

# Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга

Кузнецов Н.С.<sup>1</sup>, Латкина Н.В.<sup>1</sup>, Каминарская Ю.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ МО “Химкинская центральная клиническая больница”, Московская область, г. Химки, Россия

Субклинический синдром Кушинга наиболее часто выявляется (от 5 до 25% случаев) среди инциденталом надпочечников. Клиническая значимость данного состояния была подтверждена многочисленными исследованиями, показавшими “метаболические последствия” хронической автономной гиперсекреции кортизола. Этим больным в большей степени, в сравнении с общей популяцией, свойственны такие проявления метаболического синдрома как ожирение, нарушение углеводного обмена, гипертония, что определяет их в группу высокого кардиоваскулярного риска. Все это требует от практикующих врачей тщательного обследования пациентов с инциденталомами надпочечников на предмет гормональной активности образования, а также определения показаний к проведению оперативного вмешательства. Однако единого мнения о тактике ведения этой группы пациентов не существует. Патогенез субклинического синдрома Кушинга остается неясным. Понимание механизмов развития кортизол-продуцирующих опухолей позволило бы выявить клинко-генетическую неоднородность данной когорты, определить прогноз заболевания и показания к проведению хирургической операции, разработать медикаментозные методы лечения. Целью этой обзорной статьи является рассмотрение современных взглядов на диагностику, патогенез и лечение субклинического синдрома Кушинга, определение перспективных направлений работы.

**Ключевые слова:** субклинический синдром Кушинга, инциденталома, автономная гиперсекреция кортизола, метаболический синдром, генетика, эпигенетика.

## Relevance and perspective concept of investigation of subclinical Cushing's syndrome

Kuznetsov N.S.<sup>1</sup>, Latkina N.V.<sup>1</sup>, Kaminarskaya Y.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russian Federation

Subclinical Cushing's syndrome is the most widespread variant of hormonal activity among adrenal incidentalomas. The clinical significance of this condition has been confirmed by numerous studies showing “metabolic consequences” of chronic autonomous cortisol hypersecretion. Some clinical symptomatology of metabolic syndrome, such as obesity, impaired carbohydrate metabolism and hypertension, are peculiar to subclinical hypercorticism more than to population. This requires a thorough examination of patients with adrenal incidentalomas for hormonal activity, as well as determining the indications for surgical intervention. In the current era of evidence-based medicine, the overall management of these tumors remains empirical. The pathogenesis of subclinical Cushing's syndrome remains unclear. Understanding of the mechanisms of chronic autonomous cortisol hypersecretion would enable to identify clinical and genetic heterogeneity of this condition, to determine prognosis and indications for surgery and to develop pharmacological methods of treatment. The purpose of this article is to review the current views on the diagnosis, pathogenesis and treatment of subclinical Cushing's syndrome, identifying perspective directions of work.

**Key words:** subclinical Cushing's syndrome, autonomous cortisol hypersecretion, incidentalomas, metabolic syndrome, epigenetics, genetics.

## Введение

Широкое применение визуализирующих методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), в раз-

личных отраслях медицины все чаще приводит к обнаружению опухолей надпочечников. Данные образования получили название инциденталом (ИН) ввиду случайности их выявления при обследовании по поводу заболеваний, не связанных с эндокринной

патологией. Распространенность ИН точно определить достаточно трудно, так, например, по данным аутопсийных исследований она достигает 8,7%, в то время как при проведении МСКТ образования надпочечников выявляются в 0,6–4,4% случаев [1]. ИН в основном представлены доброкачественными гормонально неактивными аденомами небольшого размера. Тем не менее при обследовании, по данным разных авторов, в 5–25% случаев обнаруживается автономная гиперсекреция глюкокортикоидов, не всегда сопровождающаяся клинической манифестацией синдрома Кушинга [2–6]. Для обозначения лабораторно выявляемого гиперкортицизма без клинических проявлений в 1973 г. W.H. Beierwaltes и соавт. предложили термин “субклинический синдром Кушинга” (ССК) [7]. При ССК не развивается яркой картины манифестного синдрома Кушинга (МСК), однако исследования показали, что для ССК характерны такие метаболические проявления гиперпродукции глюкокортикоидов как ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также остеопороз [6, 8–11]. Несмотря на то что ряд авторов описывают

улучшение метаболических показателей после проведения адреналэктомии с опухолью [10, 12, 13], единого мнения о тактике ведения пациентов с ССК не существует. Механизмы развития субклинической гиперпродукции глюкокортикоидов неизвестны, в связи с чем методов консервативного лечения как альтернативы оперативному вмешательству не разработано.

### Определение, критерии постановки диагноза субклинического синдрома Кушинга

Изначально для обозначения выявляемой при обследовании автономной гиперсекреции глюкокортикоидов у лиц без клинических проявлений гиперкортицизма был предложен термин “преклинический синдром Кушинга”, до сих пор встречающийся в литературе. Однако данная терминология подразумевает возможное дальнейшее прогрессирование заболевания с развитием МСК, чего в большинстве случаев ССК не происходит. В 2003 г. было предложено использовать термин “субклиническая автономная глюкокортикоидная гиперсекреция” как

**Таблица 1.** Методы выявления эндогенного гиперкортицизма

Метод подтверждения гиперкортицизма	Преимущества	Недостатки	Ограничения
НПТ с 1 мг дексаметазона	Высокая чувствительность (95%)	Невысокая специфичность (70–80%)	Не применим при алкогольной зависимости, депрессии, приеме ряда лекарственных средств
СКСМ	Высокая чувствительность при выявлении МСК	Сложность адекватного проведения (сбора суточной мочи), низкая чувствительность при ССК	Прием эстрогенсодержащих препаратов, нарушение функции почек, повышенное потребление жидкости (>5 л/сут)
КСВ	Неинвазивность метода, простота выполнения	Низкая чувствительность	Повреждение слизистой рта, нарушение режима сна и бодрствования
ККВ	Высокая чувствительность и специфичность	Трудность исполнения	Нарушение режима сна и бодрствования
Дополнительные методы			
АКТГ	Информативен для исключения АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма	Низкая чувствительность	Применим в качестве дополнения к основным методам
ДГЭА-С		Низкая чувствительность	Применим в качестве дополнения к основным методам

наиболее точно отражающий течение этого заболевания [14]. В течение длительного времени не существовало единых диагностических критериев ССК, что затрудняло проведение исследований. Согласно современным представлениям, диагноз ССК ставится на основании двух основополагающих критериев [15]:

- отсутствие клинических признаков МСК, что требует тщательного осмотра с целью исключения симптомов явного гиперкортицизма у пациента со случайно выявленным образованием надпочечника;
- не менее двух лабораторно подтвержденных нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Для выявления эндогенного гиперкортицизма как в случае МСК, так и при ССК используется ряд тестов, включающих в себя: ночной подавляющий тест (НПТ), свободный кортизол суточной мочи (СКСМ), кортизол в слюне (КСВ) и крови вечером (ККВ), определение адренокортикального гормона (АКТГ) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Общие характеристики каждого метода представлены в табл. 1.

#### **Ночной подавляющий тест с дексаметазоном**

НПТ является общедоступным скрининговым методом выявления эндогенного гиперкортицизма. Существуют различные протоколы проведения данной пробы, так, часть исследователей предлагают применение 3 или 8 мг дексаметазона для снижения количества ложноположительных результатов. При сравнении протоколов НПТ использование более высоких доз дексаметазона не показало преимуществ, в связи с чем не получило широкого распространения в практике [16]. Национальный институт здоровья США (The NIH, USA), а также Американское сообщество клинических эндокринологов и эндокринных хирургов (The American Association of Clinical Endocrinologists/American Association of Endocrine Surgeons) рекомендуют использовать в качестве верхней границы кортизола на фоне НПТ уровень в 138 нмоль/л, что позволяет достичь высокой специфичности метода (до 90%) [17, 18]. Тем не менее у большинства здоровых исследуемых уро-

вень кортизола после приема дексаметазона снижается менее 50 нмоль/л. Таким образом, использование уровня кортизола в 138 нмоль/л делает метод недостаточно чувствительным и не позволяет исключить ССК. В связи с этим часть европейских сообществ рекомендовали применение 50 нмоль/л как порогового значения в качестве скринингового теста при подозрении на эндогенный гиперкортицизм [5].

#### **Кортизол слюны в вечернее время**

Определение КСВ имеет несомненные преимущества за счет неинвазивности метода, простоты выполнения забора и возможности проведения в амбулаторных условиях. Более того, содержание кортизола в слюне не зависит от количества слюны [19] и стабильно при комнатной температуре до 7 дней, а при хранении в холодильнике срок хранения увеличивается до нескольких недель [20]. Несмотря на проблемы стандартизации данного метода, он хорошо зарекомендовал себя в выявлении МСК. Однако в случае ССК тест не обладает достаточной чувствительностью, которая составляет, по данным разных авторов, от 22 до 77% [21], что ограничивает его применение.

#### **Свободный кортизол суточной мочи**

Измерение кортизола в суточной моче позволяет надежно оценить секрецию кортизола в течение дня [22]. Тем не менее результаты теста зависят от соблюдения пациентом правил сбора суточной мочи, приема ряда препаратов (содержащих преднизолон, метилпреднизолон, окрашивающих мочу), потребления жидкости (не более 5 л в сутки), сопутствующей патологии (почечная недостаточность, ожирение, депрессия) [23–25]. Чувствительность метода в определении минимального повышения кортизола низкая [24, 26]. По этой причине использование данного теста в качестве скрининга ССК ограничено и наиболее оправдано его применение в качестве дополнительного метода обследования [21].

#### **Кортизол крови в вечернее время**

Нарушение суточного ритма секреции кортизола является одним из ранних марке-

ров эндогенного гиперкортицизма [27–30]. В связи с этим выявление его повышения в момент физиологического минимума, т.е. в вечернее время, является информативным методом диагностики, в том числе и субклинической формы синдрома Кушинга [31]. Ввиду своей громоздкости в проведении метод используется в качестве одного из подтверждающих.

#### **Дополнительные методы обследования**

В качестве дополнительных методов обследования также используется исследование крови на уровень АКТГ и ДГЭА-С. Сниженный уровень АКТГ часто выявляется при ССК, согласно части исследований до 50% случаев, что делает возможным применение теста в качестве вспомогательного [3, 27, 32, 33].

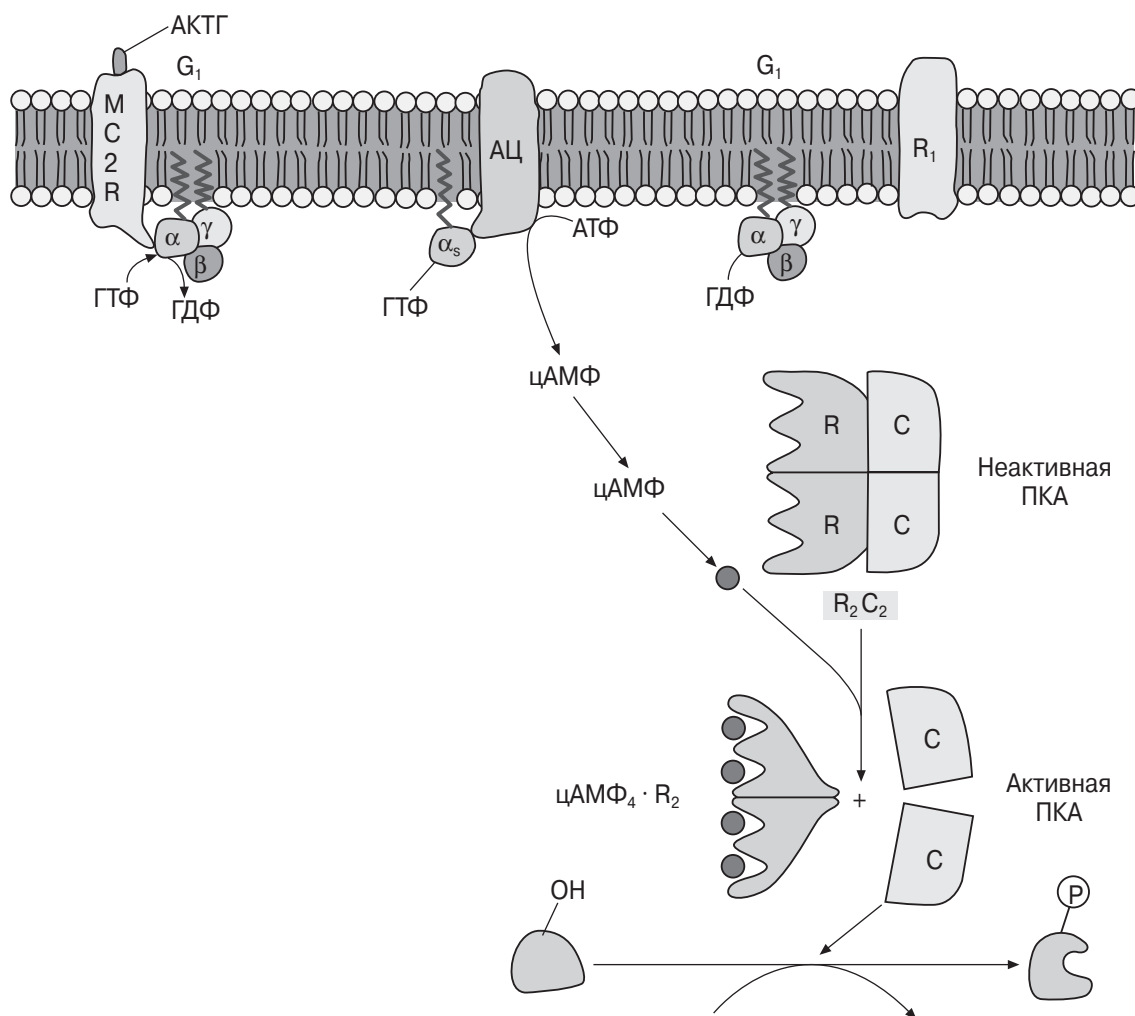
Также представляет интерес исследование крови на уровень ДГЭА-С. Существует предположение, что на фоне нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в результате автономной гиперсекреции кортизола происходит супрессия АКТГ, что приводит к подавлению продукции андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников, включая и ДГЭА. Однако низкий уровень ДГЭА-С не показал себя информативным диагностическим маркером ССК [34, 35].

#### **Патогенетические механизмы, лежащие в основе гиперсекреции глюкокортикоидных гормонов**

В течение последних десятилетий активно проводятся исследования по изучению патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кортизол-продуцирующих опухолей коры надпочечников. Была доказана роль нарушения функционирования аденилатциклазной системы в развитии МСК. Аденилатциклазная система является одним из мощных регуляторов метаболизма, активности и пролиферации адренокортикальных клеток. В норме кора надпочечников находится под контролем АКТГ, при взаимодействии которого с меланокортикотиновым рецептором 2 типа (MC2R) происходит повышение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При присое-

динении молекул цАМФ к регуляторной субъединице протеинкиназы А происходит диссоциация всех четырех субъединиц, а также активация каталитических субъединиц, что приводит к стимуляции стероидогенеза (рисунок). Соматические мутации в гене *PRKACA*, ответственном за синтез каталитической субъединицы протеинкиназы А, выявляются в 35–65% случаев среди пациентов с кортизол-продуцирующими аденомами надпочечников. При проведении исследований *in vitro* было доказано, что данные мутации могут явиться причиной нарушения взаимодействия между каталитической и регуляторными субъединицами протеинкиназы А, что ведет к цАМФ-независимой активации фермента.

Несмотря на то что мутации в гене *PRKACA* часто обнаруживаются при МСК, у пациентов с субклиническим вариантом участие аденилатциклазной системы в патогенезе доказано не было. Так, в исследовании G.D. Dalmazi и соавт., включавшем 149 пациентов (из них 36 с субклиническим гиперкортицизмом), не было выявлено мутаций у больных с ССК [36]. Эти данные согласуются с другими крупными исследованиями F. Beuschlein и соавт. [37] и Y. Cao и соавт. [38], также показавшими отсутствие генетических дефектов, характерных для МСК. Однако следует отметить, что в то же время имеются сообщения о единичных случаях выявления при субклиническом течении мутаций в генах *PRKACA*, а также были обнаружены мутации, широко выявляемые при различных опухолях, в том числе и при ИН, такие как *CTNNB1*, *TP53*, *GNAS* [39–41]. Это может быть обусловлено рядом причин, например, использованием различных критериев постановки ССК. Помимо этого, в большинстве исследований поиск генов-кандидатов, ответственных за гиперсекрецию кортизола (изучение всего экзома), проводилось в группе с МСК [37, 40] или же изначально проводилось секвенирование отдельных экзонов, что не позволяет сделать окончательный вывод о распространенности генетических нарушений среди пациентов с ССК. Несмотря на все ограничения проведенных исследований, невозможно полностью исключить роль мутаций *PRKACA* в па-



Активация протеинкиназы А (схема).

тогенезе ССК, но очевидна их чрезвычайная редкость.

Таким образом, остается неясной природа субклинического гиперкортицизма. Существуют различные теории о природе данного феномена, одной из которых служит предположение о наличии эпигенетических нарушений у этих пациентов, приводящих к умеренной гиперсекреции кортизола. Метилирование ДНК является одним из наиболее известных эпигенетических механизмов, позволяющих регулировать экспрессию генов. Как было показано в исследовании М. Kometani и соавт., при метилировании промоторных областей генов, ответственных за синтез CYP11B2 и CYP11B1, происходит их инактивация, что приводит к снижению синтеза стероидных гормонов [42]. Недавно про-

веденное исследование в этой области выявило гипометилирование ДНК как в случае ССК, так и в случае аденом со смешанным (кортизол, альдостерон) типом секреции [43].

Не исключается также роль возможных неизученных мутаций или влияние экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). Было доказано, что ЭМ участвует в регуляции таких важнейших клеточных функций как пролиферация, дифференциация и апоптоз [44]. Исследования показали стимулирующий эффект ЭМ на рост культуры бычьих и фетальных клеток надпочечников человека [45]. Кроме того, было продемонстрировано, что компоненты ЭМ модулируют профиль стероидогенеза клеток плода надпочечников [46].

Дальнейшее изучение патогенеза автономной глюкокортикоидной гиперсекреции



**Таблица 2.** Исследования генетических нарушений при синдроме Кушинга

Автор исследования, год проведения	Метод и предмет исследования	Результат среди пациентов с ССК
Dalmazi G.D., 2014	Секвенирование 6-го и 7-го экзонов, поиск мутаций в гене PRKACA	Не обнаружено
Thiel A., 2015	Секвенирование 3, 7, 8, 9-го экзонов, поиск мутаций в генах PRKACA, GNAS, CTNNB1	1 – PRKACA 8 – CTNNB1 1 – GNAS 1 – CTNNB и GNAS
Goh G., 2014	Секвенирование экзона	3 – PRKACA 1 – CTNNB1 и TP53 0 – GNAS, 1 – CTNNB1 1 – TP53, RBL, USP6K, CUL2
Sato Y., 2014	Секвенирование экзона у 8 пациентов с МСК, затем обследование на предмет мутаций в генах PRKACA, GNAS, PRKAR1A, PDE11A, PDE8B, ARMC5	1 – PRKACA 1 – GNAS
Cao Y., 2014	Секвенирование экзона	PRKACA не обнаружено
Kobayashi H., 2000	Секвенирование 4, 5, 6, 7, 8, 9-го экзонов	1 – GNAS1
Beuschlein F., 2014	Секвенирование экзона у 10 пациентов с МСК, затем поиск мутаций в гене PRKACA	Не обнаружено

позволит создать новые методы лечения. Определение генетической гетерогенности ССК может дать возможность осуществить дифференцированный подход к ведению данной категории пациентов, определить показания к оперативному вмешательству.

### Метаболические “последствия” субклинической гиперпродукции кортизола

Избыточная секреция глюкокортикоидных гормонов представлена целым спектром клинических проявлений, выраженность которых значительно зависит от степени повышения кортизола, длительности воздействия на организм и индивидуальной чувствительности. Субклинический вариант синдрома Кушинга не сопровождается такими яркими проявлениями гиперкортицизма как перераспределение подкожно-жировой клетчатки, лунообразное лицо, широкие багровые стрии, мышечная слабость, легкая травматизация поверхностных кожных сосудов. Многие исследования показали, что данной категории больных присущи долгосрочные осложнения гиперкортицизма, такие как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также снижение минеральной плотности костной

ткани [6, 8–11]. Ниже подробно остановимся на рассмотрении трех наиболее значимых “последствий” ССК.

### Влияние субклинического синдрома Кушинга на углеводный обмен

Различные нарушения углеводного обмена довольно часто наблюдаются у пациентов с явным эндогенным гиперкортицизмом, между тем данные по пациентам с ССК достаточно противоречивы. При изучении влияния кортизола *in vivo* было показано, что его действие проявляется в снижении чувствительности к инсулину, что в свою очередь приводит к уменьшению периферического инсулинзависимого захвата глюкозы и повышению глюконеогенеза в печени [47, 48]. В ряде исследований при сравнении трех групп пациентов: с ССК, с гормонально неактивными инциденталомиями и контрольной группы – было выявлено, что при ССК распространенность нарушенной толерантности к глюкозе и диабета значимо выше [9, 13, 31, 49–51]. Вместе с тем эти результаты не согласуются с данными других авторов, часть из которых не обнаружили достоверной разницы между группой ССК и ИН, а остальные – между ССК и группой контроля [52–58]. Несмотря на эти разногласия, большинство исследований указывают на

взаимосвязь между хронической гиперсекрецией кортизола и развитием синдрома инсулинорезистентности, что свидетельствует о наличии у пациентов с ССК предрасположенности к развитию нарушений углеводного обмена [59].

#### **Влияние субклинического синдрома Кушинга на риск сердечно-сосудистых заболеваний**

Хорошо известен тот факт, что хроническая гиперсекреция кортизола приводит к повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровня смертности, сходные данные были получены и для ССК. Так, в исследовании G.D. Dalmazi и соавт., включавшем пациентов как с гормонально неактивными образованиями надпочечников, так и с подтвержденной субклинической гиперпродукцией кортизола, было выявлено увеличение сердечно-сосудистой смертности в группе ССК по сравнению с ИН [60]. Помимо этого, была обнаружена положительная ассоциация между степенью повышения кортизола и уровнем смертности. Эти результаты согласуются с данными других авторов, также показавшими предрасположенность пациентов с ССК к кардиоваскулярным осложнениям при сравнении с сопоставимой по показателям возраста, индекса массы тела и пола группой контроля общей популяции, а также пациентов с гормонально неактивными образованиями надпочечников [9, 61]. Существуют различные гипотезы о причинах повышения сердечно-сосудистого риска при ССК. В недавних исследованиях было высказано предположение, что это связано с высоким уровнем гомоцистеина и альфа-1-антитрипсина крови. Оба фактора усиливают процесс коагуляции, что и представляет неоспоримый фактор риска развития венозных и артериальных тромбов [37]. Субклинический гиперкортицизм также вызывает нарушения параметров гемостаза, что ведет к гиперкоагуляции [61]. Кроме того, в ряде исследований обнаружено, что пациентам с субклиническим гиперкортицизмом свойственны повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинов высокой плотности [9, 12, 50, 60, 61].

#### **Влияние субклинического синдрома Кушинга на минеральную плотность костной ткани**

Для ССК, так же как и для развернутого синдрома Кушинга, характерен высокий риск низкотравматичных переломов [11, 62]. Часть исследований связывает это со снижением минеральной плотности костей (МПК) [12, 61, 63]. Однако ряд авторов не выявили значительного снижения МПК и указывают на нарушение микроархитектоники при ССК, что, по их мнению, является главной причиной высокого риска переломов у данной когорты пациентов [64, 65].

Таким образом, субклиническая автономная глюкокортикоидная гиперсекреция является не случайно выявляемой находкой при ИН, а самостоятельным заболеванием, провоцирующим метаболические нарушения, обуславливающие высокий кардиоваскулярный риск и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Все это требует от специалистов разработки оптимального алгоритма ведения этой группы пациентов с целью улучшения прогноза заболевания.

#### **Обсуждение**

Строгих рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, по тактике ведения пациентов с ССК не существует. В большинстве исследований подтверждается, что проведение адреналэктомии с опухолью в случае ССК приводит к улучшению метаболических показателей. Так, A. Toniato и соавт. [12] выявили, что оперативное вмешательство у пациентов с выявленной автономной гиперпродукцией кортизола способствовало снижению уровня артериального давления, нормализации показателей углеводного и липидного обмена. Схожие результаты были получены и в ряде небольших исследований, также показавших уменьшение факторов сердечно-сосудистого риска [13, 66–68]. Стоит отметить, что у проведенных исследований есть ряд существенных недостатков, таких как небольшая выборка, отсутствие единых критериев постановки диагноза ССК, ретро-

спективный характер, маленький срок наблюдения за пациентами, в связи с чем оценить долгосрочные эффекты адреналэктомии не представляется возможным. Согласно современным международным рекомендациям, абсолютными показаниями к проведению хирургического вмешательства являются признаки злокачественности образования (по данным КТ/МРТ), тенденция к росту, размер образования более 4–6 см [17, 18]. Эксперты в целом сходятся во мнении, что у молодых пациентов с ССК и признаками метаболического синдрома, а также у лиц с усугубляющимся течением метаболических осложнений стоит отдать предпочтение оперативному вмешательству [1].

Несомненно, изучение патогенетических механизмов, участвующих в развитии субклинической гиперсекреции кортизола, позволит определить оптимальную тактику ведения больных с ССК и, возможно, создать новые методы диагностики и лечения. Тем не менее патогенез данного состояния до сих пор остается неисследованной областью. Различия в клинических проявлениях, течении и прогнозе, а также выявленные генетическо-молекулярные отличия между манифестной и субклинической формами синдрома Кушинга подтверждают гипотезу о том, что речь идет о двух разных заболеваниях. В этой связи рассмотрение механизмов развития ССК в рамках манифестного синдрома Кушинга не дало значимых результатов. Предполагается, что наличие генетических нарушений, таких как мутация в гене *PRKACA*, непосредственно приводит к выраженной гиперсекреции кортизола и развитию фенотипа МСК [69]. В то же время генетические или эпигенетические нарушения, сопровождающиеся умеренной избыточной выработкой глюкокортикоидных гормонов, обуславливают субклинический вариант синдрома Кушинга. Ввиду этого представляется перспективным изучение генетическо-молекулярных основ ССК.

## Информация о конфликте интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов в отношении данной статьи.

## Список литературы

1. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-870. doi: 10.1530/eje-10-1147.
2. Young WF. The Incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: 10.1056/NEJMcp065470.
3. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):107-125. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70119-5.
4. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2008;93(9):3266-3281. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
5. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1272-1279.
6. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):43-56. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8.
7. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, Ice RD. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J Nucl Med*. 1974;15(4):246-251.
8. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-4113. doi: 10.1210/jc.2010-0457.
9. Terzolo M. Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277.
10. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95(6):2736-2745. doi: 10.1210/jc.2009-2387.
11. Chiodini I, 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 Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3207-3214. doi: 10.1210/jc.2009-0468.
12. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg*. 2009;249(3):388-391. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a47d2.
13. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: Clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J*. 2003;50(4):399-408. doi: 10.1507/endocrj.50.399.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004;25(2):309-340. doi: 10.1210/er.2002-0031.
15. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome. *Surg Clin North Am*. 2014;94(3):657-668. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.008.
16. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical



- Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(1):e1-5. doi: 10.3275/7167.
17. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424-429.
18. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15(5):450-453. doi: 10.4158/EP.15.5.450.
19. Read GF, Walker RF, Wilson DW, Griffiths K. Steroid analysis in saliva for the assessment of endocrine function. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;595(1 Steroid Forma):260-274. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb34300.x.
20. Garde AH, Hansen ÅM. Longterm stability of salivary cortisol. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;65(5):433-436. doi: 10.1080/00365510510025773.
21. Nunes M-L, Vattaut S, Corcuff J-B, et al. Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):456-462. doi: 10.1210/jc.2008-1542.
22. Mengden T, Hubmann P, Muller J, et al. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *The Clinical Investigator.* 1992;70(7). doi: 10.1007/bf00184788.
23. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, et al. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med.* 1976;6(1):43-50.
24. Duclos M, Corcuff JB, Etcheverry N, et al. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(6):465-471. doi: 10.1007/BF03343591.
25. Méricq MV. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):682-684. doi: 10.1210/jcem.83.2.4555.
26. Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6): 725-731. doi: 10.1530/eje-07-0424.
27. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(6):925-935. doi: 10.1530/eje-10-0602.
28. Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(4):401-408.
29. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Horm Metab Res.* 2001;33(7):444-450. doi: 10.1055/s-2001-16234.
30. Shiwa T, Oki K, Yamane K, et al. Significantly high level of late-night free cortisol to creatinine ratio in urine specimen in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(5):617-622. doi: 10.1111/cen.12197.
31. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):423-439, x. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.008.
32. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(1):87-92. doi: 10.1530/EJE-08-0485.
33. 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.
34. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(5):471-482. doi: 10.1007/BF03344133.
35. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1532-1539. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989452.
36. Di Dalmazi G, Kisker C, Calebiro D, et al. Novel somatic mutations in the catalytic subunit of the protein kinase A as a cause of adrenal Cushing's syndrome: a European multicentric study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E2093-2100. doi: 10.1210/jc.2014-2152.
37. Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1019-1028. doi: 10.1056/NEJMoa1310359.
38. 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.
39. Thiel A, Reis AC, Haase M, et al. PRKACA mutations in cortisol-producing adenomas and adrenal hyperplasia: a single-center study of 60 cases. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6): 677-685. doi: 10.1530/EJE-14-1113.
40. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science.* 2014;344(6186):917-920. doi: 10.1126/science.1252328.
41. Goh G, Scholl UI, Healy JM, et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. *Nat Genet.* 2014;46(6):613-617. doi: 10.1038/ng.2956.
42. Cao C, Yang X, Li L, et al. Increased expression of CYP17 and CYP11B1 in subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenomas. *Int J Urol.* 2011;18(10):691-696. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02836.x.
43. Mitsuhiro K, Masashi D, Takashi Y. Epigenetic controls of CYP11B2 and CYP11B1 gene in subclinical Cushing syndrome associated with overproduction of aldosterone. *Endocr. Soc. 96th Annu. Meet. Expo, 2014.*
44. Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11(5):634-640. doi: 10.1016/S0955-0674(99)00026-5.
45. Crickard K, III CR, Jaffe RB. Control of proliferation of human fetal adrenal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(4):790-796. doi: 10.1210/jcem-53-4-790.
46. Chamoux E, Narcy A, Lehoux JG, Gallo-Payet N. Fibronectin, laminin, and collagen IV interact with ACTH and angiotensin II to dictate specific cell behavior and secretion in human fetal adrenal cells in culture. *Endocr Res.* 2002;28(4):637-640. doi: 10.1081/ERC-120016978.

47. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(5):513-523. doi: 10.1042/CS19980388.
48. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*. 2009;39(2):81-93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.
49. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1440-1448. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515.
50. 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 Metab*. 2002;87(11):4872-4878. doi: 10.1210/jc.2001-011766.
51. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):161-166. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03794.x.
52. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.
53. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, et al. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1104-1109. doi: 10.1038/sj.bjc.6602459.
54. Terzolo M, Bovio S, Pia A, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(2):307-315. doi: 10.1530/eje.1.01959.
55. Sereg M, Szappanos A, Toke J, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):647-655. doi: 10.1530/EJE-08-0707.
56. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):674-679. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x.
57. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):779-785. doi: 10.1530/EJE-09-0957.
58. Comlekci A, Yener S, Ertilav S, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*. 2010;37(1):40-46. doi: 10.1007/s12020-009-9260-5.
59. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):415-423. doi: 10.1007/s12020-012-9628-9.
60. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):396-405. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70211-0.
61. 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.
62. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, 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.
63. Chiodini I. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5337-5341. doi: 10.1210/jcem.86.11.8022.
64. Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2223-2230. doi: 10.1002/jbmr.1648.
65. Lane NE, Yao W. Glucocorticoid-induced bone fragility. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192(1):81-83. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05228.x.
66. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(6):797-804. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x.
67. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery*. 2007;142(6):900-905.e901. doi: 10.1016/j.surg.2007.10.001.
68. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(2):213-219. doi: 10.1530/eje.0.1480213.
69. Calebiro D, Di Dalmazi G, Bathon K, et al. cAMP signaling in cortisol-producing adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M99-M106. doi: 10.1530/eje-15-0353.

**Кузнецов Николай Сергеевич** – д.м.н., заведующий отделом хирургии, Институт диабета, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

**Латкина Нона Вадимовна** – к.м.н., старший научный сотрудник, отдел хирургии, Институт клинической эндокринологии, ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия.

**Каминарская Юлия Андреевна** – врач-эндокринолог, ГАУЗ МО “Химкинская центральная клиническая больница”, г. Химки, Россия.



**Каминарская Юлия Андреевна** – osipovaulia@gmail.com