиперсекреции кортикостероидов у больных с ГНА, выявленной высокотехнологическими методами исследования.

Таким образом, использование высокотехнологических методов исследования, обладающих высокой точностью диагностики, может выявить латентные формы гормональной активности у больных с ИН, признаки злокачественности образований надпочечников и установить степень активности ферментов адреналового стероидогенеза и метаболизма надпочечниковых стероидных гормонов.

ВЫВОДЫ

1. У 33 (34,7%) больных с гормонально-неактивными аденомами надпочечников и ожирением методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии было выявлено повышение уровня кортикостерона и снижение содержания 11-дегидрокортикостерона в крови, увеличение соотношений биологически активных глюкокортикоидов к менее активным их метаболитам в крови и моче, что может свидетельствовать о частичном дефиците фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа. Увеличение соотношения 6 β -гидроксикортизола к свободному кортизолу мочи указывает на повышение активности изофермента цитохром P450 3A4.

2. У 37 (38,9%) пациентов с гормонально-неактивными аденомами без ожирения, с полным подавлением кортизола в крови после пробы с 1 мг дексаметазона, со сниженным содержанием ренина в сыворотке крови было обнаружено увеличение содержания минералокортикоидов в крови и экскреции с суточной мочой метаболитов кортикостерона хроматографическими методами исследования.

3. У 25 (26,3%) больных с образованиями надпочечников с неполным подавлением кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии было выявлено увеличение биологически активных глюкокортикоидов в крови, свободного кортизола и кортизона с мочой, методом газовой хромато-масс-спектрометрии – повышение экскреции с мочой 5 β -тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов и кортолов, что подтверждает наличие автономного гиперкортизолизма.

4. Признаки повышения гормональной активности выявлены у 62 (65,3%) обследованных больных с инциденталомиями коры надпочечников путем комплексного использования методов иммунохимического анализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии, а при использовании только методов иммуноанализа — у 25 (26,3%) обследованных.

5. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии у 10 (10,5 %) больных с аденомой коры надпочечников и злокачественным потенциалом 1–3 балла по шкале L.M. Weiss установлено увеличение экскреции дегидроэпиандростерона, 17 β -андростендиола, тетрагидро-11-дезоксикортизола, метаболитов прогестинов с мочой и определены неклассические 5-ene-прегнены, отсутствующие у больных с аденомой надпочечников без злокачественного потенциала, а также показано различие стероидных профилей мочи у данных групп больных графиком метода главных компонент.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с гормонально-неактивными аденомами и с частичными признаками дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа рекомендуется определение уровней кортикостероидов в сыворотке крови и экскреции свободных кортикостероидов с суточной мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при прогрессировании эндогенного гиперкортизолизма.

2. Больные с инциденталомиями надпочечников, с низким ренином сыворотки крови и с повышенными уровнями предшественников альдостерона требуют определения альдостерон-ренинового соотношения в динамике при появлении или прогрессировании артериальной гипертензии для выявления первичного гиперальдостеронизма.

3. Больным с инциденталомиями коры надпочечников с неполным подавлением уровня кортизола в сыворотке крови после пробы с 1 мг дексаметазона, со сниженным уровнем кортикотропина плазмы крови и с повышенным уровнем свободного кортизола слюны рекомендовано определение уровней кортикостероидов в крови и экскреции глюкокортикоидов и их метаболитов с мочой методами хроматографии с целью подтверждения гиперпродукции активных глюкокортикоидов и минералокортикоидов опухолью надпочечников.

4. У больных с инциденталомиями коры надпочечников необходимо учитывать повышение суточной экскреции с мочой андростендиола-17 β , дегидроэпиандростерона, прегнантриола, прегнендиола, тетрагидро-11-дезоксикортизола и неклассических 5- α -прегненов методом газовой хромато-масс-спектрометрии в связи с риском наличия злокачественного процесса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Определение стероидных профилей мочи хроматографическими методами исследования является высокочувствительным и специфическим методом лабораторной диагностики, позволяющим дифференцировать доброкачественные опухоли от злокачественных, выявлять нарушения активности ферментов адреналового стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов коры надпочечников, что необходимо для уточнения диагноза и разработки тактики ведения больных и обнаружить гормональную активность коры надпочечников на ранних стадиях заболевания, протекающих без клинических проявлений.

Дальнейшим этапом усовершенствования хроматографических методов исследования является внедрение жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения стероидных гормонов в крови. Данный метод обладает высокой точностью определения стероидных гормонов коры надпочечников, в отличие от газовой хромато-масс-спектрометрии, не требует затратного по времени и труду процесса дериватизации. Использование хроматографических методов исследования для определения стероидных гормонов в биологических жидкостях позволит выявлять нарушения адреналового стероидогенеза и метаболизма стероидных гормонов у больных с различными заболеваниями коры надпочечников на ранних этапах заболевания при отсутствии клинических признаков, что будет способствовать улучшению результатов лечения

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКА – аденокортикальная аденома

АКР – аденокортикальный рак

АКТГ – аденокортикотропный гормон

АПА – альдостеронпродуцирующая аденома

АРС – альдостерон-рениновое соотношение

В.Ф. – венозная фаза

ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВНЗО – вненадпочечниковые злокачественные образования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГК – главный компонент

ГНА – гормонально-неактивная аденома

ГХ – газовая хроматография

ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

Ж – женщины

ЖХ-МС – жидкостная хроматография масс-спектрометрия

ЗП – злокачественный потенциал

ЗСН – значение стандартного накопления

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм

ИМТ – индекс массы тела

ИН – инциденталомы надпочечников

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

КТ – компьютерная томография

М – мужчины

МР – минералокортикоидный рецептор

МРТ – магнитно резонансная томография

МС – масс-спектрометрия

НП – надпочечник

Н.П. – нативная плотность

О.Ф – отсроченная фаза

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ПАОКММ – патологанатомическое отделение клинической молекулярной морфологии

ПГА – первичный гиперальдостеронизм

ПДТ – подавляющий дексаметазоновый тест

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

САД – систолическое артериальное давление

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СК – синдром Кушинга

СКС – свободный кортизол слюны

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СПМ – стероидные профили мочи

ССК – субклинический синдром Кушинга

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС – химический сдвиг

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

11β -ГСДГ – 11β - гидроксистероиддегидрогеназа
 11β -ГСДГ1 – 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа
 11β -ГСДГ2 – 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа
 17-ОН-П – 17-гидроксипрогестерон
 ^{18}F -ФДГ – ^{18}F -фтордезоксиглюкозы
 18-ОНВ – 18-гидроксикортикостерон
 5 α -редуктаза-1 – 5 α -редуктаза тип 1
 5 α -редуктаза-2 – 5 α -редуктаза тип 2
 6 β -ОНF – 6 β -гидроксикортизол
 А – 11-дегидрокортикостерон
 APW – абсолютный процент вымывания
 AT1-AA – аутоантитела к рецепторам 1 типа к ангиотензину II
 В – кортикостерон
 CYP – цитохром P 450
 DOC – 11-дезоксикортикостерон
 Е – кортизон
 ENS@T – The European Network for the Study of Adrenal Tumors
 ESE – European Society of Endocrinology
 F – кортизол
 H6PDH – гексоза-6-фосфат дегидрогеназа
 HU – единицы Хаусфильда
 NADP – никотинамид аденин динуклеотид фосфат
 Q₂₅-Q₇₅ – 25-й перцентиль – 75-й перцентиль
 RPW – относительный процент вымывания
 S – 11-дезоксикортизол
 SDHB – сукцинат дегидрогеназа В
 U18-ОНВ – 18-гидроксикортикостерон
 UFE – свободный кортизон мочи
 UFF – свободный кортизол мочи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов, Е.В. Изучение секреторной активности коры надпочечника у гипертензивных крыс линии нисаг / Е.В. Антонов, Т.А. Морева, О.П. Черкасова // Сибирский Научный Медицинский Журнал – 2010. – Т. 30, – № 4. – С. 68-75.
2. Бельцевич, Д.Г. Феохромоцитома / Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина // Проблемы Эндокринологии – 2010. – Т. 56, – № 1. – С. 63-71.
3. Бельцевич, Д.Г. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия – 2009. – № 1. – С. 19-23.
4. Волкова, Н.И. Визуализация надпочечников: о чем должен быть осведомлен клиницист? / Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян // Эндокринная хирургия – 2016. – Т. 10, – № 2. – С. 18-28.
5. Ворохобина, Н.В. Заболевания надпочечников (учебное пособие) / под ред. Н.В. Ворохобина, П.А. Силиницкий – СПб.: Издательство Политехнического Университета, 2009. Вып. 1 – с. 329.
6. Впервые выявленные объёмные образования надпочечников / Е.А. Трошина [и др.] – М.: Эндокринный научный центр, 2009. – с. 46.
7. Гильмуллин, И.Ф. Андростерома / И.Ф. Гильмуллин // Практическая медицина – 2012. – Т. 64, – № 8–1. – С. 84-85.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации {VI} пересмотр / И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии – 2017. – № 3. – С. 5-22.
9. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма / М.С. Михина [и др.] // Лечение и профилактика – 2015. – № 2 (14). – С. 72-78.

10. Диагностика и хирургическое лечение феохромоцитом у пациентов с инциденталомиями надпочечников / Ю.А. Привалов [и др.] // Новости хирургии – 2013. – Т. 21, – № 5. – С. 24-30.
11. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е.А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии – 2010. – Т. 56, – № 2. – С. 53-63.
12. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы / Л.И. Великанова [и др.] // Проблемы Эндокринологии – 2005. – Т. 51, – № 6. – С. 9-12.
13. Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных с синдромом Иценко-Кушинга / З.Р. Шафигуллина [и др.] // Проблемы эндокринологии – 2015. – Т. 4, – № 61. – С. 4-8.
14. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Кузнецов Н.С. [и др.] // Эндокринная хирургия – 2011. – № 1. – С. 5-16.
15. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Н.В. Молашенко [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2016. – Т. 13, – № 4. – С. 39-44.
16. Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма: роль и место сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен / И.И. Ситкин [и др.] // Проблемы эндокринологии – 2011. – Т. 57, – № 2. – С. 52-56.
17. Ипполитов, Л.И. Инциденталомы и гормонально неактивные опухоли надпочечников / Л.И. Ипполитов, С.П. Ветшев, Г.В. Полунин // Фарматека – 2011. – № 16. – С. 88-91.
18. Кваченюк, А.Н. Субклинический гиперкортицизм: необходимость диагностического поиска / А. Н. Кваченюк, Л.А. Луценко // Международный эндокринологический Журнал – 2016. – № 1 (73). – С. 49-52.

19. Клинические особенности первичного гиперальдостеронизма / Д.В. Протащик [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова – 2013. – Т. 5, – № 4. – С. 114-119.
20. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы / Г.А. Мельниченко [и др.] // Эндокринная хирургия – 2015. – Т. 9, – № 3. – С. 15-33.
21. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте / Г.А. Мельниченко [и др.] // Consilium. Medicum – 2016. – Т. 18, – № 4. – С. 8-19.
22. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников / Бельцевич Д.Г. [и др.] // Эндокринная Хирургия – 2016. – Т. 10, – № 4.– С. 31-42.
23. Кузнецов, Н.С. Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга. / Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина // Эндокринная хирургия – 2016. – Т. 10, – № 1– С. 13–22.
24. Кузнецов, Н.С. Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы / Н. С. Кузнецов // Эндокринная хирургия – 2015. – Т. 8, – № 1.– С. 22-34.
25. Лысенко, М.А. Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников / М.А. Лысенко, Н.С. Кузнецов, Д.Г. Бельцевич // Доктор.ру – 2010. – Т. 58, – № 7–2. – С. 5-12.
26. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников / В.Р. Латыпов [и др.] // Сибирский онкологический журнал – 2010. – Т. , – № 1.– С. 56-60.

27. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко-Кушинга / Л.И. Великанова [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум – 2006. – № 10–11. – С. 91-96.
28. Предоперационная подготовка больных феохромоцитомой / Д.Г. Бельцевич [и др.] // Проблемы Эндокринологии – 2013. – Т. 59, – № 3. – С. 3-7.
29. Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению аденокортикального рака / Г.А. Мельниченко [и др.] // Эндокринная хирургия – 2014. – № 1.– С. 4-26.
30. Реброва, Д.В. Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии / Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина, Л.И. Великанова // Артериальная гипертензия – 2017. – Т. 23, – № 3. – С. 212-223.
31. Результаты диагностики и лечения аденокортикального рака / П.Н. Ромашенко [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, – № 3. – С. 29-39.
32. Сергийко, С.В. Особенности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Непрерывное медицинское образование и наука – 2015. – Т. 10, – № S3. – С. 37-38.
33. Смирнов, В.В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента {CYP} 3A4 / В.В. Смирнов, А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская // Биомедицина – 2010. – Т. 1, – № 4. – С. 56-60.
34. Солдатова, Т.В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника / Т.В. Солдатова // Международный эндокринологический журнал – 2011. – № 8 (40). – С. 77-84.

35. Сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен - критический взгляд на проблему / И.И. Ситкин [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология – 2011. – Т. 5, – № 2. – С. 45-53.
36. Степанова, Ю.А. Опухоли надпочечников: клиничко-лучевая диагностика (обзор литературы) / Ю.А. Степанова, Н.Н. Ветшева, С.В. Берелавичус // Медицинская визуализация – 2014. – № 2.– С. 48-60.
37. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела / К.К. Кубачева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования – 2010. – Т. 2, – № 1.– С. 22-27.
38. Хирургическое лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза / З.А. Майстренко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, – № 3.– С. 186-195.
39. Шепелькевич, А.П. Патогенетические аспекты и проблемные вопросы ранней диагностики субклинического гиперкортицизма / А.П. Шепелькевич, Ю.В. Дыдышко // Лечебное дело научно-практический терапевтический журнал – 2013. – № 5 (33). – С. 76-82.
40. Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с ожирением: причина или конкурирующее заболевание / Ж.Е. Белая [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2016. – Т. 13 – № 1. – С. 57-61.
41. “Nonfunctional” adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes / D. Lopez [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 165, – № 8. – P. 533-542.
42. 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice / A. Hermanowski-Vosatka [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Vol. 202, – № 4. – P. 517-527.

43. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. / Y. Kotelevtsev [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94, – № 26. – P. 14924-14929.
44. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response / J.W. Tomlinson [et al.] // Endocrine Reviews. – 2004. – Vol. 25, – № 5. – P. 831-866.
45. 11-Oxygenated C19 Steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome. / M.W. O'Reilly [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102, – № 3. – P. 840-848.
46. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 reductase activity is dependent on a high ratio of NADPH/NADP⁺ and is stimulated by extracellular glucose / A.A. Dzyakanchuk [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2009. – Vol. 301, – № 1–2. – P. 137-141.
47. 18-F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients / L. Groussin [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, – № 5. – P. 1713-1722.
48. 18-Hydroxycorticosterone, 18-hydroxycortisol, and 18-oxocortisol in the diagnosis of primary aldosteronism and its subtypes / P. Mulatero [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, – № 3. – P. 881-889.
49. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. / P.M. Stewart [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, – № 8687. – P. 431-433.
50. 5alpha-reductase and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche. / M.E. Silfen [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. / – 2002. – Vol. 87, – № 10. – P. 4647-4651.

51. 5 α -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents / D.E.W. Livingstone [et al.] // Diabetes – 2015. – Vol. 64, – № 2. – P. 447-458.
52. 6 β -hydroxycortisol excretion in hypercortisolemic states / E. Voccia [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1979. – Vol. 48, – № 3. – P. 467-471.
53. A 5-year prospective follow-up study of lipid-rich adrenal incidentalomas: no tumor growth or development of hormonal hypersecretion / C. Schalin-Jäntti [et al.] // Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 30, – № 4. – P. 481-487.
54. A diagnosis not to be missed: Nonclassic steroid 11 β -hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism / N. Reisch [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, – № 10. – P. 1620-1625.
55. A genetic defect resulting in mild low-renin hypertension. / R.C. Wilson [et al.] // Proc. Natl. Acad. – 1998. – Vol. 95, – № 17. – P. 10200-10205.
56. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K⁺ channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma / L. Lenzini [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, – № 8. – P. 1089-1095.
57. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G.P. Rossi [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, – № 11. – P. 2293-2300.
58. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. / K. Hiramatsu, [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1981. – Vol. 141, – № 12. – P. 1589-1593.
59. A simple non-invasive procedure for the investigation of cytochrome P-450 IIIA dependent enzymes in humans. / T. Bienvenu [et al.] // International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology. – 1991. – Vol. 29, – № 11. – P. 441-445.

60. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology / F. Mantero [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2000. – Vol. 85, – № 2. – P. 637-644.
61. Adrenal adenoma with 18-hydroxycorticosterone excess and hypertension: a variant of aldosteronomas. / T. Kigoshi [et al.] // *Hormone Research*. – 1984. – Vol. 19, – № 4. – P. 224-231.
62. Adrenal adenoma with excess secretion of corticosterone and 18-hydroxycorticosterone. / M. Morioka [et al.] // *Journal of Urology*. – 1990. – Vol. 144, – № 3. – P. 731-732.
63. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / A. Berruti [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23, – № suppl 7. – P. 131-138.
64. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: Single centre experience / A. Comlekci [et al.] // *Endocrine* – 2010. – Vol. 37, – № 1. – P. 40-46.
65. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? / M. Reincke [et al.] // *Endocrine Research*. – 1996. – Vol. 22, – № 4. – P. 757-761.
66. Adrenal incidentalomas: diagnostic evaluation and long-term follow-up / L. Vilar [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2008. – Vol. 14, – № 3. – P. 269-278.
67. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. / E. M. Caoili [et al.] // *Radiology* – 2002. – Vol. 222, – № 3. – P. 629-633.
68. Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review / F. Audenet [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 31, – № 5. – P. 1037-1043.
69. Adrenal vein sampling in primary aldosteronism: towards a standardised protocol. / S. Monticone [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2015. – Vol. 3, – № 4 – P. 296-303.

70. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry / O. Vonend [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, – № 5. – P. 990-995.
71. Adrenocortical adenoma producing 18-hydroxycorticosterone. / T. Un-no [et al.] // International Journal of Urology. – 1996. – Vol. 3, – № 6. – P. 491-493.
72. Adrenocortical carcinoma / T. Else [et al.] // Endocrine Reviews. – 2014. – Vol. 35, – № 2. – P. 282-326.
73. Alberti, K.G.M.M. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation / K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabetic medicine. – 1998. – Vol. 15, – № 7. – P. 539-553.
74. Allolio, B. Praktische Endokrinologie / B. Allolio, H. Schulte – Munich.: Urban&Fischer, 2010. Ed. 2– P. 697. [Book in German]
75. Allolio, B. Adrenocortical carcinoma: clinical update / B. Allolio, M. Fassnacht // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 91, – № 6. – P. 2027-2037.
76. Altered responses of plasma 18-hydroxycorticosterone and aldosterone to angiotensin II and adrenocorticotropin in patients with a 18-hydroxycorticosterone-producing tumor. / K. Uchida [et al.] // Japanese Journal of Medicine. – 1989. – Vol. 28, – № 4. – P. 446-451.
77. Amar, L. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas / L. Amar [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92, – № 10. – P. 3822-3828.
78. AME position statement on adrenal incidentaloma / M. Terzolo [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol. 164, – № 6. – P. 851-870.
79. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas:

Executive Summary of Recommendations / M. Zeiger [et al.] // Endocrine Practice. – 2009. – Vol. 15, – № 5. – P. 450-453.

80. Analysis of the role of Igf2 in adrenal tumour development in transgenic mouse models. / C. Drelon [et al.] // PLoS One – 2012. – Vol. 7, – № 8. – P. 44171.

81. Andrew, R. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man / R. Andrew, D.I.W. Phillips, B.R. Walker // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 83, – № 5. – P. 1806-1806.

82. Angiotensin II type 1–receptor activating antibodies in renal-allograft rejection / D. Dragun [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, – № 6. – P. 558-569.

83. Apparent cortisone reductase deficiency: a functional defect in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 / A. Jamieson [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Vol. 84, – № 10. – P. 3570-3574.

84. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome / G. Assié [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, – № 22. – P. 2105-2114.

85. Asbach, E. Recent developments in primary aldosteronism / E. Asbach, T. Williams, M. Reincke // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes – 2016. – Vol. 124, – № 6. – P. 335-341.

86. Auchus, R.J. The Classic and Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasias / R. J. Auchus // Endocrine Practice. – 2015. – Vol. 21, – № 4. – P. 383-389.

87. Bancos, I. Diagnosis of a malignant adrenal mass: the role of urinary steroid metabolite profiling. // I. Bancos, W. Arlt // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity. – 2017. – Vol. 24, – № 3. – P. 200-207.

88. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome / M. Fassnacht [et al.] //

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, – № 6. – P. 2760-2766.

89. Bimodal distribution of renal cytochrome P450 3A activity in humans. / B.D. Haehner [et al.] // Molecular Pharmacology. – 1996. – Vol. 50, – № 1. – P. 52-59.

90. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster / K.A. Vanderveen [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, – № 6. – P. 1158-1166.

91. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study / I. Chiodini [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94, – № 9. – P. 3207-3214.

92. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism / C. Eller-Vainicher [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2012. – Vol. 27, – № 10. – P. 2223-2230.

93. Brereton, R.G. Chemometrics. Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant / R.G. Brereton. – Chichester.: John Wiley & Sons, 2003. – p.504

94. Bujalska, I.J. Does central obesity reflect Cushing's disease of the omentum?? / I. J. Bujalska, S. Kumar, P. M. Stewart // Lancet – 1997. – Vol. 349, – № 9060. – P. 1210-1213.

95. Bülow, B. Adrenal incidentaloma-experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. / B. Bülow, B. Ahrén, Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours // Journal of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 252, – № 3. – P. 239-246.

96. Calissendorff, J. Adrenocortical cancer: mortality, hormone secretion, proliferation and urine steroids? experience from a single centre spanning three decades / J. Calissendorff, F. Calissendorff, H. Falhammar // BMC Endocrine Disorders. – 2016. – Vol. 16, – № 1. – P. 1-7.

97. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. / B. R. Walker [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1995. – Vol. 80, – № 11. – P. 3155-3159.
98. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study / G.Di Dalmazi [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2, – № 5. – P. 396-405.
99. Case for the wider adoption of mass spectrometry-based adrenal steroid testing, and beyond / P.J. Monaghan [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, – № 12. – P. 4434-4437.
100. Chapman, K. 11-Hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action / K. Chapman, M. Holmes, J. Seckl // *Physiological Reviews*. – 2013. – Vol. 93, – № 3. – P. 1139-1206.
101. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance / G. W. L. Boland [et al.] // *Radiology* – 2011. – Vol. 259, – № 1. – P. 117-126.
102. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. / C.S. Peña [et al.] // *Radiology*. – 2000. – Vol. 217, – № 3. – P. 798-802.
103. Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta). / E. Mornet [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1989. – Vol. 264, – № 35. – P. 20961-209677.
104. Choi, M.H. Bringing GC-MS profiling of steroids into clinical applications / M.H. Choi, B.C. Chung // *Mass Spectrometry Reviews*. – 2015. – Vol. 34, – № 2. – P. 219-236.

105. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. / Y.Y. Cho [et al.] // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 28, – № 5. – P. 557-564.
106. Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin releasing hormone test in Cushing's syndrome / E. Valassi [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, – № 12. – P. 4851-4859.
107. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations. / S. Menabò [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2014. – Vol. 22 – № 5– P. 610–616.
108. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / P.W. Speiser [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, – № 9. – P. 4133-4160.
109. Conn, J.W. Primary aldosteronism: a new clinical entity. / J.W. Conn, L.H. Louis // Transactions of the Association of American Physicians – 1955. – Vol. 68, – 215–31. P. 231-233.
110. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's Syndrome / F. Beuschlein [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370, – № 11. – P. 1019-1028.
111. Cooper, M.S. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation / M. S. Cooper, P. M. Stewart // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94, – № 12. – P. 4645-4654.
112. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas / M. Debono [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 99, – № 12. – P. 4462-4470.

113. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. / H. M. Zhang [et al.] // *Clinical Radiology*. – 2012. – Vol. 67, – № 1. – P. 38-46.
114. Cushing's syndrome / A. Lacroix [et al.] // *Lancet* – 2015. – Vol. 386, – № 9996. – P. 913-927.
115. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. / K. Joehrer [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 1997. – Vol. 6, – № 11. – P. 1829-1834.
116. Deficient inactivation of cortisol by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. / B.R. Walker [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 1993. – Vol. 39, – № 2. – P. 221-227.
117. Degenhart, C. [Adrenal tumors: principles of imaging and differential diagnostics]. / C. Degenhart // *Der Radiologe* – 2014. – Vol. 54, – № 10. – P. 998-1006. [Article in German]
118. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas / E.M. Caoili [et al.] // *American Journal of Roentgenology* – 2000. – Vol. 175, – № 5. – P. 1411-1415.
119. Determination of reference intervals for urinary steroid profiling using a newly validated GC-MS/MS method / W. H. A. de Jong [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2017. – Vol. 56, – № 1. – P. 103-112.
120. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis / I. Bancos [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 175, – № 2. – P. 65-80.
121. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism / McKenna, TJ. [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1991. – Vol. 73, – № 5. – P. 952-957.
122. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. / T.M.A. Kerkhofs [et al.] // *Hormones and Cancer* – 2015. – Vol. 6, – № 4. – P. 168-175.

123. Diagnostik des adrenogenitalen Syndroms vom Typ des 11 β -Hydroxylase-Mangels mit der gaschromatographisch-massenspektrometrischen Harnsteroidprofilanalyse / S.A. Wudy [et al.] // DMW - Deutsche. Medizinische Wochenschrift – 2008. – Vol. 122, – № 01/02. – P. 3-10. [Article in German]
124. Dinnes, J. Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis / J. Dinnes I. Bancos, L. Ferrante // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 175, – № 2. – P. 51-64.
125. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. / M.A. Blake [et al.] // Radiology – 2006. – Vol. 238, – № 2. – P. 578-585.
126. Does tumor heterogeneity limit the use of the Weiss criteria in the evaluation of adrenocortical tumors? / C. Pohlink [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2004. – Vol. 27, – № 6. – P. 565-569.
127. Dunnick, N.R. Imaging of adrenal incidentalomas: current status / N.R. Dunnick, M. Korobkin // American Journal of Roentgenology. – 2002. – Vol. 179, – № 3. – P. 559-568.
128. Ekins, R.P. The estimation of thyroxine in human plasma by an electrophoretic technique. / R. P. Ekins // Clinica Chimica Acta. – 1960. – Vol. 5, – P. 453-459.
129. Elevated “free” 18-hydroxy-corticosterone excretion as a possible indicator for early diagnosis of primary aldosteronism. / S. Abdelhamid [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry. – 1981. – Vol. 14, – № 9. – P. 913-920.
130. Eneroth, P. Identification and quantification of neutral fecal steroids by gas-liquid chromatography and mass spectrometry: studies of human excretion during two dietary regimens. / P. Eneroth, K. Hellstroem, R. Ryhage // The Journal of Lipid Research. – 1964. – Vol. 5, – P. 245-262.

131. Etiologies of 1 173 hospitalized cases with adrenal incidentaloma / L. Li [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi – 2014. – Vol. 94, – № 8. – P. 587–590. [Article in Chinese]
132. Evaluation of adrenal metastases from renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma: use of delayed contrast-enhanced CT / Y.A. Choi [et al.] // Radiology – 2013. – Vol. 266, – № 2. – P. 514-520.
133. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. / V. Ozdemir [et al.] // Pharmacogenetics. – 2000. – Vol. 10, – № 5. – P. 373-388.
134. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension / M. I. New [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1977. – Vol. 44, – № 5. – P. 924-933.
135. Evidence of coexisting changes in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 5 beta-reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. / A. Soro [et al.] // Hypertension. (Journal, magazine, 1979). – 1995. – Vol. 25, – № 1. – P. 67-70.
136. Fassnacht, M. Clinical management of adrenocortical carcinoma / M. Fassnacht, B. Allolio // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism– 2009. – Vol. 23, – № 2. – P. 273-289.
137. Fassnacht, M. Update in adrenocortical Carcinoma / M. Fassnacht, M. Kroiss, B. Allolio // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, – № 12. – P. 4551-4564.
138. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma / D. Deandreis [et al.] // Hormones and Cancer – 2011. – Vol. 2, – № 6. – P. 354-362.
139. FDG-PET in adrenocortical carcinoma / A. Becherer [et al.] // Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. – 2001. – Vol. 16, – № 4. – P. 289-295.

140. Ferrari, P. Role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. / P. Ferrari, Z. Krozowski // *Kidney International*. – 2000. – Vol. 57, – № 4. – P. 1374-1381.
141. Fischer, E. [Incidentaloma and subclinical disorders of the adrenal gland]. / E. Fischer, F. Beuschlein // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2013. – Vol. 138, – № 8. – P. 375-380. [Article in German]
142. Fishbein, L. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. / L. Fishbein, S. Merrill, D.L. Fraker // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20, – № 5. – P. 1444-1450.
143. Follow-up of patients with adrenal incidentaloma, in accordance with the European society of endocrinology guidelines: Could we be safe? / V. Morelli [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2017. – Vol. 40, – № 3. – P. 331-333.
144. From benign adrenal incidentaloma to adrenocortical carcinoma: an exceptional random event. / I. Belmihoub [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, – № 6. – P. 15-19.
145. Funder, J.W. Apparent mineralocorticoid excess / J.W. Funder // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2017. – Vol. 165, – № 3. – P. 151-153.
146. 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) / N. Krone [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*– 2010. – Vol. 121, – № 3–5. – P. 496-504.
147. Genetic and potential autoimmune triggers of primary aldosteronism / T.A. Williams [et al.] // *Hypertension* – 2015. – Vol. 66, – № 2. – P. 248-253.
148. Genetic landscape of sporadic unilateral adrenocortical adenomas without *prkaca* p.leu206arg mutation / C.L. Ronchi [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, – № 9. – P. 3526-3538.

149. Genetic spectrum and clinical correlates of somatic mutations in aldosterone-producing adenoma / F.L. Fernandes-Rosa [et al.] // Hypertension – 2014. – Vol. 64, – № 2. – P. 354-361.
150. Guengerich, F.P. Characterization of human cytochrome P450 enzymes. / F.P. Guengerich // Faseb Journal. – 1992. – Vol. 6, – № 2. – P. 745-748.
151. Handelsman, D.J. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism / D. J. Handelsman, L. Wartofsky // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, – № 10. – P. 3971-3973.
152. Harrison's Internal Medicine/ edit. D.L. Kasper, [et al.]: – New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City: McGraw-Hill Education, 2015. Ed. 19– p. 3985.
153. Herse, F. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. / F. Herse, B. LaMarca // American Journal of Reproductive Immunology. – 2013. – Vol. 69, – № 4. – P. 413-418.
154. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing / F.M. Brouwers [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 91, – № 11. – P. 4505-4509.
155. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. / M. Stowasser [et al.] // Journal of Hypertension. – 2003. – . Vol. 21, – № 11. – P. 2149-2157.
156. Honour, J.W. Urinary steroid profile analysis. / J.W. Honour // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. – 2001. – Vol. 313, – № 1–2. – P. 45-50.

157. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study / E. Vassilatou [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – Vol. 70, – № 5. – P. 674-679.
158. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5 / U.I. Scholl [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 109, – № 7. – P. 2533-2538.
159. Impaired glucose tolerance and insulin resistance are associated with increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and elevated hepatic 5alpha-reductase activity. / J.W. Tomlinson [et al.] // *Diabetes* – 2008. – Vol. 57, – № 10. – P. 2652-2660.
160. Imperato-McGinley, J. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. / J. Imperato-McGinley, Y.-S. Zhu // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2002. – Vol. 198, – № 1–2. – P.51-59.
161. Incidentally Discovered Adrenal Masses* / R.T. Kloos [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 1995. – Vol. 16, – № 4. – P. 460-484.
162. Increased 5-alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. / D.A. Vassiliadi [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2009. – Vol. 94, – № 9. – P. 3558-3566.
163. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. / B.R. Walker [et al.] // *Hypertension. (Journal, magazine, 1979)*. – 1998. – Vol. 31, – № 4. – P. 891-895.
164. Increased in vivo regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. / T.C. Sandeep [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, – № 3. – P. 872-879.
165. Increased urinary free cortisol: a potential intermediate phenotype of essential hypertension. / W.R. Litchfield [et al.] // *Hypertension. (Journal, magazine, 1979)*. – 1998. – Vol. 31, – № 2. – P. 569-574.

166. Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension. / B.R. Walker, R. [et al.] // Hypertension. (Journal, magazine, 1979). – 1996. – Vol. 27, – № 2. – P. 190-196.
167. Insulin resistance and metabolic syndrome in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas: a cause-effect relationship? / M. Peppia [et al.] // Metabolism. – 2010. – Vol. 59, – № 10. – P. 1435-1441.
168. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma / G. Assié [et al.] // Nature Genetics. – 2014. – Vol. 46, – № 6. – P. 607-612.
169. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. / T. Shimada [et al.] // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1994. – Vol. 270, – № 1. – P. 414-423.
170. Jakimiuk, A.J. 5-alpha-Reductase activity in women with polycystic ovary syndrome / A.J. Jakimiuk, S.R. Weitsman, D.A. Magoffin // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Vol. 84, – № 7. – P. 2414-2418.
171. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. / M. Choi [et al.] // Science – 2011. – Vol. 331, – № 6018. – P. 768-772.
172. Kamp, H.J. van der . Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. / H. J. van der Kamp, J.M. Wit // European Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol. 151, Suppl 3. – P. 71-75.
173. Kang, H.J. The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility. / H.J. Kang, J. Imperato-McGinley, Y.S. Zhu. – 2014. – Vol. 101, – № 2. – P. 310-316.
174. Kotłowska, A. Urine metabolomics analysis for adrenal incidentaloma activity detection and biomarker discovery. / A. Kotłowska, K. Sworczak, P. Stepnowski // Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. – 2011. – Vol. 879, – № 5–6. – P. 359-363.

175. Lam, K.-Y. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. / K.Y. Lam, C.Y. Lo / *Clinical Endocrinology*. – 2002. – Vol. 56, – № 1. – P. 95-101.
176. Lapworth, R. 18-hydroxycorticosterone as a marker for primary hyperaldosteronism / R. Lapworth, F. Short, V. H.T. James // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. – 1989. – Vol. 26, – № 3. – P. 227-232.
177. Lau, S.K. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later / S.K. Lau, L.M. Weiss // *Human Pathology*. – 2009. – Vol. 40, – № 6. – P. 757-768.
178. Lehnert, H. Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel / Lehnert H. – Luebeck: Thieme, 2015. Ed. 4. p. 711. [Book in German]
179. Leidig-Bruckner, G. Endokrine Tumoren / G. Leidig-Bruckner // *Der Radiologe* – 2014. – Vol. 54, – № 10. – P. 966-974. [Article in German]
180. Libe, R. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management / R. Libe, A. Fratticci, J. Bertherat // *Endocrine-Related Cancer* – 2007. – Vol. 14, – № 1. – P. 13-28.
181. Lindsay, R.S. Subcutaneous adipose 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in pima indians and caucasians / R.S. Lindsay // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, – № 6. – P. 2738-2744.
182. Lipman, M.M. An alternate pathway for cortisol metabolism: 6 β -hydroxycortisol production by human tissue slices / M.M. Lipman, F.H. Katz, J.W. Jailer // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1962. – Vol. 22, – № 3. – P. 268-272.
183. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study / V. Morelli, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, – № 3. – P. 827-834.

184. Luft, F.C. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase-2 and salt-sensitive hypertension / F. C. Luft // *Circulation* – 2016. – Vol. 133, – № 14. – P. 1335-1337.
185. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors / M. Fassnacht [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 175, – № 2. – P. 1-34.
186. Management of endocrine disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment / A. Bachelot [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, – № 4. – P. 167-181.
187. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). / M.M. Grumbach [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 138, – № 5. – P. 424-429.
188. McDonald, J.G. Steroid profiling by gas chromatography–mass spectrometry and high performance liquid chromatography–mass spectrometry for adrenal diseases / J.G. McDonald, S. Matthew, R.J. Auchus // *Hormones and Cancer* – 2011. – Vol. 6, – № 6. – P. 324-332.
189. MDCT in the differentiation of adrenal masses: comparison between different scan delays for the evaluation of intralesional washout. / G. Angelelli [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2013. – .Vol. 2013, – P. 957680.
190. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism / R.J. Auchus [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, – № 7. – P. 2648-2651.
191. Measurement of urinary free cortisol by tandem mass spectrometry and comparison with results obtained by gas chromatography-mass spectrometry and two commercial immunoassays / L. Wood [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 45, – № 4. – P. 380-388.

192. Measurement of urinary steroid profile in patients with adrenal tumor as a screening method for carcinoma. / S. Minowada [et al.] // *Endocrinology Japan*. – 1985. – Vol. 32, – № 1. – P. 29-37.
193. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. / W.F. Young [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – Vol. 93, – № 6. – P. 2578-2583.
194. Mody, M.K. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. / M.K. Mody, E.A. Kazerooni, M. Korobkin // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 1995. – Vol. 19, – № 3. – P. 434-439.
195. Monder, C. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: fact or fancy? / C. Monder, C. H. Shackleton // *Steroids* – 1984. – Vol. 44, – № 5. – P. 383-417.
196. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's Syndrome: a cohort study / O.M. Dekkers [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, – № 6. – P. 2277-2284.
197. Nieman, L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening / L. K. Nieman // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 173, – № 4. – P. 33-38.
198. Nieman, L.K. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, – № 5. – P. 1526-1540.
199. Nieman, L.K. Update on subclinical Cushing's syndrome / L.K. Nieman // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2015. – Vol. 22, – № 3. – P. 180-184.
200. Nimkarn, S. Steroid 11-beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia / S. Nimkarn, M. I. // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 19, – № 3. – P. 96-99.
201. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics / M. Haissaguerre [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, – № 11. – P. 4346-4354.

202. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. – 2000. – P. 253.
203. Odermatt, A. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: Regeneration of active glucocorticoids is only part of the story / A. Odermatt, P. Klusonova // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 151, – P. 85-92.
204. Palermo, M. Congenital deficiency of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (apparent mineralocorticoid excess syndrome): diagnostic value of urinary free cortisol and cortisone. / M. Palermo, G.Delitala, F.Mantero // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2001. – Vol. 24, – № 1. – P. 17-23.
205. Payne, A.H. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones / A.H. Payne, D.B. Hales // *Endocrine Reviews*. – 2004. – Vol. 25, – № 6. – P. 947-970.
206. Pedrazzini, M.E. de Analysis of urinary steroid profiles of women with Cushing's syndrome by computerised gas chromatography-mass spectrometry. / M.E. de Pedrazzini, O.D. Bruno, E.G. Gros // *Acta Physiologica Latino Americana*. – 1983. – Vol. 33, – № 3. – P. 243-252.
207. Penning, T.M. Liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS) of steroid hormone metabolites and its applications / T.M. Penning, S.H. Lee, Y. Lin // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 121, – № 3–5. – P. 546-555.
208. Peppia, M. Adrenal incidentalomas and cardiometabolic morbidity: An emerging association with serious clinical implications / M. Peppia, C. Koliaki, S.A. Raptis // *Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 268, – № 6. – P. 555-566.
209. Peppercorn, P.D. Imaging of incidentally discovered adrenal masses / P.D. Peppercorn, A.B. Grossman, R.H. Reznek // *Clinical Endocrinology*. – 1998. – Vol. 48, – № 4. – P. 379-388.

210. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas / M. Lafont [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, – № 2. – P. 417-421.
211. Peter, M. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11beta-hydroxylase deficiencies. / M. Peter, J.M. Dubuis, W.G. Sippell // Hormone Research. – 1999. – Vol. 51, – № 5. – P. 211-222.
212. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J.W.M. Lenders [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 99, – № 6. – P. 1915-1942.
213. Phillipou, G. Investigation of urinary steroid profiles as a diagnostic method in Cushing's syndrome. / G. Phillipou // Clinical Endocrinology. – 1982. – Vol. 16. – № 5. – P. 433-439.
214. Phillipov, G. Apparent cortisone reductase deficiency: a unique form of hypercortisolism. / G. Phillipov, M. Palermo, C.H. Shackleton // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1996. – Vol. 81, – № 11. – P. 3855-3860.
215. Plouin P.F. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma / P.F. Plouin, L. Almar, O.M. Dekkers // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 174, – № 5. – P. 1-10.
216. Preexisting adrenal masses in patients with adrenocortical carcinoma: clinical and radiological factors contributing to delayed diagnosis / L. Ozsari [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 51, – № 2. – P. 351-359.
217. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice / S. Monticone [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69, – № 14. – P. 1811-1820.
218. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. / L. Barzon [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2003. – Vol. 149, – № 4. – P. 273-285.

219. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. / S. Bovio [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2006. – Vol. 29, – № 4– P. 298-302.
220. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism / S. Boulkroun [et al.] // *Hypertension* – 2012. – Vol. 59, – № 3. – P. 592-598.
221. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. / G. Bernini [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 146, – № 4. – P. 523-529.
222. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. / A.M. Sawka [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – Vol. 135, – № 4. – P. 258-261.
223. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. / Y. Miyake [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2014. – Vol. 61, – № 1. – P. 35-40.
224. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and β -catenin. / J.H. Heaton [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2012. – Vol. 181, – № 3. – P. 1017-1033.
225. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study / G.Di Dalmazi [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 166, – № 4. – P. 669-677.
226. Quantitative analysis of human serum corticosterone by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. / A. Ghulam [et al.] // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* – 1999. – Vol. 727, – № 1–2. – P. 227-233.

227. Quinkler, M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle / M. Quinkler, P. M. Stewart // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88, – № 6. – P. 2384-2392.
228. Radiographic characteristics of adrenal masses preceding the diagnosis of adrenocortical cancer / T.M. Nogueira [et al.] // *Hormones and Cancer* – 2015. – Vol. 6, – № 4. – P. 176-181.
229. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? / T.J. Cawood [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 161, – № 4. – P. 513-527.
230. Reduced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in experimental nephrotic syndrome. / B. Vogt [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2002. – Vol. 17, – № 5. – P. 753-758.
231. Regulation of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the rat adrenal / H. Morita [et al.] // *Endocrine*. – 1997. – Vol. 7, – № 3. – P. 331-335.
232. Relative adrenal insufficiency in mice deficient in 5-reductase 1 / D.E.W. Livingstone [et al.] // *Journal of Endocrinology*– 2014. – Vol. 222, – № 2. – P. 257-266.
233. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas / L. Barzon [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 84, – № 2. – P. 520-526.
234. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study / V. Morelli [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol. 26, – № 8. – P. 1816-1821.
235. Role of HSD11B2 polymorphisms in essential hypertension and the diuretic response to thiazides / T.A. Williams [et al.] // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 67, – № 2. – P. 631-637.

236. Ross, N.S. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. / N. S. Ross // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. – 1994. – Vol. 23, – № 3. – P. 539-546.
237. Rossitto, G. Elevation of angiotensin-II type-1-receptor autoantibodies titer in primary aldosteronism as a result of aldosterone-producing adenoma / G. Rossitto, G.Regolisti, E. Rossi // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, – № 2. –P. 526-533.
238. Sabbadin, C. Hyperaldosteronism: screening and diagnostic tests / C. Sabbadin, F. Fallo // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2016. – Vol. 23, – № 2. – P. 69-72.
239. Sabbadin, C. Syndromes that mimic an excess of mineralocorticoids / C. Sabbadin, D. Armanini // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2016. – Vol. 23, – № 3. – P. 231-235.
240. Sane, T. Is Biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? / T. Sane, C. Schalin-Jäntti, M. Raade // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97, – № 6. – P. 2077-2083.
241. Schoenheimer, R. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism / R. Schoenheimer, D. Rittenberg // *Science* (80). – 1935. – Vol. 82, – № 2120. – P. 156-157.
242. Schöneshöfer, M. Comparison of different high-performance liquid chromatographic systems for the purification of adrenal and gonadal steroids prior to immunoassay. / M. Schöneshöfer, H.J. Dulce // *Journal of Chromatography A*. – 1979. – Vol. 164, – № 1. – P. 17-28.
243. Seckl, J.R. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action / J. R. Seckl // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2004. – Vol. 4, – № 6. – P. 597-602.
244. Secretion of 6 beta-hydroxycortisol by normal human adrenals and adrenocortical adenomas / N. Szucs, I [et al.] // *Steroids*. – 2003. – Vol. 68, – № 5. – P. 477-482.

245. Several homozygous mutations in the gene for 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. / R.C. Wilson [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1995. – Vol. 80, – № 11. – P. 3145-3150.
246. Shackleton, C. Clinical steroid mass spectrometry: A 45-year history culminating in HPLC–MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis / C. Shackleton // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 121, – № 3–5. – P. 481-490.
247. Shackleton, C.H. Mass spectrometry: application to steroid and peptide research. / C.H. Shackleton // *Endocrine Reviews*. – 1985. – Vol. 6, – № 3. – P. 441-486.
248. Shackleton, C.H. Profiling steroid hormones and urinary steroids. / C.H. Shackleton // *Journal of Chromatography A*. – 1986. – Vol. 379, – P. 91-156.
249. Shimojo, M. Apparent mineralocorticoid excess syndromes / M. Shimojo, P.M. Stewart // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 1995. – Vol. 18, – № 7. – P. 518-532.
250. Single nucleotide polymorphism array profiling of adrenocortical tumors - evidence for an adenoma carcinoma sequence? / C. L. Ronchi [et al.] // *PLoS One* – 2013. – Vol. 8, – № 9. – P. 73959.
251. Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas / T.A. Williams [et al.] // *Hypertension* – 2014. – Vol. 63, – № 1. – P. 188-195.
252. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension / F. Beuschlein [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45, – № 4. – P. 440-444.
253. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension / E.A.B. Azizan [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45, – № 9. – P. 1055-1060.

254. Song, J.H. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy / J.H. Song, F.S. Chaudhry, W.W. Mayo-Smith // *American Journal of Roentgenology*. – 2008. – Vol. 190, – № 5. – P. 1163-1168.
255. Specific determination of urinary 6beta-hydroxycortisol and cortisol by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. / M. Ohno [et al.] // *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*. – 2000. – Vol. 746, – № 1. – P. 95-101.
256. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status / I. Chiodini [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, – № 5. – P. 2237-2241.
257. Steroid 5alpha-Reductase Deficiency in a 65-year-old male pseudohermaphrodite: the natural history, ultrastructure of the testes, and evidence for inherited enzyme heterogeneity* / J. Imperato-mcginley [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1980. – Vol. 50, – № 1. – P. 15-22.
258. Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency / G.G. Lavery [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, – № 10. – P. 3827-3832.
259. Steroid hormone production in patients with aldosterone producing adenomas / M. Moors [et al.] // *Hormone and Metabolic Research*. – 2015. – Vol. 47, – № 13. – P. 967-972.
260. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism / W. Arlt [et al.] // *Journal of Clinical Investigation Insight* – 2017. – Vol. 2, – № 8. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93136>

261. Steroid profile in urine: a useful tool in the diagnosis and follow up of adrenocortical carcinoma. / S. Gröndal [et al.] // *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* – 1990. – Vol. 122, – № 5. – P. 656-663.
262. Steroid profiling by LC-MS/MS in nonsecreting and subclinical cortisol-secreting adrenocortical adenomas / G.Di Dalmazi [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* / – 2015. – Vol. 100, – № 9. – P. 3529-3538.
263. Stewart, P.M. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: implications for clinical medicine. / P.M. Stewart // *Clinical Endocrinology.* – 1996. – Vol. 44, – № 5. – P. 493-499.
264. Stewart, P.M. Mineralocorticoid hypertension / P.M. Stewart // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, – № 9161. – P. 1341-1347.
265. Study of the urinary ratio of 6 beta-hydroxycortisol/cortisol as a biomarker of CYP3A4 activity in Egyptian patients with chronic liver diseases. / E.S. Eldesoky, [et al.] // *Biomarker Insights.* – 2007. – Vol. 1, – P. 157-164.
266. Subclinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features / R. Rossi [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2000. – Vol. 85, – № 4. – P. 1440-1448.
267. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. / V. Morelli [et al.] // *Clinical. Endocrinology.* – 2010. – Vol. 73, – № 2. – P. 161-166.
268. Szolar, D.H. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. / D.H. Szolar, F.H. Kammerhuber // *Radiology.* – 1998. – Vol. 207, – № 2. – P. 369-375.
269. Taylor, A.E. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow / A.E. Taylor, B. Keevil, I.T. Huhtaniemi // *European Journal of Endocrinology.* – 2015. – Vol. 173, – № 2. – P. 1-12.

270. The activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme and cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas / V. Morelli [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 53, – № 3. – P. 809-815.
271. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management / G. Mansmann [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2004. – Vol. 25, – № 2. – P. 309-340.
272. The diagnostic performance of urinary free cortisol is better than the cortisol: Cortisone ratio in detecting de novo Cushing's Syndrome: The use of a LC-MS/MS method in routine clinical practice / F. Ceccato [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2014. – Vol. 171, – № 1. – P. 1-7.
273. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. / P.M. Stewart [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 1993. – Vol. 38, – № 4. – P. 387-391.
274. The immunocytochemical localisation and distribution of cytochrome P-450 in normal human hepatic and extrahepatic tissues with a monoclonal antibody to human cytochrome P-450. / G.I. Murray [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1988. – Vol. 25, – № 4. – P. 465-475.
275. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J.W. Funder [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, – № 5. – P. 1889-1916.
276. The new instructions to authors for the reporting of steroid hormone measurements / M.E. Wierman [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, – № 12. – P. 4375-4375.
277. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods / I. Ilias [et al.] // *Endocrine-Related Cancer*. – 2007. – Vol. 14, – № 3. – P. 587-599.

278. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis / P. Anagnostis [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94, – № 8. – P. 2692-2701.
279. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice / C. Davenport [et al.] // Endocrine – 2011. – Vol. 40, – № 1. – P. 80-83.
280. The urinary steroid profile in patients diagnosed with adrenal incidentaloma. / A. Kotłowska [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2009. – Vol. 42, – № 6. – P.448-454.
281. Therapy of endocrine disease: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis / I. Bancos [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 175, – № 6. – P. 283-295.
282. Therrell, B.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. / B.L. Therrell // Endocrinology Metabolism Clinics of North America. – 2001. – Vol. 30, – № 1. – P. 15-30.
283. Thummel, K.E. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. / K.E. Thummel, G.R. Wilkinson // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 1998. – Vol. 38, – № 1. – P. 389-430.
284. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity / E. Rask [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87, – № 7. – P. 3330-3336.
285. Tsagarakis, S. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications / S. Tsagarakis, D. Vassiliadi, N. Thalassinou // Journal of Endocrinological Investigation. – 2006. – Vol. 29, – № 5. – P. 471-482.
286. Übersicht - Funktionelle bildgebende Diagnostik bei Nebennierentumoren / C. Bluemel [et al.] // TumorDiagnostik und Therapie. – 2013. – Vol. 34, – № 7. – P. 384-387. [Article in German]

287. Unusual steroid excretion in a child with low renin hypertension / E. Werder [et al.] // Research on Steroids. – 1974. – Vol. 6, – P. 385-389.
288. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era / S. Pillai [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2016. – Vol. 100, – P. 190-208.
289. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome / C.L. Lin [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1997. – Vol. 82, – № 1. – P. 151-155.
290. Urine free cortisol analysis by automated immunoassay and high-performance liquid chromatography for the investigation of Cushing's syndrome / S. Y. L. Ching [et al.] // Annals of Clinical Biochemistry. – 2006. – Vol. 43, – № 5. – P. 402-407.
291. Urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's Syndrome: is it worth doing and, if so, how? / H. Raff [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, – № 2. – P. 395-397.
292. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors / W. Arlt [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 96, – № 12. – P. 3775-3784.
293. Use of [18 F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma / G.C. Mackie [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, – № 7. – P. 2665-2671.
294. Wallukat G. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. / G. Wallukat [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1999. – Vol. 103, – № 7. – P. 945-952.
295. Walz, M.K. Adrenal tumours / M. K. Walz // Der Chirurg. – 2008. – Vol. 79, – № 11. – P. 1087-1096. [Article in German]
296. Watkins, P.B. Noninvasive tests of CYP3A enzymes. / P.B. Watkins // Pharmacogenetics. – 1994. – Vol. 4, – № 4. – P. 171-184.

297. Weiss, L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. / L. M. Weiss // American Journal of Surgical Pathology. – 1984. – Vol. 8, – № 3. – P. 163-169.
298. Wheeler, M.J. Hormone Assays in Biological Fluids / ed. M.J. Wheeler. –New-York: Springer International Publishing, 2013. Ed. 2. p. 413.
299. White, P. Disorders of steroid 11beta-hydroxylase isozymes / P.C. White, K. M. Curnow, L. Pascoe // Endocrine Reviews. – 1994. – Vol. 15, – № 4. – P. 421-438.
300. White, W.B. Secondary Hypertension / ed. W. B. White – Elsevier, 2004. Third Edit– p. 354.
301. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia – 2006. – p. 50.
302. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO Expert consultation – 2008. – p. 39.
303. Wilson, J.D. Steroid 5alpha-Reductase 2 Deficiency / J.D. Wilson, J.E. Griffin, D.W. Russell // Endocrine Reviews. – 1993. – Vol. 14, – № 5. –P. 577-593.
304. Wilson, R.C. Apparent mineralocorticoid excess / R. C. Wilson, S. Nimkarn, M.I. New // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 12, – № 3. – P. 104-111.
305. Wnt/ β -catenin pathway activation in adrenocortical adenomas is frequently due to somatic CTNNB1-activating mutations, which are associated with larger and nonsecreting tumors: A study in cortisol-secreting and -nonsecreting tumors / S. Bonnet [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2011. – Vol. 96, – № 2. – P. 419-426.
306. World Health Organization. WHO STEPS Instrument for Chronic Disease. – 2009. – p. 12.
307. World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. / // Journal of Hypertension. – 1999. – Vol. 17, – № 2. – P. 151–183.

308. Wudy, S.A. Gas chromatography-mass spectrometry profiling of steroids in times of molecular biology / S.A. Wudy, M.F. Hartmann // *Hormone and Metabolic Research*. – 2004. – Vol. 36, – № 6. – P. 415-422.
309. Wudy, S.A. Profiling Steroids by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Clinical Applications / Wudy S.A. // *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. – 2003. – P. 427-449.
310. Yalow, R.S. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. / R.S. Yalow, S.A. Berson // *Nature* – 1959. – Vol. 18, – P. 1648-1649.
311. Young, W.F. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives / W.F. Young // *Hormones and Cancer* – 2011. – Vol. 2, – № 6. – P. 341-347.
312. Young, W.F. The incidentally discovered adrenal mass / W.F. Young // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356, – № 6. – P. 601-610.
313. Zeiger, M.A. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas / M.A. Zeiger, S.S. Siegelman, A.H. Hamrahian // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, – № 7. – P. 2004-2015.
314. Zuber, S.M. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment / S.M. Zuber, V. Kantorovich, K. Pacak // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 40, – № 2. – P. 295-311.