

Инциденталомы надпочечников: ведение пациентов с функционально автономным синтезом кортизола

Татьяна Романовна Чжен*, Татьяна Петровна Киселёва,
Маргарита Рафаеловна Торосян

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

В последние десятилетия в связи с усовершенствованием методов визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) увеличилась распространённость инциденталом надпочечника. Термин «инциденталомы надпочечника» является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом исследовании. Обнаруженное образование может оказаться как гормонально неактивным, так и активно синтезирующим различные гормоны, как злокачественным, так и доброкачественным, а также исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность. По частоте выявления и клинической значимости наибольшего внимания клиницистов заслуживает функционально автономный синтез кортизола. Он подразумевает изменения оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники без классических клинически явных признаков избытка кортизола, таких как проксимальная миопатия, полосы растяжения, перераспределение жировой ткани и другие метаболические изменения, связанные с кортизолом. В настоящее время в литературе существует большое количество рекомендаций по ведению и тактике лечения инциденталом надпочечника. На основании анализа этих рекомендаций были сделаны выводы в отношении диагностических ошибок и неправильных подходов к выбору лечения таких пациентов. В последнее время много исследований направлено на раннее выявление нарушений углеводного и липидного обмена, связи с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензии и остеопороза для сохранения качества жизни таких пациентов. Считают, что влияние гиперкортицизма усугубляет течение этих состояний, однако на данный момент не доказано влияние адреналэктомии на смертность и продолжительность жизни этих пациентов.

Ключевые слова: инциденталомы надпочечников, функционально автономный синтез кортизола, синдром Кушинга, гиперкортицизм.

Для цитирования: Чжен Т.Р., Киселёва Т.П., Торосян М.Р. Инциденталомы надпочечников: ведение пациентов с функционально автономным синтезом кортизола. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 277–287. DOI: 10.17816/KMJ2019-277.

Adrenal incidentaloma: management of patients with functionally autonomous cortisol synthesis

T.R. Chzhen, T.P. Kiseleva, M.R. Torosyan
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Over recent decades due to improved visualization (ultrasound, computer tomography and magnetic resonance imaging) prevalence of adrenal incidentaloma has increased. The term «adrenal incidentaloma» is generic and includes a group of tumors of various morphology and over 1 cm in diameter accidentally discovered during radiologic investigation. The found tumor can be hormonally inactive or actively releasing different hormones, malignant or benign, and originating from different adrenal zones or having non-specific organ origin. Based on the frequency of revealing and clinical significance the most noteworthy is functionally autonomous cortisol synthesis. It means changes of hypothalamic pituitary adrenal axis without classic clinically prominent signs of cortisol excess such as proximal myopathy, stretch marks, body fat redistribution and other metabolic changes related to cortisol. Currently

a large number of recommendations on the management and tactics of treatment of adrenal incidentaloma can be found in the literature. Based on the analysis of these guidelines the conclusions were made about the diagnostic errors and incorrect approaches to the choice of treatment of such patients. Recently a lot of studies have been directed to the early detection of carbohydrate and lipid metabolism disorders, relation with obesity and type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and osteoporosis for preserved quality of life of such patients. Influence of hypercorticism is considered to worsen the course of these conditions but at the moment no effect of adrenalectomy on mortality and life duration was confirmed.

Keywords: adrenal incidentaloma, functionally autonomous cortisol secretion, Cushing's syndrome, hypercortisolism.

For citation: Chzhen T.R., Kiseleva T.P., Torosyan M.R. Adrenal incidentaloma: management of patients with functionally autonomous cortisol synthesis. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 277–287. DOI: 10.17816/KMJ2019-277.

Термин «инциденталом надпочечника» (ИН) является собирательным, включающим разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [1]. Если рассмотреть внутреннюю структуру ИН, то гормонально-неактивные образования надпочечников (ГНОН) составляют подавляющее большинство (60–65%) [2]. Диагностическая стратегия при ИН определяется двумя основными задачами:

- доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;
- определить злокачественный потенциал опухоли.

Феномен субклинического гиперкортицизма составляет около 80%, в некоторых исследованиях упоминают 5–25% [3]. Сам по себе термин «субклинический гиперкортицизм» длительно применяется, но крайне неудачен, потому что он отрицает возможность влияния на состояние здоровья пациента. В литературе этот термин встречается как «субклинический (или доклинический) синдром Кушинга», «субклиническая автономная глюкокортикоидная гиперсекреция», «субклинический гиперкортицизм» и «функционально автономный синтез кортизола» (ФАСК). В этом обзоре будет использован термин «ФАСК», потому что он в большей степени отражает суть нозологии, которая может протекать в субклинической форме (истинный субклинический гиперкортицизм), а может влиять на состояние здоровья, когда уже есть коморбидность. ФАСК всё чаще выявляют у пациентов с ГНОН, что послужило причиной для интенсивных исследований [4].

Значение выявления ФАСК:

- 1) оценка возможных показаний к операции:
 - а) без клинических проявлений оперативное лечение не показано;
 - б) оценка коморбидных состояний — сахарный диабет 2-го типа (СД2), тяжёлая артери-

альная гипертензия (АГ), морбидное ожирение, дислипидемия, прогрессирующий остеопороз;

- 2) прогноз надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде.

На данный момент существует большое количество рекомендаций по ведению и тактике лечения ИН, и наиболее значимые из них — рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по диагностике и лечению ИН [5], рекомендации Европейской ассоциации эндокринологов [6] и международных групп по изучению опухолей надпочечников. Длительное время именно по ИН не было никаких регламентирующих документов, а уровень рекомендаций был в основном экспертный.

Регулирование секреции кортизола осуществляется в основном адренокортикотропным гормоном (АКТГ). При первичных заболеваниях надпочечников с ФАСК избыточная секреция кортизола подавляет образование кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и АКТГ — клетками гипофиза [7].

Механизмы, регулирующие синтез кортизола, несмотря на подавление АКТГ, были частично идентифицированы два десятилетия назад, когда было продемонстрировано, что кортизол может регулироваться aberrantными рецепторами, особенно при первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников (ПДМГН) или в некоторых односторонних аденомах, секретирующих кортизол [8]. Относительно недавно были выявлены различные генетические и молекулярные механизмы, которые приводят к увеличению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активации стероидогенеза [7].

В 35–65% односторонних аденом надпочечников секреция кортизола возникает из-за мутаций протеинкиназы A (*PRKACA*). Эти мутации иногда встречаются в аденомах с низкой секрецией кортизола [9, 10]. Соматические мутации *GNAS* (кодирующие *Gas*) и *CTNNB1* (кодирующие β -катенин) были обнаружены

в 5–17% случаев у пациентов с аденомами, секретирующими кортизол [9, 10]. При ПДМГН мутации *MC2R* были описаны только в двух случаях [11, 12].

Наиболее важное недавнее открытие в этой области — идентификация мутаций *ARMC5* (Armadillo Repeat-Containing Protein 5), в 55% случаев присутствующих при ПДМГН [13, 14]. Учёные из Центра биомедицинских систем при Университете Люксембурга сообщили, что мутации в гене *ARMC5* способствуют росту доброкачественных опухолей в надпочечниках и мозге. Впервые ген был назван супрессором опухоли.

Инактивация *ARMC5* уменьшает экспрессию как *MC2R*, так и различных стероидогенных ферментов, хотя не имеет прямой связи с цАМФ [14]. Связь мутации гена *ARMC5* с ростом новообразований обнаружена двумя независимыми группами, одна из которых работала над проблемами лечения синдрома Кушинга, а другая изучала мутации в связи с менингеальными опухолями. Связь подтверждена обнаружением мутации *ARMC5* в мозговых оболочках пациента с семейной мутацией ПДМГН и *ARMC5* [13, 15].

Аберрантная экспрессия рецепторов. Понятие аберрантной экспрессии гормональных рецепторов в опухолях надпочечников было первоначально предложено Schorr и Neu в 1971 г. [16]. Nemet и соавт. [17] впервые описали случай повышенного содержания кортизола в 1987 г. у пациента с односторонней аденомой, у которого натошак в утренней плазме крови был низкий уровень кортизола, но увеличивался после приёма пищи.

В 1992 г. Lacroix и соавт. [18] и Reznik и соавт. [19] предположили, что пищевая зависимость гиперкортицизма у двух пациентов с ПДМГН обусловлена аберрантной реакцией надпочечников на физиологическую секрецию желудочного ингибирующего полипептида (GIP — от англ. gastric inhibitory polypeptide), предположительно в результате экспрессии эктопических GIP-рецепторов на клетках надпочечников. За этим последовало большое количество публикаций о клинических случаях в течение следующих трех десятилетий [7, 20, 21].

У большинства пациентов с ПДМГН и у некоторых с односторонними аденомами с ФАСК аберрантные рецепторы регулируют стероидогенез, имитируя клеточные события, которые обычно запускаются АКТГ-рецептором (*MC2R*). Стероидогенез может быть обусловлен экспрессией эктопических рецепторов, которые не экспрессируются в нормальных клетках

zona fasciculata, таких как GIP-рецепторы, β -адренергические рецепторы (β -AR), рецепторы вазопрессина (рецептор V_2 – V_3 вазопрессина), серотонина (5-HT₇-рецептор), глюкагона (GCGR), ангиотензина II (AT1R), лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина человека (ЛГ/ХГЧ) [8, 20, 22].

В большинстве случаев наличие аберрантного рецептора незначительно изменяет клиническое понимание ФАСК и редко приводит к определённым проявлениям гиперкортицизма, например постпрандиальный повышенный уровень кортизола с низким его уровнем натошак (эктопический GIP) или индуцированный беременностью/менопаузой гиперкортицизм (аберрантный ЛГ/ХГЧ) [20]. Однако идентификация аберрантных рецепторов предполагает перспективу потенциальных фармакологических и терапевтических вариантов лечения, что может снизить частоту двусторонней адреналэктомии, которую на сегодняшний день считают золотым стандартом лечения ПДМГН [22].

Совместная экспрессия нескольких рецепторов при явном и субклиническом ФАСК. Аномальная экспрессия более одного типа GPCR была продемонстрирована во многих исследованиях у пациентов с субклиническим или явным ФАСК [21, 23–27]. По результатам пяти исследований, в которых изучали аберрантную экспрессию GPCR с явным и субклиническим ФАСК у пациентов с ПДМГН (52 и 35 соответственно), в 80% случаев выявлены аберрантные ответы кортизола, по крайней мере, на один стимул и несколько ответов — у отдельных пациентов; в том числе в 50% случаев были те, кто имел до четырёх стимулов [23–27].

Ответ на аберрантную экспрессию был ниже у группы пациентов с односторонней аденомой и явным ФАСК [23], что, возможно, отражает более высокую распространённость мутации *PRKACA* у этой категории пациентов. Однако у группы пациентов с односторонней аденомой и мягким ФАСК доля пациентов с аберрантными ответами была аналогична пациентам с ПДМГН [24].

Вазопрессин и агонисты серотонина HTR4 наиболее часто были гормональными стимулами, вызывающими аберрантные ответы *in vivo* [23–27]. Результаты исследований *in vitro* не всегда коррелировали с ответами *in vivo*: гиперчувствительность к вазопрессину не всегда была связана с избыточной экспрессией рецептора вазопрессина, это может быть обусловлено более прочной связью или косвенным действием вазопрессина через аутокринный/паракринный механизм [28].

Эктопическая экспрессия рецептора GIP (пептидного гормона, состоящего из 42 аминокислот) была наиболее изучена при ПДМГН и односторонних аденомах, о которых сообщают более чем в 30 случаях [21]. Приём пищи стимулирует высвобождение GIP из К-клеток кишечника. У обычных людей происходит умеренное повышение содержания кортизола после еды за счёт стимуляции АКТГ [8]. У пациентов с GIP-зависимым ФАСК, когда уровень их гипофизарного АКТГ подавляется, количество кортизола в плазме крови утром натощак может быть снижено, увеличиваясь после физиологического повышения концентрации GIP после еды. Уровень кортизола натощак не всегда может быть подавлен, потому что другие aberrантные GPCR могут быть экспрессированны с GIP в подобных тканях, такие как ЛГ/ХГЧ [29,30] и HTR4.

Экспрессию рецептора GIP можно обнаружить на ранних стадиях гиперплазии надпочечников [31,32]. Иногда надпочечниковые образования у пациентов с GIP-зависимой ПДМГН развиваются асинхронно, сначала в одном надпочечнике, а позже в другом [32]: более крупные образования бывают скорее результатом вторичных пролифераций в дополнение к повышенной экспрессии GIP [31]. GIP увеличивает образование цАМФ и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты в GIP-зависимой кортизол-секретирующей ткани. Это позволяет полагать, что GIP может быть вовлечён как в стероидогенез, так и в клеточную пролиферацию [33].

Выдвинуто предположение, что хроническая стимуляция АКТГ приводит к увеличению экспрессии GIP [34], но в исследованиях подтверждения повышенной экспрессии GIPR у пациентов с болезнью Кушинга или эктопическим синдромом АКТГ не выявлено [33,35].

В исследовании T.L. Mazzuco и соавт. было продемонстрировано, что бычьи клетки надпочечников, трансформированные GIP-рецептором и вводимые под почечную капсулу мышей, приводили к развитию гиперпластических процессов в их надпочечниках, а развившийся гиперкортицизм подтвердил наличие и роль эктопического рецептора в стероидогенезе и пролиферации клеток [36].

Преходящий ФАСК, возникающий во время беременности со спонтанным разрешением после родов, привёл к идентификации aberrантных рецепторов ЛГ/ХГЧ. Устойчивое увеличение секреции ЛГ, характерное для постменопаузального периода, вызывает постоянный ФАСК [37]. Также обнаружены другие

случаи ФАСК при ПДМГН или аденоме надпочечников вне беременности с aberrантным ответом кортизола на инъекцию кортикотропин-рилизинг гормона и ХГЧ [30].

Диагностика. Классическая триада, обычно используемая для определения ФАСК, характеризуется наличием изменений оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациентов со случайно обнаруженными образованиями надпочечников, у которых в различной степени выражены признаки синдрома Кушинга.

Радиологическая оценка. ИИ диагностируют с помощью таких методов визуализации, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, при исследованиях, выполненных по причинам, не связанным с заболеваниями надпочечников. Хотя методы визуализации чрезвычайно важны при определении характера адреналовых образований [38], доказательств того, что их можно использовать для оценки функционального статуса аденом, недостаточно.

Olsen и соавт. [39] попытались проанализировать эту возможность. У 146 пациентов гиперкортицизм определяли на основании теста на подавление с дексаметазоном (ТПД), уровень кортизола составлял выше 1,8 мкг/дл, уровень базального АКТГ — ниже 10 пг/мл. Группа с односторонними образованиями надпочечников размером более 2,5 см и ослаблением плотности на компьютерной томограмме ниже 1 показала распространённость ФАСК 45%. Следовательно, повышенный синтез кортизола коррелирует положительно с размером и отрицательно с плотностью надпочечникового образования. Это исследование несколько ограничено из-за дизайна и неполного гормонального профиля приблизительно у трети пациентов. Тем не менее, ни один метод визуализации или их комбинацию нельзя считать достоверными при оценке функционального статуса надпочечниковых образований.

Клиническая оценка. Первая трудность в диагностике ФАСК связана с его клиническими проявлениями. По определению, врач должен подозревать это состояние у пациентов без классических признаков и симптомов синдрома Кушинга. Однако, как показывает ежедневная врачебная практика, хорошо известно, что дифференциальная диагностика синдрома Кушинга с ожирением [40] может быть чрезвычайно сложной.

Этот аспект хорошо описан Schneider и соавт. [41] в 2012 г. Авторы показали, что клиническая картина синдрома Кушинга за последние 20 лет изменилась главным образом за счёт

повышения уровня знаний врачей о клиническом проявлении гиперкортицизма, что позволило выявлять заболевание на ранней стадии. Следует отметить, что способность распознавать признаки синдрома Кушинга может сильно различаться между врачами различных центров.

В этом контексте следует подчеркнуть, что отсутствие клинических признаков, связанных с гиперсекрецией кортизола (первый этап в определении ФАСК), — очень слабый диагностический критерий, поскольку он полностью зависит от клинической оценки отдельно взятыми врачами, а следовательно, от их личного опыта. Можно с уверенностью утверждать, что клинические биомаркёры (например, увеличение накопления висцерального жира) и специфические сопутствующие заболевания могут помочь определить характерную клиническую картину пациентов с ФАСК.

Гормональная оценка. На сегодняшний день существует пять клинических рекомендаций [42–46], которые были рассмотрены Shen и соавт. [47] в 2014 г. Все опубликованные рекомендации одинаковы в отношении использования 1 мг дексаметазона в ТПД для скрининга на гиперкортицизм.

Оценка результатов теста следующая.

3.3. Предложена такая градация оценки результатов ночного теста с 1 мг дексаметазона:

(1) ≤ 50 нмоль/л (1,8 мг/дл) исключает автономную секрецию кортизола (низкий уровень доказательности);

(2) 51–140 нмоль/л (1,9–5,0 мг/дл) — возможна автономная секреция кортизола;

(3) >140 нмоль/л (>5 мг/дл) свидетельствует о ФАСК.

3.7. При планировании хирургического лечения должен быть подтверждён АКТГ-независимый характер гиперкортицизма [6].

Кроме того, в качестве вспомогательных диагностических тестов предложены различные дополнительные критерии, чтобы повысить чувствительность и специфичность обнаружения ФАСК. Точность наиболее часто используемых гормональных тестов уже оценена в обзоре, опубликованном Chiodini [48] в 2011 г.

В целом при прогнозировании вероятности послеоперационной надпочечниковой недостаточности (косвенный показатель автономии надпочечников) АКТГ и суточный кортизол мочи не продемонстрировали удовлетворительных чувствительности и специфичности при обнаружении ФАСК, тогда как изменение циркадного ритма секреции кортизола показало определённую точность (чувствительность

64%, специфичность 81%). Понятно, что низкий cut-off (точка отсечения $<1,8$ мкг/дл) приводит к высокой чувствительности, которая в свою очередь уменьшается с его увеличением (>5 мкг/дл). Поскольку на этапе первичной диагностики необходим тест с высокой чувствительностью, рекомендовано использование более строгого диагностического порога 1,8 мг/дл [49].

Противоположная тенденция отмечена для специфичности. Предложено использовать двукратный cut-off для кортизола [46], что становится хорошим компромиссом для достижения наибольшей диагностической эффективности ТПД. С этой точки зрения гормональные тесты с более низкой точностью (АКТГ, суточный кортизол мочи или кортизол в слюне) можно использовать в качестве дополнительных методов в случае промежуточных значений кортизола после ТПД (от 1,8 до 5 мкг/дл). В целом ТПД служит наиболее точным тестом для определения у пациентов тяжести гиперкортицизма и высокого риска развития тяжёлых осложнений [50].

Сопутствующие заболевания при гиперкортицизме. Связь между гиперкортицизмом и АГ хорошо известна у пациентов с эндогенным и ятрогенным синдромом Кушинга, несмотря на то, что точные механизмы развития АГ, вызванной глюкокортикоидами, всё ещё до конца не изучены. Существует ряд причин, таких как нарушение баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторами (например, оксид азота, простагландин и эндотелин-1) и активация минералокортикоидных рецепторов [51, 52]. Кроме того, было обнаружено несколько аномалий эндотелия сосудов и дисфункции левого желудочка [51, 52], косвенно указывающих на то, что степень АГ у этих пациентов может быть тяжёлой.

Влияние кортизола на сердечно-сосудистый профиль пациентов с ФАСК косвенно продемонстрировано положительным эффектом адреналэктомии. В обзоре литературы, опубликованном на основании данных за последние 33 года, Iacobone и соавт. [53] показали, что хирургический метод предпочтительнее, чем медикаментозный, в отношении коррекции АГ. Связь ФАСК с АГ может быть обусловлена как прямым воздействием кортизола на сосудистую систему, так и опосредованным, за счёт нарушения углеводного обмена и увеличения окружности талии.

Нарушение углеводного обмена при ФАСК варьирует от резистентности к инсулину до СД2. В двух исследованиях продемонстрировано повышение показателей резистентности

к инсулину в группе пациентов с ГНОН и ФАСК [54, 55]. СД2 встречается приблизительно у трети пациентов с ФАСК. Однако существует высокая вариабельность между исследованиями: распространённость СД2 составляет от 5 до 69%, что можно объяснить такими факторами, как различные диагностические критерии для определения ФАСК, изменения в диагностике СД2 за последние 15 лет и различное количество испытуемых в разных исследованиях.

Патогенетическая роль кортизола в углеводном обмене хорошо известна: влияние глюкокортикоидов на глюконеогенез, инсулинзависимое поглощение глюкозы периферическими тканями и секреторная активность β -клеток поджелудочной железы. Однако незначительно повышенный синтез кортизола также может приводить к СД2 через косвенные механизмы. Debono и соавт. [56] с помощью компьютерной томографии показали, что пациенты с ФАСК имеют значительно более высокую концентрацию висцерального жира, чем пациенты с нефункционирующими аденомами. Интересно, что увеличение количества висцерального жира не отличалось от такового у пациентов с синдромом Кушинга. Кроме того, в недавних исследованиях также было отмечено, что для пациентов с ФАСК характерна высокая распространённость неалкогольной жировой болезни печени и дислипидемии, которые независимо связаны с секрецией кортизола [57].

Нарушение углеводного обмена, накопление висцерального жира и дислипидемия в большинстве случаев характерны для пациентов с ФАСК. Участие кортизола в развитии метаболических нарушений при ФАСК было косвенно продемонстрировано исследованиями, направленными на изучение различных факторов риска после адреналэктомии [53]. Кортизол следует рассматривать как дополнительный фактор, который может способствовать развитию метаболических изменений. Помимо возраста и избыточной массы тела/ожирения, необходимо учитывать другие важные факторы, такие как наследственность по СД2, физическая активность пациента, количество и качество ежедневного приёма пищи, последствия которых часто недооценивают в исследованиях, анализирующих пациентов с ФАСК, а также следует учитывать разную продолжительность воздействия кортизола.

Остеопороз и переломы. Эффекты воздействия глюкокортикоидов на минеральную плотность костной ткани хорошо известны. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз — сложное заболевание, характеризую-

щееся повышенной резорбцией костной ткани и снижением её образования. Одно из наиболее частых осложнений глюкокортикоид-индуцированного остеопороза — перелом позвонков [58]. У пациентов с клинически явным синдромом Кушинга снижается минеральная плотность костной ткани, повышается частота остеопороза и переломов независимо от основного механизма увеличения секреции кортизола.

За последние 10 лет были изучены процессы, связанные с ФАСК и переломами позвонков [59–61]. Переломы главным образом происходят в трабекулярных костях, что ожидаемо при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе, на уровне грудного отдела позвоночника. Связь между гиперкортицизмом и изменением микроархитектоники кости (оценивают по показателю деформации позвонков) и увеличением распространённости переломов позвонков не зависит от других известных потенциальных факторов [59, 60].

В работе Tauchmanová и соавт. [59] показано, что распространённость переломов позвонков при ФАСК сопоставима с таковой у пациентов с клинически явным синдромом Кушинга. В исследовании Morelli и соавт. [61] у 103 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 2 лет, продемонстрирована повышенная распространённость переломов позвонков у пациентов с ФАСК по сравнению с пациентами, у которых были аденомы надпочечников без признаков функциональной активности (48 и 13% соответственно). Риск развития новых переломов независимо был связан с наличием ФАСК. Это подтвердило гипотезу о том, что более высокая секреция кортизола, обнаруженная у этих пациентов, может быть фактором увеличения частоты переломов позвонков.

Гиперкортицизм оказывает одинаково негативное воздействие на состояние костной ткани обоих полов: распространённость переломов позвонков у мужчин составляет 69%, у женщин — 79% [60]. Другой важный фактор, заслуживающий внимания, — взаимосвязь между кортизолом, андрогенами и переломами. В своей работе Tauchmanová и соавт. [59] обнаружили зависимость между переломами позвонков и соотношением кортизол/дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Для пациентов с гиперкортицизмом характерно повышение этого соотношения.

Молекулярные исследования *in vitro* показали, что адренкортикальные функционально активные клетки аденомы при синдроме Кушинга имеют низкую активность 17,20-лиазы — фермента P450c17 [62]. Более того,

снижение/подавление АКТГ, вызванное усилением секреции кортизола аденомой надпочечников, может уменьшить стимуляцию как близлежащей ткани коры надпочечника, так и контралатеральной, что приводит к снижению синтеза андрогенов. В рандомизированном контролируемом исследовании Е.Е. Vaulieu и соавт., K.S. Naig и соавт. были получены данные, подтверждающие взаимосвязь между ДГЭА и качеством костей: заместительная терапия ДГЭА может значительно улучшить плотность костной ткани у женщин в постклимактерическом периоде [63, 64]. С другой стороны, необходимо отметить, что у мужчин частоту переломов позвонков в этих исследованиях не изучали. Точные механизмы, лежащие в основе положительного эффекта ДГЭА на состояние костной ткани, остаются неизвестными. В качестве потенциальных факторов предложены повышение уровня тестостерона в сыворотке крови и действие инсулиноподобного фактора роста 1.

Таким образом, гиперкортицизм, даже мягкий, — важный фактор, связанный с повышенным риском развития остеопороза через механизмы, которые кажутся независимыми. Снижение уровня ДГЭА, отмечаемое при ФАСК, может также иметь значение в плане ухудшения качества кости, даже если вклад этих гормонов в развитие переломов и остеопороза остается низким. Этот аспект требует дальнейшего изучения.

Сердечно-сосудистые заболевания. Первое исследование, посвящённое сердечно-сосудистым заболеваниям при ФАСК, было опубликовано в 2002 г. [65]. Анализ 28 пациентов с ФАСК, как сообщили Tauchmanová и соавт. [59], показал, что у 21% этих больных присутствовали симптоматические сердечно-сосудистые заболевания, а 64% имели клинические данные ухудшения сердечно-сосудистых событий (кардиомиопатия, атеросклероз сонных артерий, нарушение функций сердца). Однако никаких дополнительных анализов для оценки роли кортизола в развитии нарушений сердечно-сосудистого профиля не было.

Одно из первых доказательств связи между ФАСК и сердечно-сосудистыми заболеваниями было получено в исследовании, опубликованном в 2012 г. [66]. 348 пациентов с аденомами надпочечников были разделены на группы согласно уровню секреции кортизола. Группы формировали на основании результатов секреции кортизола после ТПД: группа с уровнем кортизола ниже 1,8 мкг/дл и выше 5 мкг/дл для выявления ГНОН и ФАСК соответственно

и промежуточная группа пациентов со значениями кортизола 1,8–5 мкг/дл. Прогрессирующее увеличение частоты инфаркта миокарда среди групп следующая: 2,9% при неактивных опухолях, 11,9% у пациентов с промежуточными результатами и 26,3% у пациентов с ФАСК.

Позднее в 2014 г. [67] было опубликовано ретроспективное исследование с участием 198 пациентов с аденомами надпочечников, которых разделили на группы: больные с не секретирующими кортизол аденомами и пациенты с ФАСК — в соответствии с уровнями кортизола после ТПД (cut-off 1,8 мкг/дл). Также была выделена подгруппа пациентов с растущим уровнем кортизола в течение времени исследования. Во время среднего наблюдения в течение $7,5 \pm 3,2$ года у пациентов с ФАСК и группы с прогрессирующим увеличением секреции кортизола зарегистрирована более высокая сердечно-сосудистая заболеваемость, чем у пациентов с ГНОН. Более высокая частота сердечно-сосудистых событий была связана с увеличением уровня кортизола во время наблюдения независимо от других известных факторов риска.

Интересные результаты получены также в итальянском многоцентровом исследовании, опубликованном в начале 2014 г. [68]. В нём ретроспективно у 206 пациентов с ФАСК определяли уровень кортизола после ТПД: выше 5 мкг/дл или, по меньшей мере, два нарушения, когда кортизол после ТПД был выше 3 мкг/дл. Во время длительного наблюдения (медиана 6 лет) Morelli и соавт. обнаружили, что уровень сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФАСК выше, чем у группы с ГНОН. Аналогичные результаты были также получены в ретроспективном исследовании Debono и соавт. [69].

Все результаты вышеуказанных исследований служат хорошей доказательной базой того, что кортизол играет центральную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Негативное влияние кортизола на сердечно-сосудистую систему — установленное осложнение синдрома Кушинга [51, 52], что приводит к клинически значимым сердечно-сосудистым событиям. Разумно предположить, что такие же механизмы возникают и у пациентов с ФАСК.

Несмотря на то обстоятельство, что специфические механизмы, приводящие к сердечно-сосудистым заболеваниям при ФАСК, могут иметь общую основу с явным гиперкортицизмом, следует учитывать, что они характеризуются умеренными уровнями секреции кортизола, которые сохраняются в течение длительного периода времени. У пациентов

с ФАСК важный фактор — продолжительность воздействия кортизола на сердечно-сосудистую систему.

Второй аспект, заслуживающий внимания, заключается в том, что повышенная частота сердечно-сосудистых заболеваний также отмечена у пациентов с прогрессирующей секрецией кортизола, что подчёркивает важность и необходимость тщательного наблюдения за пациентами с ГНОН. Однако следует отметить, что не все пациенты с ФАСК подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Многофакторный анализ также выявил независимый вклад других факторов, помимо кортизола, потенциально создающих более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [67]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этой области, чтобы конкретизировать фенотипические и гормональные изменения, которые помогут выявить высокий риск, чтобы определить выбор в пользу хирургического лечения либо терапевтического подхода коморбидных состояний у этой группы пациентов.

Смертность. Анализ смертности у пациентов с аденомами надпочечников был впервые описан в двух давних исследованиях, которые продолжались в среднем 7 лет [70, 71]. Однако определение гормонального профиля в них не было направлено на выявление пациентов с ФАСК, поэтому по результатам этих исследований трудно сделать однозначные выводы о смертности.

Более подробные результаты представлены в последующем долгосрочном исследовании [67]. В течение в среднем 7,5-летнего наблюдения группы пациентов с ФАСК и с прогрессирующим повышением уровня секреции кортизола показали более низкую выживаемость, чем группа пациентов с ГНОН. Анализ, посвящённый смертности от сердечно-сосудистых событий, подтвердил ту же тенденцию: 78,4 и 60% выживаемости для первых двух групп соответственно и 97,5% для последней. Многофакторный анализ подтверждает независимую роль уровня кортизола после ТПД в смертности от всех причин.

Debono и соавт. [69] также представили аналогичные результаты в ретроспективном исследовании, опубликованном в конце 2014 г. Группа пациентов (206 человек, средняя продолжительность наблюдения $4,2 \pm 2,3$ года) с гиперкортицизмом и уровнем кортизола после ТПД выше 1,8 мкг/дл продемонстрировала более высокие сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем пациенты с ГНОН. Несмотря на ограничения, связанные с ретро-

спективным дизайном и низким показателем смертности по сравнению с общей популяцией, оба исследования указывают на возможную связь ФАСК со смертностью пациентов с аденомами надпочечников.

Перспективы. В последние годы всё больше доказательств того, что при опухолях/гиперплазиях надпочечников стероидогенез скорее регулируется aberrантными рецепторами. Всё ещё остаётся спорным вопрос о том, какой механизм приводит к гиперплазии надпочечников и/или опухолевому генезу. Аутокринная/паракринная секреция с участием aberrантных рецепторов в адренкортикальных опухолях/гиперплазиях или других образованиях предполагает многообещающие, специфические, целевые варианты лечения, а также улучшение методов визуализации для своевременной диагностики этих нарушений.

Чтобы определить оптимальные методы лечения пациентов с ФАСК в соответствии с их особенностями секреции кортизола и коморбидности, необходимы дальнейшие исследования. На сегодняшний день существует три исследования, направленных на оценку исходов операций в сравнении с консервативным лечением (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Среди них недавно начатое рандомизированное контролируемое исследование, которое проходит на всей территории Европы под эгидой Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников ENS@T: CHIRACIC (регистрационный номер NCT02364089), которое предположительно завершится в 2021 г. Ожидают, что результаты этого исследования предоставят чрезвычайно полезную информацию о патогенетической связи между кортизолом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это поможет выявить подгруппу пациентов с ФАСК, в которой хирургическое лечение окажется предпочтительным.

Заключение. Учитывая все данные, рассмотренные выше, можно утверждать, что пациенты с ФАСК имеют высокую частоту сопутствующих заболеваний, таких как АГ, нарушение углеводного обмена, ожирение и прогрессирующий остеопороз. У таких пациентов отмечают длительное воздействие умеренного уровня кортизола (в связи со случайным его выявлением и/или стратегией наблюдения). ФАСК следует рассматривать как болезнь с серьёзными метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (8): 2807–2831. DOI: 10.1210/jc.2015-1818.
2. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокрин. хир.* 2016; 10 (4): 31–42. [Beltsevich D.G., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S. et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endokrinnaya khirurgiya.* 2016; 10 (4): 31–42. (In Russ.)] DOI: 10.14341/serg2016431-42.
3. Кузнецов Н.С., Тихонова О.В. Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы. *Эндокрин. хир.* 2015; 9 (1): 22–34. [Kuznetsov N.S., Tikhonova O.V. Subclinical Cushing's syndrome due to unilateral or bilateral adrenal incidentalomas. Problems of diagnostic and indication to surgical treatment. Review of literature. *Endokrinnaya khirurgiya.* 2015; 9 (1): 22–34. (In Russ.)] DOI: 10.14341/serg2015122-34.
4. Di Dalmazi G., Pasquali R., Beuschlein F. et al. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (4): 61–71. DOI: 10.1530/EJE-15-0272.
5. Berruti A., Baudin E., Gelderblom H. et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (7): 131–138. DOI: 10.1093/annonc/mds231.
6. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175 (2): 1–34. DOI: 10.1530/eje-16-0467.
7. Lacroix A., Feelders R.A., Stratakis C.E. et al. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015; 386 (9996): 913–927. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
8. Lacroix A., Ndiaye N., Tremblay J. et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocrine Rev.* 2001; 22 (1): 75–110. DOI: 10.1210/edrv.22.1.0420.
9. Cao Y., He M., Gao Z. et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. *Science.* 2014; 344 (6186): 913–917. DOI: 10.1126/science.1249480.
10. Goh G., Scholl U.I., Healy J.M. et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. *Nature Genet.* 2014; 46 (6): 613–617. DOI: 10.1038/ng.2956.
11. Light K., Jenkins P.J., Weber A. et al. Are activating mutations of the adrenocorticotropin receptor involved in adrenal cortical neoplasia? *Life Sci.* 1995; 56 (18): 1523–1527. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00114-L.
12. Swords F.M., Noon L.A., King P.J., Clark A.J. Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two naturally occurring missense mutations in the MC2R gene. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 213 (2): 149–154. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.052.
13. Alencar G.A., Lerario A.M., Nishi M.Y. et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014; 99 (8): 1501–1509. DOI: 10.1210/jc.2013-4237.
14. Assie G., Libe R., Espiard S. et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 2013; 369: 2105–2114. DOI: 10.1056/NEJMoa1304603.
15. Elbelt U., Trovato A., Kloth M. et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2015; 100 (1): 119–128. DOI: 10.1210/jc.2014-2648.
16. Schorr I., Ney R.L. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (6): 1295–1300. DOI: 10.1172/JCI106608.
17. Hamet P., Larochelle P., Franks D.J. et al. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin. Invest. Med.* 1987; 10 (6): 530–533. PMID: 2831001.
18. Lacroix A., Bolte E., Tremblay J. et al. Gastric inhibitory polypeptide dependent cortisol hypersecretion — a new cause of Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 1992; 327: 974–980. DOI: 10.1056/NEJM199210013271402.
19. Reznik Y., Allali-Zerah V., Chayvialle J.A. et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *New Engl. J. Med.* 1992; 327 (14): 981–986. DOI: 10.1056/NEJM199210013271403.
20. Lacroix A., Baldacchino V., Bourdeau I. et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2004; 15 (8): 375–382. DOI: 10.1016/S1043-2760(04)00188-2.
21. Lacroix A., Bourdeau I., Lampron A. et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin. Endocrinol.* 2010; 73 (1): 1–15. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x.
22. Mermejo L.M., Mazzucco T.L., Grunenwald S. et al. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metabol.* 2011; 26 (1): 1–11. DOI: 10.3803/EnM.2011.26.1.1.
23. Mircescu H., Jilwan J., N'Diaye N. et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000; 85 (10): 3531–3536. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6865.
24. Reznik Y., Lefebvre H., Rohmer V. et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: a prospective clinical study. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61 (3): 311–319. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02048.x.
25. Libe R., Coste J., Guignat L. et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163 (1): 129–138. DOI: 10.1530/EJE-10-0195.
26. Hoffland J., Hoffland L.J., van Koetsveld P.M. et al. ACTH-independent macronodularadrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant *in vivo* and *in vitro* responses to hormonal stimuli and coupling of argininet vasopressin type 1a receptor to 11b-hydroxylase. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 142. DOI: 10.1186/1750-1172-8-142.
27. Hsiao H.P., Kirschner L.S., Bourdeau I. et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin dependent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (8): 2930–2937. DOI: 10.1210/jc.2009-0516.
28. Joubert M., Louisset E., Rego J.L. et al. Aberrant adrenal sensitivity to vasopressin in adrenal tumours

- associated with subclinical or overt autonomous hypercortisolism: is this explained by an overexpression of vasopressin receptors? *Clin. Endocrinol.* 2008; 68 (5): 692–699. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03106.x.
29. Albiger N.M., Occhi G., Mariniello B. et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157 (6): 771–778. DOI: 10.1530/EJE-07-0253.
30. Bertherat J., Contesse V., Louisset E. et al. *In vivo* and *in vitro* screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1302–1310. DOI: 10.1210/jc.2004-1256.
31. Lampron A., Bourdeau I., Hamet P. et al. Whole genome expression profiling of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) — and adrenocorticotropin-dependent adrenal hyperplasias reveals novel targets for the study of GIP-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (9): 3611–3618. DOI: 10.1210/jc.2006-0221.
32. N'Diaye N., Hamet P., Tremblay J. et al. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (8): 2616–2622. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5930.
33. Chabre O., Liakos P., Vivier J. et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulates cortisol secretion, cAMP production and DNA synthesis in an adrenal adenoma responsible for food-dependent Cushing's syndrome. *Endocrine Res.* 1998; 24 (3–4): 851–856. DOI: 10.3109/07435809809032696.
34. Swords F.M., Aylwin S., Perry L. et al. The aberrant expression of the gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor in adrenal hyperplasia: does chronic adrenocorticotropin exposure stimulate up-regulation of GIP receptors in Cushing's disease? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (5): 3009–3016. DOI: 10.1210/jc.2004-0946.
35. Antonini S.R., Baldacchino V., Tremblay J. et al. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotrophic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2006; 64 (1): 29–36. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02411.x.
36. Mazzuco T.L., Chabre O., Sturm N. et al. Ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor gene is a sufficient genetic event to induce benign adrenocortical tumor in a xenotransplantation model. *Endocrinology.* 2006; 147 (2): 782–790. DOI: 10.1210/en.2005-0921.
37. Chui M.H., Ozbey N.C., Ezzat S. et al. Case report: adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome. *Endocrin. Pathol.* 2009; 20 (4): 256–261. DOI: 10.1007/s12022-009-9090-2.
38. Blake M.A., Cronin C.G., Boland G.W. Adrenal imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (6): 1450–1460. DOI: 10.2214/AJR.10.4547.
39. Olsen H., Nordenström E., Bergenfelz A. et al. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden. *Endocrine.* 2012; 42 (1): 164–173. DOI: 10.1007/s12020-012-9622-2.
40. Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine.* 2014; 45 (1): 15–25. DOI: 10.1007/s12020-013-9992-0.
41. Schneider H.J., Dimopoulou C., Stalla G.K. et al. Discriminatory value of signs and symptoms in Cushing's syndrome revisited: what has changed in 30 years? *Clin. Endocrinol.* 2013; 78 (1): 153–154. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04488.x.
42. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). *NIH Consensus and State-of-the-Science Statements.* 2002; 19 (2): 1–25. PMID: 14768652.
43. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (5): 1526–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-0125.
44. Tabarin A., Bardet S., Bertherat J. et al. French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'Endocrinologie.* 2008; 69 (6): 487–500. DOI: 10.1016/j.ando.2008.09.003.
45. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrin. Pract.* 2009; 15 (1): 1–20. DOI: 10.4158/EP.15.S1.1.
46. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I. et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164 (6): 851–870. DOI: 10.1530/EJE-10-1147.
47. Shen J., Sun M., Zhou B., Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171 (4): 421–431. DOI: 10.1530/EJE-14-0345.
48. Chiodini I. Clinical review: diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (5): 1223–1236. DOI: 10.1210/jc.2010-2722.
49. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. *Эндокрин. хир.* 2011; (1): 5–16. [Kuznetsov N.S., Beltsevich D.G., Vanushko V.E. et al. Differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Endokrinnyaya khirurgiya.* 2011; (1): 5–16. (In Russ.)] DOI: 10.14341/2306-3513-2011-1-5-16.
50. Молашенко Н.В., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13 (4): 39–44. [Molashenko N.V., Platonova N.M., Beltsevich D.G. et al. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Ozhirenie i metabolizm.* 2016; 13 (4): 39–44. (In Russ.)] DOI: 10.14341/OMET2016439-44.
51. De Leo M., Pivonello R., Auremma R.S. et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (1): 50–54. DOI: 10.1159/000318566.
52. Anagnostis P., Athyros V.G., Tziomalos K. et al. Clinical review: the pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2009; 94 (8): 2692–2701. DOI: 10.1210/jc.2009-0370.
53. Iacobone M., Citton M., Scarpa M. et al. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome. *Brit. J. Surg.* 2015; 102 (4): 318–330. DOI: 10.1002/bjs.9742.
54. Ivočić M., Marina L.V., Vujović S. et al. Nondiabetic patients with either subclinical Cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: clinical implications. *Metabolism.* 2013; 62 (6): 786–792. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.12.006.
55. Androulakis I.I., Kaltsas G.A., Kollias G.E. et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to

excessive cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014; 99 (8): 2754–2762. DOI: 10.1210/jc.2013-4064.

56. Debono M., Prema A., Hughes T.J. et al. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2013; 98 (6): 2383–2391. DOI: 10.1210/jc.2012-4276.

57. Papanastasiou L., Pappa T., Samara C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in subjects with adrenal incidentaloma. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (11): 1165–1172. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02707.x.

58. Tóth M., Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2013; 79 (1): 1–11. DOI: 10.1111/cen.12189.

59. Tauchmanova L., Pivonello R., De Martino M.C. et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157 (3): 359–366. DOI: 10.1530/EJE-07-0137.

60. Chiodini L., Morelli V., Masserini B. et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2009; 94 (9): 3207–3214. DOI: 10.1210/jc.2009-0468.

61. Morelli V., Eller-Vainicher C., Salcuni A.S. et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (8): 1816–1821. DOI: 10.1002/jbmr.398.

62. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Rev.* 2011; 32 (1): 81–151. DOI: 10.1210/er.2010-0013.

63. Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEA ge Study to a sociobiomedical issue. *PNAS.* 2000; 97 (8): 4279–4284. DOI: 10.1073/pnas.97.8.4279.

64. Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *New Engl. J. Med.* 2006; 355 (16): 1647–1659. DOI: 10.1056/NEJMoa054629.

65. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B. et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002; 87 (11): 4872–4878. DOI: 10.1210/jc.2001-011766.

66. Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166 (4): 669–677. DOI: 10.1530/EJE-11-1039.

67. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S. et al. 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. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (5): 396–405. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.

68. Morelli V., Reimondo G., Giordano R. et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014; 99 (3): 827–834. DOI: 10.1210/jc.2013-3527.

69. Debono M., Bradburn M., Bull M. et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014; 99 (12): 4462–4470. DOI: 10.1210/jc.2014-3007.

70. Barry M.K., van Heerden J.A., Farelly D.R. et al. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J. Surg.* 1998; 22 (6): 599–604. DOI: 10.1007/s002689900441.

71. Sirén J., Tervahartala P., Sivula A. et al. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. *World J. Surg.* 2000; 24 (5): 579–582. DOI: 10.1007/s002689910095.