

Добавляет
 ценность диагнозу

 ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
 ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616.831-0.53.2.

 КВАЧЕНЮК А.Н., ЛУЦЕНКО Л.А.¹

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

¹Киевский городской клинический эндокринологический центр, г. Киев, Украина

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ: НЕОБХОДИМОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА

Резюме. С учетом определенных трудностей в диагностике субклинического гиперкортицизма целью данной работы было сфокусировать внимание врачей различных специальностей на необходимости тщательного обследования пациентов с патологическими состояниями, которые могут быть проявлениями синдрома Кушинга (артериальная гипертензия, ожирение, нарушения углеводного обмена, остеопороз). Инструментом для раннего выявления субклинического гиперкортицизма является лабораторная диагностика.

Ключевые слова: гиперкортицизм, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, кортизол слюны.

В последние годы внимание врачей все чаще привлекает проблема ранней диагностики субклинических форм эндокринных заболеваний, распространенность которых значительно выше клинически выраженных форм [1]. Одной из таких проблем является ранняя диагностика субклинического синдрома Кушинга (СК). С учетом отсутствия яркой клинической картины, характерной для гиперкортицизма, выявление данного состояния вызывает определенные трудности. Однако существуют клинические проявления, указывающие на необходимость более тщательного обследования пациента с целью диагностики субклинического СК. При этом группа пациентов для проведения скрининга данной патологии может формироваться на приеме не только у эндокринолога, но и у терапевта, кардиолога, семейного врача и врачей других специальностей.

Синдром Кушинга — это клинический синдром, обусловленный длительной гиперпродукцией глюкокортикоидов. Клинические проявления синдрома гиперкортицизма обусловлены наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях и включают многочисленные симптомы, которые можно разделить на специфические и менее специфические [2]. К специфическим симптомам относятся характерные изменения кожи (красно-фиолетовые стрии, сухость, точечные и распространенные крово-

Таблица 1. Признаки и симптомы синдрома Кушинга

Более частые	Менее частые
— Снижение либидо	— Изменения ЭКГ или атеросклероз
— Ожирение/избыточный вес	— Стрии
— Плетора	— Отечность
— Круглое лицо	— Проксимальная мышечная слабость
— Менструальные нарушения	— Остеопения или переломы
— Гирсутизм	— Головная боль
— Артериальная гипертензия	— Боли в спине, животе
— Экхимоз	— Рецидивирующие инфекции
— Вялость, депрессия	— Акне
— Нарушение толерантности к глюкозе	— Женское облысение

излияния, фолликулит), проксимальная миопатия, плетора. Но необходимо учитывать возможность наличия гиперкортицизма при отсутствии специфических клинических признаков, о чем свидетельствует ряд публикаций [2].

Признаки и симптомы гиперкортицизма представлены в табл. 1 [3].

© Кваченюк А.Н., Луценко Л.А., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Из перечисленных в табл. 1 симптомов и состояний наиболее широко распространенными в популяции являются артериальная гипертензия (АГ), остеопороз, ожирение, нарушения углеводного обмена. Вышеуказанные остеопороз и проявления метаболического синдрома отмечаются по крайней мере у двух третей пациентов с СК [4]. АГ при СК характеризуется постепенным развитием, пропорциональным повышением систолического и диастолического давления, отсутствием кризов и резистентностью к гипотензивным препаратам. Распространенность СК среди пациентов, страдающих АГ, составляет от 0,5 до 2 % [5, 6]. Выявление и устранение гиперкортицизма как этиологического фактора АГ, как правило, приводят к снижению артериального давления (АД) у 75 % пациентов в течение от нескольких недель до одного года [7–9]. Распространенность СК у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом (СД) составляет 1–9,4 % [10–12]. Ожирение при гиперкортицизме обусловлено преобладанием процессов липогенеза над липолизом и характеризуется отложением жировой ткани в области живота, груди, надключичных ямок, тыльной поверхности шеи при относительном истончении дистальных отделов конечностей [13, 14]. У пациентов формируется «кушингоидный» тип ожирения. Но при субклиническом гиперкортицизме специфическое распределение жировой ткани может отсутствовать. Распространенность субклинического гиперкортицизма у пациентов с ожирением может достигать 8,7 % [15, 16]. Степень выраженности остеопороза при СК зависит от длительности гиперкортицизма и часто (у 25–50 % больных) сопровождается патологическими переломами (как правило, компрессионными) тел позвонков [17]. По результатам исследования I. Chiodini и соавт., у 10,8 % пациентов с асимптоматическими переломами позвонков диагностируется субклинический СК [18].

Выявление вышеуказанных состояний должно определять диагностическую направленность врача любой специальности. СД 2-го типа и другие нарушения углеводного обмена, АГ, ожирение, остеопороз могут быть следствиями хронического небольшого избытка кортизола, хотя взаимосвязь между этими состояниями и субклинической гиперпродукцией кортизола однозначно не доказана [19]. Выраженность клинической симптоматики, вероятнее всего, связана со степенью гиперсекреции кортизола [20].

Таким образом, АГ, остеопороз, ожирение, нарушения углеводного обмена должны быть наиболее настораживающими в плане исключения субклинического гиперкортицизма. Выявление субклинического СК кардинально влияет на выбор тактики ведения данных пациентов. Для ранней диагностики гиперкортицизма необходим мультидисциплинарный подход, то есть участие специалистов разных областей.

В диагностике субклинического СК на первый план выходит лабораторная диагностика, которая должна использоваться не только при наличии специфической симптоматики, но и при выявлении менее специфических симптомов гиперкортицизма. Огромное значение имеет выбор метода лабораторной диагностики. Необходимо учитывать, что большая часть кортизола связана с белками (кортизолсвязывающий глобулин, транскортин, альбумин), свободный кортизол (активная фракция) составляет 1–2 %. Кортизол подвержен суточным ритмам: в норме — максимальный уровень утром, минимальный — ночью. У пациентов с гиперкортицизмом циркадный ритм кортизола нарушен: содержание кортизола в плазме крови утром в большинстве случаев остается нормальным, а ночью повышается.

Согласно международным рекомендациям The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline, для диагностики синдрома Кушинга используют 1-миллиграммовый дексаметазоновый супрессивный тест, определение суточной экскреции кортизола с мочой, ночное определение кортизола в слюне [21].

В основе ночного супрессивного теста с 1 мг дексаметазона — подавление секреции адренокортикотропного гормона с последующим снижением продукции кортизола. Возможно амбулаторное проведение данного исследования, при этом пациент не нуждается в предварительной подготовке. Методика проведения теста следующая: пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23:00, в 8–9 часов следующего утра осуществляется забор крови для исследования уровня кортизола. Уровень кортизола крови менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) позволяет исключить гиперкортицизм у пациента [22]. Чувствительность и специфичность 1-миллиграммовой дексаметазоновой супрессивной пробы при использовании нижней границы для кортизола 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) составляют 75–100 % и 72–82 % соответственно [23]. Преимуществами данного исследования являются отсутствие потребности в предварительной подготовке пациента и возможность амбулаторного обследования при условии комплаентности пациента [24].

Определение кортизола в суточной моче также обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Уровень кортизола в суточной моче выше верхнего уровня референтных значений свидетельствует о гиперкортицизме. С учетом возможности получения уровня кортизола в пределах референтных значений у 9 % пациентов при однократном исследовании суточной мочи необходимо двукратное проведение данного исследования.

Наиболее ценным тестом для выявления гиперкортицизма является вечернее определение кортизола в слюне, которое отражает концентрацию свободного (не связанного с белками) кортизола, а также исключает влияние на результат циркадного ритма кортизола. Содержание кортизола в слюне не зависит от ее объема и является термически

стабильным при комнатной температуре. К преимуществам определения кортизола слюны можно отнести: безболезненность и неинвазивность методики, отсутствие необходимости госпитализации, участия среднего медперсонала и фармакологического вмешательства. Правила сбора образца следующие: в течение 30 мин до сбора слюны пациент не должен употреблять пищу и напитки, курить и чистить зубы, за сутки исключается употребление спиртных напитков. Образцы, контаминированные кровью (даже слегка красные образцы) или с частицами губной помады, не должны исследоваться. Кортизол в слюне (в 23:00) выше 1,45 нг/мл (4 нмоль/л) свидетельствует о гиперкортицизме.

Таким образом, с учетом возможности диагностики субклинического СК как этиологического фактора у пациентов с широко распространенными в популяции АГ, ожирением, нарушениями углеводного обмена, остеопорозом данные больные подлежат обследованию для выявления избыточной секреции кортизола. Современные лабораторные исследования (кортизол слюны, кортизол суточной мочи) раскрывают возможности для ранней диагностики субклинического СК до развития манифестной клинической картины.

Тесты

2217 Кортизол (моча)

2214 Кортизол (слюна)

1020 Кортизол (сыворотка)

Список литературы

1. Melmed S. *Williams textbook of endocrinology*. — 12th ed. / S. Melmed et al. — Philadelphia, 2012. — 1920 p.
2. Findling J.W. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome / J.W. Findling, H. Raff // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 34, № 2. — P. 385-402.
3. Nieman L. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening / L. Nieman // *Eur. J. Endocrinol.* — № 173. — M33-M38. doi: 10.1530/EJE-15-0464. First published online 8 July 2015.
4. Chanson P. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome / P. Chanson, S. Salenave // *Neuroendocrinology*. — 2010. — № 92(suppl. 1). — P. 96-101.
5. Anderson G. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4,429 consecutively referred patients / G. Anderson, N. Blakeman, D.H. Streeten // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12, № 5. — P. 609-615.
6. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan / M. Omur et al. // *Hypertens. Res.* — 2004. — Vol. 27, № 3. — P. 193-202.
7. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission / A. Faggiano et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — № 88. — P. 2527-2533.
8. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome / F. Fallo et al. // *Am. J. Hypertens.* — 1996. — № 9. — P. 77-80.
9. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission / R. Giordano et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2011. — № 75. — P. 354-360.
10. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes / B. Catargi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — № 88. — P. 5808-5813.
11. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus / G. Reimondo et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — № 67. — P. 225-229.
12. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients / I. Chiodini et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 153, № 6. — P. 837-844.
13. Morning cortisol is lower in obese individuals with normal glucose tolerance / E.P. Praveen et al. // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. — 2011. — № 4. — P. 347-352.
14. Obesity and Type 2 Diabetes Do Not Alter Splanchnic Cortisol Production in Humans / R. Basu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 7. — P. 3919-3926.
15. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese / R. Ness-Abramof et al. // *Obes. Res.* — 2002. — Vol. 10. — P. 1217-1221.
16. Screening for Cushing's syndrome in obese patients / O. Tiryakioglu et al. // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2010. — Vol. 65, № 1. — P. 9-13.
17. Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Кушинга, обусловленного кортикостеромой // *Материалы 9-го (11-го) Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии»*. — Челябинск, 2000. — С. 180-185.
18. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis / I. Chiodini et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147, № 8. — P. 541-548.
19. Zografos G.N. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends / G.N. Zografos, I. Perysinakis, E. Vassilatou // *Hormones (Athens)*. — 2014. — № 13(3). — P. 323-337.
20. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudoCushing's syndrome / B. Gatta et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — № 92(11). — P. 4290-4293.
21. The Diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline / L.K. Nieman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 5. — P. 1526-1540.
22. Terzolo M. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management / M. Terzolo, A. Pia, G. Reimondo // *Clinical Endocrinology*. — 2012. — № 76. — P. 12-18.
23. American association of clinical endocrinologists and American association of endocrine surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentaloma / M. A. Zeiger et al. // *Endocrine practice*. — 2009. — Vol. 15, July — August. — P. 1-20.
24. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика): Методические рекомендации для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь / Е.А. Трошина и др.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // *Consilium Medicum*. — 2009. — Т. 11, № 12. — С. 76-94.

Получено 20.02.16 ■

Кваченюк А.М., Луценко Л.А.¹

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

¹Київський міський клінічний ендокринологічний центр,
м. Київ, Україна

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПЕРКОРТИЦИЗМ: НЕОБХІДНІСТЬ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ

Резюме. З урахуванням певних труднощів у діагностиці субклінічного гіперкортицизму метою даної роботи було сфокусувати увагу лікарів різних спеціальностей на необхідності ретельного обстеження пацієнтів із патологічними станами, що можуть бути проявами синдрому Кушинга (артеріальна гіпертензія, ожиріння, порушення вуглеводного обміну, остеопороз). Інструментом для раннього виявлення субклінічного гіперкортицизму є лабораторна діагностика.

Ключові слова: гіперкортицизм, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, кортизол слини.

Kvacheniuk A.N., Lutsenko L.A.¹

Institute of Endocrinology and Metabolism named
after V.P. Komisarenko of NAMS, Kyiv

¹Kyiv Municipal Clinical Endocrinological Center, Kyiv,
Ukraine

SUBCLINICAL HYPERCORTICISM: THE NECESSITY OF DIAGNOSTIC SEARCH

Summary. Considering certain difficulties in subclinical hypercorticism diagnosis, the object of this work is to focus attention of doctors in different areas on the necessity of thorough examination of patients with pathological conditions that may be the manifestation of Cushing's syndrome (arterial hypertension, obesity, impaired carbohydrate metabolism and osteoporosis). The laboratory diagnosis is the instrument for early subclinical hypercorticism detection.

Key words: hypercorticism, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, saliva cortisol.