

Алгоритм діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз та його реалізація у середовищі MS Excel



О. А. Товкай¹, О. Е. Третяк¹, В. В. Куц^{1,2}

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Впровадження у рутинну практику високоінформативних досліджень збільшує кількість випадкових знахідок, «інциденталом», що потребує від лікаря дотримання чіткого алгоритму дій щодо інтерпретації та підтвердження або заперечення ендокринної патології. Прикладом є субклінічна гіперкортизолемія (СГ). Згідно з визначенням I. Chiodini та співавт. [1] СГ розглядають як помірний гіперкортицизм унаслідок патологічного стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи із підтвердженою лабораторно гіперкортизолемією за відсутності класичних фенотипових ознак і симптомів синдрому Кушинга (СК).

Поширеність СГ у дорослій популяції становить близько 2 % [2], збільшуючись серед пацієнтів з випадково виявленим утворенням надниркової залози (НЗ) до 30 %, при цьому частота інциденталом серед дорослого населення становить 4—7 % [2]. За даними Y. S. Elhassan та співавт. [3], пацієнти із СГ на тлі інциденталомі НЗ мають метаболічні ускладнення у вигляді артеріальної гіпертензії (АГ) (60 %), ожиріння (50 %), дисліпідемії (40 %), цукрового діабету (ЦД) 2 типу (30 %).

Ретроспективні дослідження M. Debono та співавт. виявили вищий рівень серцево-судинних захворювань і смертності серед пацієнтів з підтвердженою гіперкортизолемією на тлі утворення НЗ порівняно з особами з утвореннями, які не функціонують [4].

У 2016 р. опубліковано практичні рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів із інциденталомі НЗ та визначено термін «автономна продукція кортизолу» для незалежної від адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіперсекреції кортизолу за відсутності патогномонічних клінічних ознак СК [5].

Лікування СГ хірургічно орієнтоване за відсутності ефективних та безпечних при тривалому використанні медикаментозних препаратів для блокади синтезу кортизолу. Рішення щодо доцільності хірургічного лікування хворого на СГ приймають на підставі наявності у пацієнта метаболічних ускладнень, оцінки серцево-судинних чинників ризику, віку, прогнозу щодо тривалості життя [6].

Отже, є потреба в оптимізації протоколу діагностики СГ з урахуванням клінічних, анамнестичних та лабораторних даних.

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Третяк Олена Едуардівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу нейроендокринології та загальної ендокринології. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України. 01021, Київ, Кловський узвіз, 13А. E-mail: tretyak3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-6143>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-7298>.

Мета дослідження — оптимізувати діагностику субклінічної гіперкортизолемії та розробити діагностичний алгоритм для пацієнтів з інцидентальними наднирковими залозами на підставі аналізу даних анамнестичних, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу нейроендокринології та клінічної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (номер державної реєстрації 0116U003042).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне дослідження даних 310 пацієнтів, прооперованих з приводу утворень НЗ. Вивчено наявність компонентів метаболічного синдрому (надмірної маси тіла, ожиріння, АГ, порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії) та показники гормональної активності утворення НЗ (вміст АКТГ у плазмі, добова екскреція кортизолу, рівень кортизолу натще після 1 мг дексаметазонавого супресивного тесту (ДСТ), альдостерону, реніну та їх співвідношення (АРС). Обстеження проведено за алгоритмом, розробленим згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями щодо діагностики СК [7] (рис. 1).

На першому етапі всім пацієнтам виконували одноденну супресивну пробу з 1 мг дексаметазону. Критерієм заперечення прихованого гіперкортицизму був рівень кортизолу натще після 1 мг ДСТ $< 1,8$ мкг/дл. Пацієнтам з показником $\geq 1,8$ мкг/дл проводили дослідження добової екскреції кортизолу і вимірювання АКТГ у плазмі крові вранці.

Рішення щодо тактики лікування приймали після лабораторного підтвердження надмірної секреції кортизолу на підставі відповідності лабораторних показників пацієнта критеріям, визначеним згідно з рекомендаціями щодо діагностики СК та міжнародними рекомендаціями щодо підтвердження автономної продукції кортизолу [5].

Лабораторні дослідження передбачали визначення рівня кортизолу і альдостерону в крові методом електрохемілюмінесцентного аналізу за допомогою автоматичного імуноаналізатора-фотометра Cobas e411 (Roche Diagnostics, Німеччина), АКТГ і реніну в плазмі крові та кортизолу в добовій сечі — методом імуноферментного аналізу за допомогою апарата iEMS Reader MF & Multiskan (ThermoLabsystems, Фінляндія) з використанням реактивів Biomerica Inc. (США). Мультиспіральну комп'ютерну томографію НЗ проводили за допомогою томографа Toshiba Corporation (Японія), модель AQUILION. Патоморфо-

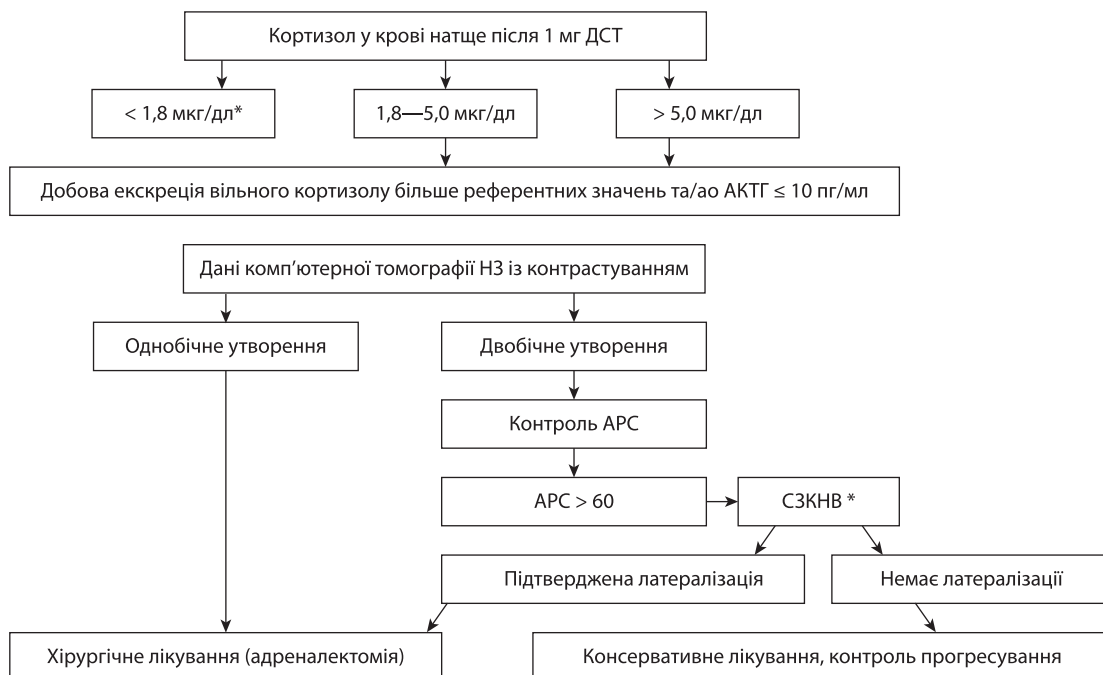


Рис. 1. Алгоритм обстеження пацієнтів груп ризику для підтвердження ендогенної гіперкортизолемії [7].

* СЗКНВ — селективний забір крові з вен надниркової залози

логічне дослідження видалених утворень НЗ виконано методом світлової мікроскопії.

Статистичну обробку клініко-лабораторних результатів здійснювали параметричними та непараметричними методами залежно від типу даних та характеру їх розподілу (t-критерій Стьюдента, критерій Манна — Уїтні, критерій χ^2 , кутове перетворення Фішера, рангова кореляція Спірмена, ROC-аналіз). При побудові діагностичного алгоритму використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда. Для накопичення і обробки даних застосували програму MS Excel 2013 і додатки до неї, а також програму статистичного аналізу StatPlus Pro v.7 (Analyst Soft Inc., США, ліцензія № 21735752).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтів розподілили на групи згідно з даними патогістологічного дослідження (ПГД) після операції: перша група — 244 (78,7 %) хворих з гормонально активними аденомами або гіперплазією НЗ з підтвердженою гіперкортизолемією, друга група — 66 (21,3 %) пацієнтів, у яких підтверджено гормонально неактивні утворення (мієлоліпоми, кісти, гангліоневроми, міксони, гематоми).

Порівняльний аналіз виявив статистично значущу різницю за віком (особи першої групи були старшого віку). Серед пацієнтів обох груп переважали жінки.

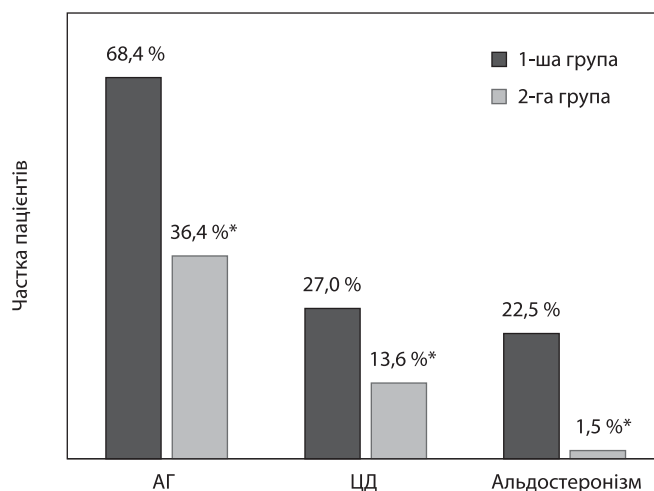
У статистично значущо більшій кількості пацієнтів першої групи діагностовано АГ (68,4 та 36,4 %, $p < 0,05$) і ЦД 2 типу (27,0 та 13,6 %, $p < 0,05$). Супутній первинний гіперальдостеронізм підтверджено у 36 (22,5 %) пацієнтів, тобто майже чверть випадків АГ — це вторинна АГ унаслідок поєднання СГ і первинного гіперальдостеронізму (рис. 2).

Підтверджено наявність статистично значущої різниці між групами за показниками ліпідного обміну — загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), що є маркерами дисліпідемії, наявність якої свідчить про високий серцево-судинний ризик у пацієнтів з метаболічним синдромом (рис. 3).

Для оцінки діагностичної значущості та з'ясування можливості використання як предикторів субклінічної ендогенної гіперкортизолемії ознак, які статистично значущо відрізнялися у групах, проведено ROC-аналіз. Кількісною інтерпретацією для нього є AUC (area under curve, площа під ROC-кривою). Шкала оцінки якості моделі відповідно до значення AUC: 0,9—1,0 — відмінна, 0,8—0,9 — дуже добра,

0,7—0,8 — добра, 0,6—0,7 — середня, 0,5—0,6 — незадовільна.

За результатами ROC-аналізу, тест із застосуванням рівня кортизолу 1 мг ДСТ має чутливість 90 %, специфічність — 74 % при граничному рівні 1,7 мкг/дл. Другим за значущістю скринінговим тестом для підтвердження СГ є рівень АКТГ — при граничному рівні ≤ 10 пг/мл він має чутливість 80 %, специфічність — 56 %. Показник добової екскреції



* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 2. Порівняння пацієнтів досліджуваних груп за наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та первинного гіперальдостеронізму

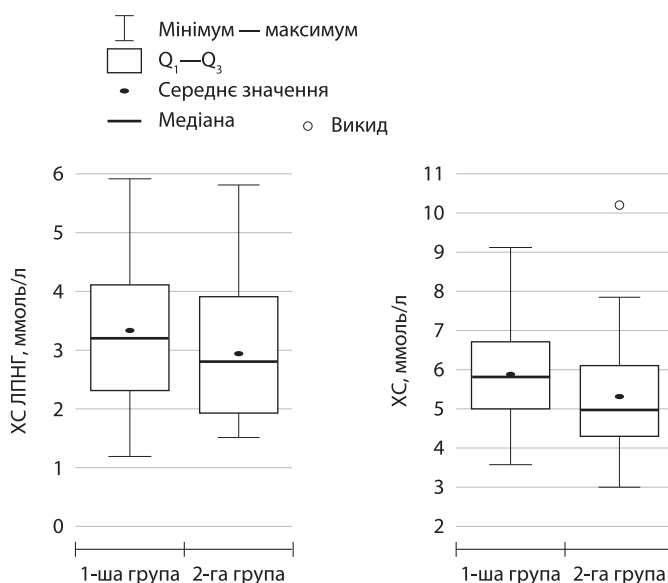


Рис. 3. Вміст ліпопротеїнів низької густини і холестерину

Таблиця 1

Ефективність показників функції надниркових залоз для діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталоміями надниркових залоз

Показник	Cut-off	Se, %	Sp, %	AUC	Індекс Юдена
Кортизол у сироватці крові після 1 мг ДСТ, мкг/дл	1,7	90,2	74,2	0,883	0,644
АКТГ, пг/мл	10	63,1	92,6	0,815	0,557
Добова екскреція кортизолу, мкг	238	71,4	81,8	0,803	0,532

Примітка. Cut-off — граничний рівень; Se — чутливість, Sp — специфічність.

кортизолу при обстеженні пацієнтів з інциденталоміями для підтвердження ендогенної гіперкортизолемії має чутливість 71 %, специфічність — 82 % (табл. 1).

Оскільки в діагностиці ендогенної гіперкортизолемії на тлі утворення НЗ жодному окремому показнику не притаманні одночасно високі чутливість та специфічність, було розроблено інтегральну модель для підтвердження чи заперечення СГ у пацієнта з інциденталомією НЗ.

У клінічній практиці для вибору тактики лікування у випадках, коли показники основних скринінгових лабораторних тестів перебувають у «сірій зоні», важливе значення мають вік пацієнта і наявність метаболічних ускладнень, потенційно пов'язаних з гіперкортизолемією з нестабільним перебігом і наявністю ускладнень, що обмежує період активного нагляду.

При створенні діагностичної моделі вимогою є висока ефективність, тому було залучено показники, які, за отриманими даними, продемонстрували найбільшу клінічну і лабораторну діагностичну якість. Це вік, наявність АГ, ЦД 2 типу, надмірної маси тіла, дисліпідемії та лабораторні показники функціонування гіпофізарно-надниркової осі, які мають найвищу чутливість та специфічність (рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу). Для досягнення мети випробувано метод, який ґрунтується на так званій неоднорідній послідовній процедурі Вальда [8, 9]. Побудова діагностичних таблиць з вальдівським послідовним аналізом демонструє максимальні показники чутливості та рекомендована для використання у клінічній практиці [9]. Перевагою цього методу є те, що він дає змогу значно зменшити обсяг інформації, необхідної для прийняття рішення, оскільки її накопичення відбувається лише до досягнення певного порогу.

З урахуванням клінічного досвіду, чинних рекомендацій [3, 6, 10, 11] та отриманих у дослідженні даних для створення діагностичного алгоритму обрано 12 показників — вік, стать, індекс маси тіла

(ІМТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), наявність АГ, ЦД 2 типу і лабораторні показники — рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ у плазмі крові, добова екскреція кортизолу, ЗХС та ХС ЛПНГ у сироватці крові.

Величину порогу для прийняття рішення із заданим рівнем надійності за Вальдом визначали за формулами 1 та 2 [8]:

$$\text{поріг } A = (1 - \alpha) : \beta, \quad (1)$$

$$\text{поріг } B = \alpha : (1 - \beta), \quad (2)$$

де А і В — стани, між якими проводять диференційну діагностику; α — похибка першого роду, тобто хибна діагностика захворювання В, тоді як у пацієнта насправді захворювання А; β — похибка другого роду, тобто помилкове встановлення діагнозу захворювання А у пацієнта із захворюванням В. Умовно як стан А обрано наявність гормонально активного утворення НЗ (пацієнти першої групи), як стан В — гормонально неактивні інциденталоміями (пацієнти другої групи).

Для обраних ознак та їх градацій (показники віку та ІМТ) розраховано відношення правдоподібності, які є відношенням вірогідностей частоти діагностичної ознаки при станах А(1) та В(2), і на їх основі визначено діагностичні коефіцієнти (ДК) та інформаційні міри Кульбака $J(x_{ij})$. Діагностичні коефіцієнти визначали за формулою 3, J — за формулою 4 [8]:

$$ДК(x_{ij}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)}, \quad (3)$$

де $P(x_{ij}/A_1)$ — частота ознаки в групі хворих з діагнозом А; $P(x_{ij}/A_2)$ — частота ознаки в групі хворих з діагнозом В.

При застосуванні послідовної діагностичної процедури зручною мірою для оцінки інформативності ознак є міра Кульбака, яка на відміну від критеріїв статистичної значущості відмінностей дає змогу оцінити не вірогідність відмінностей розподілень, а ступінь цих відмінностей:

$$J(x_{ij}) = 10 \lg \frac{P(x_{ij}/A_1)}{P(x_{ij}/A_2)} \cdot 0,5 [P(x_{ij}/A_1) - P(x_{ij}/A_2)]. \quad (4)$$

Діагностичний коефіцієнт відповідає наявності (+) чи відсутності ознаки (–) (у нашому дослідженні це наявність гормональної активності чи її відсутність). Ознаки з додатними ДК (частота ознаки в першій групі більше, ніж у другій) розглядали як маркери наявності автономної продукції кортизолу, а ознаки з від'ємними ДК (частота ознаки в другій групі більше, ніж у першій) — як маркери відсутності надлишку кортизолу. При визначенні порогу в так званій навчальній вибірці із пацієнтів, для яких діагноз підтверджено, перевіряють якість алгоритму. Потім будують діагностичну таблицю, в якій показники розміщують у порядку зменшення інформативності. Для кожного пацієнта сумують визначені ДК до досягнення додатного або від'ємного діагностичного порогу прийняття рішення.

Суттєвою та корисною особливістю методу є те, що він дає змогу залучати в алгоритм не лише числові показники, а й категоріальні змінні.

Нами розглянуто декілька варіантів побудови діагностичного алгоритму, які випробовували на одній і тій самій навчальній вибірці з 50 випадковим чином відібраними хворими. Найефективнішою виявилася схема, в якій використовували як числові, так і категоріальні показники. Для діагностичних ознак з числовим вираженням поріг прийняття рішення за кожною ознакою визначали за допомогою ROC-аналізу з невеликим коригуванням (табл. 2) [12, 13].

Вартий уваги той факт, що розташування показників за рейтингом AUC загалом відповідає їх розташуванню відповідно до величини інформаційної міри (табл. 3).

З метою отримання прийнятної точності діагностики задано високі значення $\alpha = \beta = 0,05$. При досяг-

ненні відповідного порогу з вірогідністю $p < 0,05$ роблять висновок про наявність певного стану. З урахуванням того, що в подальшому відповідно до формули прийняття рішення [8] при розрахунках використано не абсолютні значення, а їх помножений на 10 десятковий логарифм, при обраних значеннях α і β отримано такі величини порогів:

$$\text{поріг A} = 12,788 \approx 12,8;$$

$$\text{поріг B} = -12,788 \approx -12,8.$$

Хоча для побудови діагностичної таблиці рекомендується використовувати ознаки з J не менше ніж 0,6 [9], з огляду на невелику їх кількість та власний клінічний досвід на етапі випробування алгоритму залишено 9 показників (усі за винятком ЧСС) (див. табл. 3).

Аналіз якості та помилок діагностування виявив, що врахування трьох градацій віку та ІМТ давало кращі результати, ніж використання обчисленого порогу. Також відкориговано поріг прийняття рішення для показника «Нічна дексаметазонова проба» (супресивний тест з дексаметазоном 1 мг).

Операційні характеристики тесту (з урахуванням 95 % довірчого інтервалу) отримано у вибірці із 50 хворих (табл. 4). Кількість невизначених діагнозів становила близько 12 %.

Вартий уваги той факт, що для правильного встановлення діагнозу зазвичай було достатньо чотирьох відповідей. Лише в одному випадку використано 11 пунктів. Таким чином, для швидкого отримання прогнозу кількість запитань таблиці-анкети можна скоротити без помітного зменшення якості тесту.

За даними табл. 2 для автоматизації послідовної процедури створено електронну таблицю у програмі MS Excel з використанням вбудованих математич-

Таблиця 2

Характеристики діагностичної якості лабораторних та клінічних показників для діагностики субклінічної гіперкортизолемії за даними ROC-аналізу

Показник	Вирішальне правило	AUC	Індекс Юдена	COP	Se	Sp
Нічна дексаметазонова проба	$X \geq T$	0,883	0,644	$\geq 1,7$	0,902	0,742
АКТГ	$X \leq T$	0,815	0,557	$\leq 10,0$	0,631	0,926
Добова екскреція кортизолу	$X \geq T$	0,803	0,532	$\geq 238,0$	0,714	0,818
Вік	$X \geq T$	0,652	0,285	≥ 47	0,709	0,576
ЗХС	$X \geq T$	0,645	0,279	$\geq 4,5$	0,846	0,432
ХС ЛПНГ	$X \geq T$	0,617	0,286	$\geq 1,9$	0,908	0,378
Глюкоза в крові	$X \geq T$	0,594	0,213	$\geq 5,3$	0,567	0,646
ІМТ	$X \geq T$	0,543	0,109	≥ 27	0,639	0,470
АРС	$X > T$	0,596	0,208	$> 22,3$	0,947	0,260

Примітка. X — значення показника у пацієнта; T — обраний граничний рівень.

них та логічних функцій, яка суттєво спрощує процедуру прийняття рішення (рис. 4).

При обробці даних пацієнта у комірці «Наявність ознаки» послідовно зверху донизу заносять цифри: 1 (якщо ознака наявна) або 0 (якщо ознака відсутня). За відсутності ознаки допускається пропускати комірки. Після кожного введення відбувається автоматичне визначення накопиченої алгебраїчної (тобто з ураху-

ванням знаку) суми балів, яка відразу автоматично порівнюється із величиною порогів. Якщо сума балів досягає порогу А (група 1, тобто стан або діагноз А, наявність гіперкортизолемії), то в комірці колонки «Результат» з'являється напис «1», при досягненні порогу В (група 2, тобто стан В, відсутність гіперкортизолемії) — напис «2». Після цього згідно з вимогами методу послідовної діагностичної процедури заповнення таблиці припиняється. Якщо при повному заповненні таблиці жодного з порогів не досягнуто, то у відповідній комірці, як і до початку процедури, відображується напис «Діагноз не встановлено».

Таблиця 3

Дані алгоритму діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталоміями надниркових залоз

Показник	ДК	І ознака
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл		4,581
< 1,8	-8,8	
≥ 1,8	+5,4	
АКТГ, пг/мл		3,705
> 10	-4,0	
≤ 10	+9,3	
Вільний кортизол у сечі, мкг/добу		1,638
< 238	-1,6	
≥ 238	+9,6	
АГ		0,924
немає	-3,0	
є	+2,7	
Вік, роки		0,611
≤ 44	-2,6	
45—59	+0,2	
≥ 60	+3,7	
ЗХС, ммоль/л		0,597
< 4,5	-3,1	
≥ 4,5	+1,7	
Стать		0,326
жіноча	+1,1	
чоловіча	-2,7	
Глюкоза в крові, ммоль/л		0,291
< 5,3	-0,8	
≥ 5,3	+3,3	
ЦД 2 типу		0,249
немає	-0,7	
є	+3,0	
ЛПНГ, ммоль/л		0,052
< 1,9	-0,6	
≥ 1,9	+0,7	
ІМТ, кг/м ²		0,049
< 25	-1,2	
25—30	+0,2	
≥ 30	+0,5	

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 1

Пацієнт К. (№ 72), чоловік, 44 роки, наявна АГ, ЦД 2 типу відсутній, ІМТ — 36 кг/м², рівень кортизолу після 1 мг ДСТ — 0,8 мкг/дл, АКТГ — 10 пг/мл, добова екскреція кортизолу — 367 мг, ХС ЛПНГ — 3,9 ммоль/л, ЗХС — 5,7 ммоль/л, глюкоза у плазмі крові натще — 5,58 ммоль/л, кортизол після операції — 2,2 мкг/дл. Виконання процедури алгоритму в автоматизованій таблиці досягає порогу прийняття рішення — 136 після 11 відповідей. Діагноз 1, наявність гормональної активності. Додатково: за даними ПГД — аденокортикальна аденома. Звертає увагу вміст кортизолу після операції — 2,2 мкг/дл, що є додатковим підтвердженням наявності гормональної активності.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 2

Пацієнт О. (№ 189), чоловік, 48 років, наявна АГ, ЦД 2 типу відсутній, ІМТ — 28 кг/м², рівень кортизолу

Таблиця 4

Основні операційні характеристики тесту

Показник	Значення (95 % ДІ)
Чутливість (без урахування невизначених результатів)	0,949 (0,842; 0,985)
Специфічність (без урахування невизначених результатів)	0,833 (0,699; 0,915)
Прогностична цінність позитивного результату (без урахування невизначених результатів)	0,974 (0,878; 0,995)
Прогностична цінність негативного результату (без урахування невизначених результатів)	0,714 (0,570; 0,825)
Загальна діагностична ефективність (з урахуванням усіх результатів), %	84,0 (71,5; 91,7)

№	A	B	C	D	E	F	G
1	№ хворого	№ ознаки	Показник	ДК	Наявність ознаки: 1 - є, 0 - немає	Бали	Діагноз не встановлено
2		1	Нічна дексаметазонова проба				
3			<1,8 мкг/дл	-8,8		0,0	
4			≥1,8 мкг/дл	5,4		0,0	
5		2	АКТГ				
6			≥ 10 пг/мл	-3,3		0,0	
7			<10 пг/мл	8,8		0,0	
8		3	Вільний кортизол у сечі				
9			< 403 мкг/доба	-1,6		0,0	
10			≥ 403 мкг/доба	9,6		0,0	
11		4	АГ				
12			Немає	-3,0		0,0	
13			Є	2,7		0,0	
14		5	Вік				
15			до 44 років включно	-2,6		0,0	
16			від 45 до 59 років	0,2		0,0	
17			60 і більш	3,7		0,0	
18		6	Холестерин				
19			< 5	-3,1		0,0	
20			≥ 5	1,7		0,0	
21		7	Стать				
22			Ж	1,1		0,0	
23			Ч	-2,7		0,0	
24		8	Цукор крові				
25			≤6,1	-0,8		0,0	
26			>6,1	3,3		0,0	
27		9	ЦД				
28			Немає	-0,7		0,0	
29			Є	3,0		0,0	
30		10	ЛПНП				
31			<3 ммоль/л	-1,0		0,0	
32			≥3 ммоль/л	1,0		0,0	
33		11	ІМТ				
34			<25 кг/м2	-1,2		0,0	
35			від 25 до 30 кг/м2	0,2		0,0	
36			≥30 кг/м2	0,5		0,0	
37							
38			хворий	№		Діагноз	
39				альфа	бета		
40				0,05	0,05	Сума	
41			Результат	Пороги		0,0	
42				12,8			
43			Діагноз не встановлено	-12,8			
44			Кількість відповідей			0	
45							

Рис. 4. Таблиця діагностики субклінічної гіперкортизолеїї у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз для використання у програмі MS Excel

після 1 мг ДСТ — 1,4 мкг/дл, АКТГ — 16 пг/мл, добова екскреція кортизолу — 346 мг, ХС ЛПНГ — 3,9 ммоль/л, ЗХС — 5,7 ммоль/л, глюкоза в плазмі крові натще — 5,75 ммоль/л. Виконання процедури алгоритму в автоматизованій таблиці досягає порога прийняття рішення 2,2 б, 11 відповідей — діагноз не встановлено. Додаткові дані: двобічне ураження НЗ — праворуч розміром 5 мм, ліворуч розміром 35 × 25 × 25 мм, щільність — +18+32 НУ, АРС — 6,9, але спостерігається супресія реніну — 0,810 нг/дл. Вміст кортизолу після операції — 19 мкг/дл. За даними ПГД, вузлова гіперплазія коркового шару НЗ. Клінічний діагноз — первинна двобічна макронодулярна гіперплазія НЗ (Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia, РВМАН). Контрольний огляд через рік: динаміка позитивна, постійна терапія спіронолактоном. Відсутність надлишку кортизолу може пояснюватися змішаною секрецією кортизолу і альдостерону з можливими клінічними виявами гіперальдостеронізму, що підтверджує позитивний результат лікування, але на тлі терапії спіронолактоном, тому гіперальдостеронізм домінував.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД № 3

Пацієнт Л. (№ 148), чоловік, 37 років, ІМТ 22 кг/м², наявна АГ, ЦД 2 типу немає, показник кортизолу після 1 мг ДСТ — 3,6 мкг/дл, АКТГ — 11,5 пг/мл, екскреція кортизолу добова — 412 мг, ХС ЛПНГ — 1,9 ммоль/л, ЗХС — 4,3 ммоль/л. Виконання процедури діагностики автоматизованій таблиці досягає порога прийняття рішення після відповідей на 4 запитання, досягнуто поріг 13,7 бала, прийняття рішення — 1 (прогностично наявність гормональної активності). Додаткові дані комп'ютерної томографії: кістозне утворення правої НЗ великого розміру 60 × 65 × 80 мм, щільність — 5—12 од НУ. За даними ПГД, крововилив у НЗ. Клінічний випадок демонструє відомий фахівцям факт — утворення великого розміру різного генезу, зокрема злоякісного, але первинно ненадиркового походження має лабораторні ознаки помірного надлишку кортизолу.

ВИСНОВКИ

Для підтвердження наявності субклінічної ендокриної гіперкортизолемії у пацієнта з одно/двобічними утвореннями НЗ доцільно використовувати інтегральний алгоритм діагностики, який містить анамнестичні (вік, стать), клінічні (наявність АГ, ЦД 2 типу) та лабораторні (рівень кортизолу після 1 мг

ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу, глюкоза в плазмі крові, ЗХС, ХС ЛПНГ) показники.

Застосування розробленої діагностичної моделі дає змогу підтвердити або заперечити автономну продукцію кортизолу у пацієнта з інциденталомою НЗ з чутливістю 94,9 % та специфічністю 83,3 %. Загальна діагностична ефективність методу (при 12 % невизначених діагнозів) становить 84,9 %.

Етичне схвалення. Усі процедури дослідження із залученням пацієнтів виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» з переглядом 2008 р. та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики» зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ № 355 (з0825-02) від 25.09.2002 р.

Гонорар: не задекларовано.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що стосовно публікації цієї статті не існує конфлікту інтересів.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О. А. Товкай, О. Е. Третьяк; обстеження хворих, створення бази даних — О. А. Товкай, О. Е. Третьяк; обробка матеріалу — В. В. Куц; написання тексту — О. Е. Третьяк, В. В. Куц; редагування — О. А. Товкай, В. В. Куц.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1223-36. doi: 10.1210/jc.2010-2722.
- Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, Campo M, De Martino MC, Marcelli G, Morelli V, et al.; ABC Group. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2017 May;56(2):262-6.
- Elhassan YS, Alahdab F, Prete A. et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171 : 107-16.
- Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4462-70. doi: 10.1210/jc.2014-3007.
- Dralle H, Newell-Price J, Tabarin A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collabora-

- tion with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Euro J Endocrinol.* 2016;175(2):1-34.
6. Cherenko SM, Larin OS, Shchekaturova LV, Tretiak OE, Tovkai O. A. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: from literature analysis to initial clinical experience in Ukraine. 7th Symposium of ESES 2017 Surgery or Subclinical Endocrine Diseases (Oxford 6-9, April 2017, UK). P. 15.
 7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
 8. Вальд А. Последовательный анализ. М.: Физматгиз; 1960. 132 с.
 9. Гублер ЕВ. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина; 1978. 242 с.
 10. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome: a review. *Surg Clin North Am.* 2014;94(3):657-68. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.008.
 11. Tretiak O. Clinical and laboratory characteristics of patients with adrenal incidentalomas in the differential diagnosis of subclinical hypercortisolism. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(11) 238-44.
 12. Batyuk LV. Diagnostic tests decision-making rules based upon analysis of ROC-curves. *Biofisychnyi Visnik.* 2015;33(1):68-72 (in Ukrainian).
 13. Kopitsa NP, Titarenko NV, Belaya NV, Oparin AL. Prognostic model for detecting complications in patients with coronary syndrome. *Visnik Kh NU V. N. Karazin.* 2012;10(24)23-31 (in Ukrainian).

РЕЗЮМЕ

Алгоритм діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз та його реалізація у середовищі MS Excel

О. А. Товкай¹, О. Е. Третьяк¹, В. В. Куц^{1,2}

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Мета дослідження — оптимізувати діагностику субклінічної ендемогенної гіперкортизолемії та розробити діагностичний алгоритм для пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз (НЗ) на підставі аналізу даних анамнестичних, клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Матеріали та методи. Дослідження 310 прооперованих з приводу утворень НЗ пацієнтів передбачало клінічну оцінку наявності компонентів метаболічного синдрому (надмірної маси тіла, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії) та показників гормональної активності утворення НЗ (вміст адренокортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі крові, добова екскреція кортизолу, рівень кортизолу натще після 1 мг дексаметазонавого супресивного тесту (ДСТ), вміст альдостерону, реніну та їх співвідношення). Обстеження проведено за алгоритмом, розробленим згідно з міжнародними клінічними рекомендаціями з діагностики синдрому Кушинга та рекомендаціями щодо підтвердження автономної продукції кортизолу. Пацієнтів розподілили на групи за даними патогістологічного дослідження (ПГД) після операції: група 1 — 244 (78,7 %) хворих з гормонально активними аденомами, група 2 — 66 (21,3 %) пацієнтів, у яких підтверджено гормонально неактивні утворення (мієлоліпоми, кісти, гангліоневроми, міксоми, гематоми).

Лабораторні дослідження передбачали визначення рівня кортизолу і альдостерону в крові методом електрохіміїмінісцентного аналізу за допомогою автоматичного імуноаналізатора-фотометра Cobas e411 (Roche Diagnostics, Німеччина), АКТГ і реніну в плазмі крові та кортизолу в добовій сечі — методом імуноферментного аналізу за допомогою апарата iEMS Reader MF & Multiskan (ThermoLabsystems, Фінляндія) з використанням реактивів Biomerica Inc. (США). Мультиспіральну комп'ютерну томографію НЗ проводили за допомогою томографа Toshiba Corporation (Японія). Патоморфологічне дослідження видалених утворень НЗ виконано методом світлової мікроскопії.

Статистичну обробку клініко-лабораторних результатів здійснювали параметричними та непараметричними методами залежно від типу даних та характеру їх розподілу (t-критерій Ст'юдента, критерій Манна — Уїтні, критерій χ^2 , кутове перетворення Фішера, рангова кореляція Спірмена, ROC-аналіз). При побудові діагностичного алгоритму використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда. Для накопичення і обробки даних застосували програму MS Excel 2013 і додатки до неї, а також програму статистичного аналізу StatPlus Pro v.7 (Analyst Soft Inc., США, ліцензія № 21735752).

Результати. Серед пацієнтів обох груп переважали жінки. Порівняльний аналіз виявив статистично

значущу різницю за віком — пацієнти з гормонально активними утвореннями були старшого віку, більшість з них мали АГ (68,4 і 36,4 %, $p < 0,05$) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу (27,0 і 13,6 %, $p < 0,05$). Супутній первинний гіперальдостеронізм підтверджено у 36 (22,5 %) пацієнтів. Установлено статистично значущу різницю між групами за показниками ліпідного обміну (холестерин та ліпопротеїни низької густини). За результатами ROC-аналізу, тест із застосуванням рівня кортизолу після 1 мг ДСТ має чутливість 90 %, специфічність — 74 % при граничному рівні 1,7 мкг/дл. Другим за значущістю скринінговим тестом для підтвердження субклінічної гіперкортизолемії є вміст АКТГ — при граничному рівні ≤ 10 пг/мл він має чутливість 80 %, специфічність — 56 %. Показник добової екскреції кортизолу має чутливість 71 %, специфічність — 82 %. За методом, який ґрунтується на неоднорідній послідовній процедурі Вальда, розроблена інтегральна модель для підтвердження чи заперечення гіперкортизолемії у пацієнта з інциденталомою НЗ. Для оцінки залучено показники, які демонструють найбільшу клінічну та лабораторну діагностичну якість, — вік, наявність АГ, ЦД 2 типу, надмірної маси тіла, дисліпідемії та лабораторні показники, що мають найвищу чутливість та специфічність, — рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу. Для автоматизації послідовної процедури створено електронну таблицю у програмі MS Excel з використанням вбудованих математичних та логічних функцій, яка суттєво спрощує процедуру прийняття рішення.

Висновки. Для підтвердження наявності субклінічної ендогенної гіперкортизолемії у пацієнта з одно/двобічними утвореннями НЗ доцільно використовувати інтегральний алгоритм діагностики, який містить анамнестичні (вік, стать), клінічні (наявність АГ, ЦД 2 типу) і лабораторні (рівень кортизолу після 1 мг ДСТ, АКТГ, добова екскреція кортизолу, глюкоза в плазмі крові, холестерин, ліпопротеїни низької густини) показники. Використання розробленої діагностичної моделі дає змогу підтвердити або заперечити автономну продукцію кортизолу у пацієнта з інциденталомою НЗ з чутливістю 94,9 % та специфічністю 83,3 %. Загальна діагностична ефективність методу (при 12 % невизначених діагнозів) становить 84,9 %.

Ключові слова: субклінічна гіперкортизолемія, синдром Кушинга, інциденталома надниркової залози, послідовна процедура Вальда, ROC-аналіз.

ABSTRACT

Algorithm for the diagnosis of subclinical hypercortisolemia in patients with adrenal incidentalomas and their implementation in MS Excel environment

O. A. Tovkai¹, O. E. Tretyak¹, V. V. Kuts^{1,2}

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for endocrine surgery, Transplantation of endocrine organ and Tissue of the Ministry of health of Ukraine, Kyiv.

² State institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Objective — to optimize the diagnosis of subclinical endogenous hypercortisolemia and develop a diagnostic algorithm in patients with adrenal incidentalomas based on the analysis of anamnestic, clinical, instrumental and laboratory studies.

Materials and methods. The study of 310 patients operated for adrenal incidentalomas included a clinical assessment of the presence of components of the metabolic syndrome (obesity, hypertension, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia) and indicators of hormonal activity of adrenal glands (plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels, daily cortisol excretion, cortisol levels after 1 mg dexamethasone suppressive test, aldosterone, renin levels). The examination was performed according to algorithm developed in accordance with the international clinical guidelines for the diagnosis of Cushing's syndrome and recommendations for confirming autonomous cortisol production. To perform the analysis, patients were divided into groups according to the data of the pathohistological study after surgery: Group 1 included 244 patients (78.7 %) with hormonally active adenomas; Group 2 included 66 patients (21.3 %) who confirmed hormonally inactive formations. Laboratory tests included determination of cortisol, blood aldosterone with electrochemiluminescence analysis on an automatic analyzer immunoassay-photometer Cobas e411 (Roche Diagnostics, Germany); ACTH, plasma renin, cortisol in daily urine by enzyme immunoassay on an IEMs Reader MF&MULTISKAN device (ThermoLabsystems, Finland); MSCT NC (tomograph Toshiba Corporation, Japan). Pathomorphological examination of adrenal formations was performed by light microscopy. Statistical processing of the results was performed using parametric and nonparametric methods (student's t-criterion, Mann-Whitney criterion, chi-square criterion, Fisher angular transformation, Spearman rank correlation, ROC analysis). When con-

structuring the diagnostic algorithm, an inhomogeneous sequential Wald procedure was used. For data accumulation and processing, we used the MS Excel 2013 program and its appendices, as well as the statistical analysis program StatPlus Pro v. 7 (Analyst Soft Inc., USA, license No. 21735752).

Results. Women prevailed in both groups. Comparative analysis proved a significant age difference: patients with hormonally active adenomas were older, most of these patients had hypertension (68.4 % vs. 36.4 %, $p < 0.05$) and DM2—27 % vs. 13.6 % ($p < 0.05$). Concomitant hyperaldosteronism was confirmed in 36 patients (22.5 %). There is a significant difference between the study groups in the indicators of lipid metabolism — cholesterol and low-density lipoproteins. According to the results of ROC analysis, the test using a cortisol level of 1 mg — DST has a sensitivity of 90 %, specificity of 74 % with a limit level of 1.7 mcg/dL. The second most important screening test for confirming subclinical hypercortisolemia was ACTH — at the limit level ≤ 10 pg/ml, it had a sensitivity of 80 %, specificity of 56 %; the indicator of daily cortisol excretion had a sensitivity of 71 %, specificity of 82 %. Using the method based on the heterogeneous sequential Wald procedure, an integral model was developed to confirm or exclude hypercortisolemia in a patient with

incidentaloma. The assessment included indicators that demonstrate the highest clinical and laboratory diagnostic quality — age, presence of hypertension, DM2, overweight, dyslipidemia and laboratory indicators that have the highest sensitivity and specificity — cortisol 1 mg DST, ACTH, daily cortisol excretion. To automate a sequential procedure, a spreadsheet has been created in the MS Excel program using built-in mathematical and logical functions, which significantly simplified the decision-making procedure.

Conclusions. To confirm the presence of subclinical endogenous hypercortisolemia in a patient with one/two-sided adrenal incidentalomas, it is advisable to use an integral diagnostic algorithm, which includes the sum of anamnestic (age, gender), clinical (presence of hypertension, DM2) and laboratory (cortisol level 1 mg DST, ACTH, excretion of cortisol, glucose, cholesterol, LDL) indicators. The use of the developed diagnostic model makes it possible to confirm or exclude autonomous cortisol production in a patient with NC incidentaloma with a sensitivity of 94.9 % and a specificity of 83.3 %; the overall diagnostic effectiveness of the method (with 12 % of undefined diagnoses) is 84.9 %.

Keywords: subclinical hypercortisolemia, Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, Wald sequential procedure, ROC analysis.

Дата надходження до редакції 02.03.2022 р.

Дата рецензування 16.03.2022 р.

Дата підписання статті до друку 21.03.2022 р.