

ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЗА ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Куликов Л.К., Быкова Н.М., Привалов Ю.А., Варламова С.В.,
Смирнов А.А., Соботович В.Ф.

*Иркутский государственный институт усовершенствования врачей;
МУЗ «Городская клиническая больница №10», Иркутск,
e-mail: giuv.surgery@yandex.ru*

Изучен риск развития гиперсекреции гормонов надпочечниками при наблюдении за больными с инциденталомами надпочечников в течение длительного времени. Наблюдали 174 больных с инциденталомами надпочечников (56 мужчин и 118 женщин, средний возраст), период наблюдения составил от 6 до 120 месяцев (регистрация пациентов происходила с 1996 по 2010 г. Полученные при обследовании данные записывались в соответствующие протоколы. План обследования включал: КТ надпочечников, определение кортизола, альдостерона крови, катехоламинов мочи через 6–12, 18–24, 60–70 и 120 месяцев. В результате обследования все больные были разделены на 4 группы: 1-я группа – роста опухоли и увеличение концентрации не было (105 человек); 2-я группа – выявлен только рост опухоли (21 человек); 3-я группа – выявлено только увеличение концентрации гормонов (4 человека); 4-я группа – выявлены и рост опухоли, и увеличение концентрации гормонов (7 человек). Увеличение концентрации гормонов чаще выявляли через 18–24 месяца (6 человек – 54,5%), преимущественно за счет альдостерона (4 человека). Больные 2, 3, 4-й групп были направлены на оперативное лечение. У больных 3 и 4-й групп морфологическая картина удаленных опухолей распределилась следующим образом: 2 феохромоцитомы, 6 аденом (всего прооперировано из этих групп 8 человек). В результате проведенного исследования было показано, что у больных с инциденталомами надпочечников имеется риск развития гиперсекреции гормонов надпочечниками с развитием субклинических и клинических синдромов.

Ключевые слова: инциденталома надпочечников, риск развития гиперсекреции гормонов, динамическое наблюдение

Инциденталомы – опухоли надпочечников, выявленные при различных радиологических обследованиях, не связанных с заболеваниями надпочечников. Такие опухоли могут быть как гормонально-неактивными, так и гормонально-активными, доброкачественными и злокачественными. Большинство инциденталом надпочечников клинически не имеют гормональной активности. Однако среди них с различной частотой встречаются кортизол- и альдостерон-продуцирующие аденомы, феохромоцитомы, клиническая картина которых, как правило, протекает атипично. Кроме этого, случайно выявляются «немые» адренокортикальные раки, метастазы рака других локализаций в надпочечники, а также редкие опухоли

надпочечников. Гиперкортицизм при инциденталомах надпочечников чаще представлен субклиническим вариантом синдрома Кушинга, который встречается у 5% таких больных. Альдостерон-продуцирующие аденомы составляют 1% среди инциденталом надпочечников, а феохромоцитомы – около 5%. Отдельные авторы отмечают, что не менее 50% феохромоцитом изначально были выявлены как инциденталомы надпочечников, и только около половины этих наблюдений сопровождалась артериальной гипертензией [1, 3, 5]. По данным других авторов, субклинический гиперкортицизм развивается в течение первых 4 лет наблюдения больных с инциденталомами надпочечников [6].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеется ограниченное количество публикаций о результатах длительного наблюдения за больными с инциденталомами надпочечников. В связи с этим однозначного ответа на вопрос, высок ли риск развития рака или гормональной активности, и если имеется, то через какой период времени, нет. В отдельных публикациях указано на низкий процент развития рака надпочечника и на невысокий процент развития гормональной активности через 6–30 месяцев [7]. Другие авторы считают, что риск развития гормональной активности существует. Причем он выше в первые 2 года, если размер опухоли надпочечников при выявлении был больше 3 см и если такие больные первоначально не имели клинических признаков характерных для синдрома Кушинга, таких как ожирение и сахарный диабет [8]. При гормонально-неактивных опухолях менее 3-х см, как правило, рекомендуется динамическое наблюдение, выполнение КТ надпочечников через 6, 12 и 24 месяца после постановки диагноза, повторение скрининговых гормональных тестов – каждые 2–4 года [4].

Цель работы – изучить динамику концентрации гормонов сыворотки крови у больных с инциденталомами надпочечников за длительный период наблюдения.

Материалы и методы

В исследование были включены 174 больных с инциденталомами надпочечников (118 женщин и 56 мужчин), проходивших обследование и лечение в больницах МУЗ ГКБ № 10 и Дорожной клинической больнице г. Иркутска за период с 1996 по 2009 г. в возрасте 16–74 лет (средний возраст – $48 \pm 1,01$ года). Все больные наблюдались в течение 10 лет с периодичностью контрольного обследования через 6–12 месяцев, 18–24 месяца, 60–70 месяцев и более 120 месяцев. В течение всего периода наблюдения выявляли наличие клинических признаков гормональной активности надпочечников, определяли гормоны

сыворотки крови (альдостерон, кортизол и ренин) и катехоламины в суточной моче, а также выполняли контрольную КТ надпочечников. Концентрацию альдостерона, ренина и кортизола сыворотки крови определяли методом радиоиммунного анализа с применением тест-систем производства IMMUNOTECH (Чехия). Концентрацию катехоламинов в суточной моче определяли флюориметрическим методом.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью прикладных программ STATISTIKA. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней арифметической. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали критерий t -Стьюдента, при ненормальном – непараметрические критерии Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Средний размер случайно выявленных опухолей надпочечников составил $23,27 \pm 1,12$ мм. Размеры опухолей надпочечников определяли по ее максимальному диаметру. Левостороннюю локализацию опухоли надпочечников имели 88 больных, 79 – имели правостороннюю локализацию, а у 7-ми больных обнаружены опухоли обоих надпочечников. Из 174 человек опухоли более 30 мм в диаметре обнаружены у 43 больных, из которых 37 – были оперированы. Причиной отказа в хирургическом лечении у двух больных были декомпенсированные соматические заболевания, а четверо больных отказались от хирургического лечения и остались под динамическим наблюдением. Таким образом, длительное наблюдение осуществляли у 137 больных с инциденталомами надпочечников.

Результаты динамического наблюдения роста опухолей с течением времени были нами опубликованы ранее [2]. Мы изучили изменения концентрации гормонов крови (кор-

тизола, альдостерона) и катехоламинов в моче у наблюдаемой категории больных. В зависимости от полученных результатов все больные нами были разделены на 4 группы (табл. 1).

Таблица 1

Результаты динамического наблюдения за больными с инциденталомами надпочечников

Номер группы	Признак	Кол-во человек	Процент
1	Не изменилось ничего	105	77,4
2	Произошло только увеличение опухоли	21	15,3
3	Произошло только увеличение концентрации гормонов	4	2,9
4	Произошло увеличение опухоли и концентрации гормонов	7	5,1
5	Всего	137	100

Из табл. 1 следует, что у большинства наблюдаемых больных 106 (77,4%) с инциденталомами надпочечников в течение 10 лет нами не выявлено каких-либо изменений размеров опухоли или концентрации гормонов. Увеличение размеров опухоли надпочечников более чем на 1 см обнаружено у 21-го больного (15,5%), а у 7-ми (5,1%) больных увеличились не только размеры опухолей в надпочечниках, но и выросла концентрация гормонов сыворотки крови у этих больных. Кроме того, выявили 4-х больных (2,9%), у которых не было выявлено роста опухоли, но выявлено увеличение концентрации гормонов сыворотки крови.

Далее нами изучена динамика изменений концентрации гормонов сыворотки крови в зависимости от времени наблюдения. Полученные результаты работы представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что количество выявленных больных, у которых увеличилась концентрация гормонов сыворотки крови, зависело от длительности наблюдения. Наиболее значимый результат оказался через 18–24 месяца наблюдения и выявлен у 6 (54,5%) больных, через 60–70 месяцев аналогичный результат обнаружен у 3-х (27,3%) больных. Выявлены случаи повышения концентрации гормонов и при наблюдении за инциденталомами надпочечников через 6–12 месяцев у 2-х (18,1%)

больных. Через 120 месяцев наблюдения увеличения концентрации гормонов сыворотки крови не наблюдали. Среднее количество увеличения концентрации кортизола в сыворотке крови оказалось больше его исходного значения в 2,5 раза. Однако выявленная разница оказалась статистически незначимой ($P > 0,05$). Среднее значение альдостерона по сравнению с его исходными показателями оказалось больше в 6 раз и разница этого показателя оказалась достоверной ($P = 0,032$). Хотя увеличение концентрации катехоламинов в моче через 10-летний период наблюдения составил в 4,6 раза, но в силу небольшого количества наблюдений эта разница оказалась недостоверной ($P > 0,05$). Кроме того, установлен тот факт, что в 54,5% случаев наблюдений увеличение концентрации гормонов надпочечников происходило только за счет концентрации альдостерона.

Девять больных, у которых произошло значительное увеличение концентрации гормонов крови или мочи, были направлены на оперативное лечение. Два человека, у которых произошло увеличение концентрации катехоламинов в суточной моче, но не было роста опухоли, были направлены на оперативное лечение с клиническим диагнозом феохромоцитомы. Удаленные опухоли при операции после морфологического исследования действительно оказались

феохромоцитомами. Основанием для хирургического лечения у семи больных были как увеличение размеров опухоли, так и увеличение концентрации гормонов в сыворотке крови. Удаленные опухоли у пятерых больных по морфологической структуре оказались адренокортикальными аденомами смешанного строения. Один больной от

оперативного лечения отказался и остался под дальнейшим динамическим наблюдением. Двоим больным, у которых не было значимого роста опухоли, но было выявлено увеличение концентрации кортизола крови, после проведения фармакологических (дексаметазоновых) проб, было рекомендовано продолжить динамическое наблюдение.

Таблица 2

Динамика концентрации гормонов сыворотки крови в зависимости от времени наблюдения

Показатель	Всего	6–12 месяцев	18–24 месяца	60–70 месяцев	более 120 месяцев
Количество наблюдаемых больных (человек)	137	102	80	62	20
Случаи увеличения концентрации гормонов (человек)	11	2	6	3	0
Случаи увеличения кортизола (человек)	3		1	2	
Случаи увеличения альдостерона (человек)	6	1	4	1	
Случаи увеличения катехоламинов (человек)	2	1	1		
Кортизол исходный (нмоль/л)	506,3+94,4		343	588+82	
Кортизол через период наблюдения (нмоль/л)	1307+134,7		1226	1348+222,5	
Альдостерон исходный (пг/мл)	69,0+7,96*	59	70,33+15,98	86	
Альдостерон через период наблюдения (пг/мл)	415,8+68,13*	324	366,3+175,9	322	
Катехоламины исходные (мкг/сут.)	66,6+10,5	77	56		
Катехоламины через период наблюдения (мкг/сут.)	307+7	314	300		

Примечание: * – разница достоверна по критерию Уилкоксона $p = 0,032$.

Таким образом, больные с инциденталомиями надпочечников имели не только риск роста опухоли надпочечников, но и увеличения концентрации гормонов крови с развитием субклинического синдрома Кушинга, альдостеронсекретирую-

щей аденомы, а также феохромоцитомы. Наиболее значимый рост концентрации гормонов сыворотки крови наблюдается в первые два года наблюдения от момента случайного обнаружения опухолей надпочечников.

Список литературы

1. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Т.В. Солдатова, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия. – 2009. – №1[4]. – С. 19–24.
2. Динамика размеров опухолей при длительном наблюдении за больными с инциденталомой надпочечников / Н.М. Быкова, Л.К. Куликов, Ю.А. Привалов и др. // Сиб. мед. журнал. – 2010. – №6. – С. 37–39
3. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитомы. – М., 2005. – С. 47–70.
4. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика): методические рекомендации для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь / под. ред. И.И. Дедова // Consilium medicum. – 2009. – №11(12). – С. 76–94.
5. Устюгова А.В., Калашникова М.Ф., Бельцевич Д.Г. Скрининговое обследование пациентов с инциденталомой надпочечника. Проблемы эндокринологии. – 2008. – №54(4). – С. 45–48.
6. Barzon Luisa, Fallo Francesco, Sonino Nicoletta, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma // Eur J Endocrinol. – 2002. – №146. – P. 61–6.
7. Barzon Luisa, Scaroni Carla, Sonino Nicoletta, Fallo Francesco. Risk Factors and Long-term follow-up of Adrenal Incidentalomas // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. – №84. – P. 520–526.
8. Rossella Libe, Chiara Dall Asta, Laura Barbetta, Andrea Baccarelli. Long-term follow-up study of patients with adrenal Incidentalomas // European Journal of Endocrinology. – 2002. – №147. – P. 489–494.

Рецензенты:

Бардымова Т.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ГОУ ДПО «Иркутский институт усовершенствования врачей», Иркутск;
Горбачева С.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой Скорой медицинской помощи и медицины катастроф ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», Иркутск.

THE RISK OF DEVELOPING CLINICALLY OVERT HYPERSECRETING TUMOURS DURING LONG-TERM FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMAS

**Kulikov L.K., Bykova N.M., Privalov U.A., Varlamova S.V.,
Smirnov A.A., Sobotovich V.F.**

*Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education;
Irkutsk Municipal Clinical Hospital №10, Irkutsk, e-mail: giuv.surgery@yandex.ru*

To examine the risk of developing clinically overt hypersecreting tumours during long-term follow-up in patients with adrenal incidentalomas. 174 (56 males and 118 females) patients with adrenal incidentalomas were investigated in a prospective follow-up study (median time 25 months; range 6–120 months). The patients were registered between 1996 and 2010. Diagnostic procedures were undertaken according to a protocol including reinvestigation with computed tomography scans and hormonal evaluation after 6–12 months, 18–24 months and 60–70 months and 120 months of follow-up. Operation was recommended when the incidentaloma size increased or if there was a suspicion of a hypersecreting tumour. The median age of the patients included in the follow-up study was 48 years (range 16–74 years) and the median size of the adrenal incidentalomas when discovered was 23 mm (range 3–7 mm). During the follow-up period, an increase in incidentaloma size of 0,5 cm was reported in 21 (15,3%) of the 137 patients. A hypersecreting tumour was found in 2,9% of the hormonally investigated patients. A hypersecreting tumour and an increase in incidentaloma was found in 5,1% of the hormonally investigated patients. Eight patients underwent adrenalectomy, but no cases of primary adrenal malignancy were observed. Six cases were adenoma, and two cases were pheochromocytoma. Patients with adrenal incidentaloma had a risk of developing hormonal hypersecretion during a long-term follow-up period.

Keywords: adrenal incidentaloma, dynamic supervision, risk of developing clinically overt hypersecreting