

# Междисциплинарная проблема: синдром Кушинга (Обзор руководства по диагностике синдрома Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline»)

О. В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

Актуальность темы диагностики синдрома Кушинга связана с многогранностью клинических проявлений данной патологии, которая приводит к тому, что пациенты первично обращаются к самым различным специалистам. Это требует широкого информирования об особенностях течения данного заболевания и алгоритмах первичного обследования пациентов для возможности своевременно выявить и направить пациента к эндокринологу для установления окончательного диагноза и тактики ведения. Мы предлагаем обзор руководства «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, где указаны алгоритмы, которые в первую очередь базируются на лабораторном тестировании – оценке уровня кортизола. Материал сформирован на основе данного руководства и отражает мнение специалистов эндокринного сообщества.

**Ключевые слова:** синдром Кушинга, кортизол, бесплодие, синдром поликистозных яичников.

В повседневной практической деятельности акушера-гинеколога тема диагностики синдрома Кушинга связана с необходимостью исключать данную патологию у женщин с нарушениями менструального цикла, клиникой гиперандрогении, при установлении диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), с невынашиванием беременности, бесплодием. При этом данные женщины часто имеют избыточную массу тела, у них есть нарушения углеводного обмена (гестационный диабет, сахарный диабет), артериальная гипертензия. Одним из достаточно серьезных проявлений данного синдрома является клиника вторичного иммунодефицита: упорные, часто рецидивирующие, воспалительные заболевания, высокая восприимчивость к вирусным инфекциям. Нередким проявлением синдрома Кушинга является появление кровоизлияний при самых незначительных травмах.

## Синдром Кушинга

Эндогенный синдром Кушинга является достаточно редким заболеванием – для европейской популяции всего 2–3 случая на 1 млн населения в год. Пациенты с данной патологией подвержены высокому риску смертности (в 5 раз больше, чем в общей популяции) в результате развития фатальных сердечно-сосудистых событий, инсульта или сепсиса. Поэтому следует внимательно подходить к формированию контингента пациентов для исключения данного заболевания – неустановленный диагноз опасен для пациента летальными исходами, а ложный диагноз – ненужными обследованиями, вмешательствами и неадекватным лечением. В среднем проходит около 4 лет до установления диагноза от начала заболевания. С другой стороны, существуют проблемы гипердиагностики синдрома Кушинга при таких распространенных заболеваниях, сопровождающихся функциональным гиперкортицизмом, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, алкоголизм. Проблема широко распространенной практики применения кортикостероидов приводит к возможности развития экзогенного (ятрогенного) синдрома Кушинга с соответствующей клинической

картиной, однако не требующей специфического лечения. Использование недостаточно специфических методов диагностики (прежде всего лабораторных) может приводить к ложному диагнозу синдрома Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

## Клиника синдрома гиперкортицизма

Клиническая картина гиперкортицизма разнообразна из-за многогранности влияния глюкокортикоидов, а выраженность нарушений со стороны различных органов и систем отражает длительность воздействия гиперкортизолемии.

1. Центральная форма ожирения, который отмечается у 95% пациентов.
2. Характерное округление лица («лунообразное»), багрового цвета.
3. Изменения со стороны кожных покровов. Классические багровые стрии на коже туловища и бедер, могут появляться участки гиперпигментации, истончения кожи.
4. Нарушения со стороны репродуктивной системы. Это одни из самых ранних и часто встречаемых (в 80% случаев) проявлений данного заболевания. У женщин – нарушения менструального цикла, гирсутизм, акне, бесплодие, облысение по женскому типу. У мужчин – клиника гипогонадизма в результате подавления продукции тестостерона андрогенов: эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие.
5. Нарушения углеводного обмена – от нарушения толерантности к углеводам до явного сахарного диабета, резистентного к проводимой адекватной терапии, – встречаются практически у всех пациентов.
6. Поражения сердечно-сосудистой системы. Классическим спутником заболевания является артериальная гипертензия, которую диагностируют у 75% пациентов и которая отличается резистентностью к проводимой терапии.
7. Нарушения минерального обмена: остеопенический синдром, который проявляется болевым синдромом, частыми переломами, в том числе патологическими, развитие остеопороза.
8. Клиника вторичного иммунодефицита, обусловленная иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов. Проявляется склонностью к частым затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением. Одной из основных причин смертности при синдроме гиперкортицизма является сепсис.
9. Неврологические проявления – проксимальная миопатия, мышечная слабость.
10. Нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся необъяснимой кровоточивостью, развитием инсультов и инфарктов. Это одно из характерных проявлений, которое определяет высокую смертность пациентов с данной патологией.
11. В педиатрической практике наиболее характерными проявлениями данного синдрома являются: артериальная гипертензия, сахарный диабет и задержка роста на фоне увеличения массы тела.

## Диагностика синдрома Кушинга

Согласно руководству по диагностике синдрома Кушинга рекомендуется до начала биохимического тестирования

проводить тщательный сбор лекарственного анамнеза в отношении препаратов глюкокортикоидного ряда для возможности исключения ятрогенного синдрома Кушинга.

Руководством рекомендовано проводить тестирование:

1. Пациентов с клиническими признаками синдрома Кушинга, но не характерными для данного возраста (например остеопороз, артериальная гипертензия в детском, молодом возрасте и др).

2. Пациентов с множественными и характерными для синдрома Кушинга клиническими проявлениями.

3. Детей с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в росте.

4. Пациентов с инциденталомами надпочечников.

Проведение тестирования в других группах пациентов не рекомендовано.

### Первоначальное тестирование пациентов с подозрением на синдром Кушинга

Для первоначального тестирования рекомендовано использовать один из следующих тестов:

1. Определение уровня свободного кортизола в суточной моче (по меньшей мере два измерения).

2. Определение уровня кортизола в слюне в 23.00–24.00 (два измерения).

3. Тест подавления с 1 мг дексаметазона на ночь с последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00.

4. Проба с дексаметазоном (2 мг/сут в течение 48 ч).

Не рекомендовано использование следующих тестов на этапе первичного скрининга на наличие синдрома Кушинга:

1. Определение случайного уровня кортизола в крови или АКТГ.

2. Определение 17-кетостероидов в моче.

3. Проведение теста на толерантность к инсулину.

4. Проведение лоперамид-теста.

5. Проведение пробы с 8 мг дексаметазона, который используется для определения причины синдрома Кушинга (гипофиз или надпочечник).

В зависимости от результатов первичного тестирования алгоритм дальнейшего обследования будет зависеть от степени вероятности наличия синдрома Кушинга у пациента, а именно:

1. При нормальных результатах скрининговых тестов у пациентов с высокой степенью вероятности наличия синдрома (клинические проявления, инциденталома надпочечников или подозрение на циклический синдром Кушинга) рекомендуется дальнейшее обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

2. При нормальных результатах скрининговых тестов у пациентов с малой вероятностью наличия синдрома Кушинга предлагается повторное тестирование через 6 мес, особенно в случаях прогрессирования симптомов заболевания.

3. У пациентов с одним аномальным результатом теста рекомендуется дальнейшее обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

### Дальнейший алгоритм обследования пациента после первичного тестирования предполагает :

1. Проведение тестирования другим из рекомендованных выше тестов.

2. Дополнительное (в некоторых клинических ситуациях) использование нагрузочного теста дексаметазон-кортикотропин-рилизинг гормон или определение уровня кортизола в крови в полночь.

3. Проведение теста с десмопрессином – не рекомендовано в клинической практике, а только в научных исследованиях.

В зависимости от результатов данного этапа тестирования алгоритм дальнейшей обследования пациента следующий:

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование пациента при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение составляют те категории пациентов, у которых подозревается редкая форма данной патологии – циклический синдром Кушинга.

2. При положительных в отношении синдрома Кушинга результатах двух тестов рекомендуется тестирование для определения причины синдрома Кушинга, если оценена вероятность положительных результатов как следствия наличия состояний, ассоциированных с гиперкортизолизмом при отсутствии синдрома Кушинга, а именно:

- состояния, при которых есть некоторые клинические признаки синдрома Кушинга: беременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет.

- состояния, при которых маловероятно есть клинические признаки синдрома Кушинга: стресс (госпитализация, операция, боль), анорексия, интенсивные нагрузки, гипоталамическая аменорея.

3. Дальнейшее обследование рекомендовано для пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга или если есть дискордантные результаты двух тестов (один положительный и один отрицательный в отношении синдрома Кушинга результат).

Учитывая особенности синтеза и метаболизма кортизола в некоторых клинических ситуациях, в руководстве имеются рекомендации, какие из перечисленных выше тестов предпочтительно использовать для следующих категорий пациентов:

- **Беременные:** рекомендуется определение свободного кортизола в суточной моче. Не рекомендовано использовать тест подавления с 1 мг дексаметазона.

- **Эпилепсия:** в связи с влиянием противоэпилептических препаратов на клиренс дексаметазона лучше использовать определение уровня несупрессированного кортизола в крови в 24.00, слюне или в суточной моче.

- **Почечная недостаточность:** для пациентов с ХПН желательнее начинать диагностику с теста подавления дексаметазоном (1 мг), а не определение свободного кортизола в суточной моче.

- **Циклический синдром Кушинга:** в связи с возможными колебаниями синтеза кортизола, связанными с особенностью патофизиологии процесса при циклическом синдроме Кушинга, тест подавления с дексаметазоном не рекомендован, предпочтительно использовать определение уровня кортизола в суточной моче или слюне в 23.00.

- **Инциденталомы надпочечников:** для пациентов с выявленными инциденталомами надпочечников рекомендовано обследование начинать с подавления теста дексаметазоном (1 мг) или определения уровня кортизола в крови в 24.00.

### Диагностические уровни вероятного наличия синдрома Кушинга:

- Уровень свободного кортизола в суточной моче – выше верхнего предела референтных значений для соответствующей методики (согласно данным лаборатории).

- Уровень кортизола в крови более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона или определенный в 24.00.

- Уровень кортизола в слюне более 145 нг/дл (4 нмоль/л).

При направлении на обследование и последующей интерпретации полученных результатов необходимо руководствоваться следующими правилами:

- Перед направлением на обследование необходимо обязательно собрать лекарственный анамнез – любые препараты с глюкокортикоидной активностью должны быть по возможности отменены.

• Прием эстрогенсодержащих оральных контрацептивов дает ложноположительные результаты приблизительно у половины женщин за счет увеличения уровня кортизолсвязывающего глобулина в кровотоке. Поэтому необходимо при возможности отменить их прием за 6 нед до тестирования или, если получены повышенные результаты на фоне приема препаратов, провести повторное тестирование через 6 нед после их отмены.

• Рекомендуется перед проведением теста определения уровня кортизола в крови в 24.00 пребывание пациента в стационаре не менее 48 ч для исключения возможного влияния факторов стресса.

• При подозрении на циклический синдром Кушинга исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося периодами нормализации уровня синтеза гормона.

• Факторами, которые могут привести к снижению уровня кортизола и, следовательно, ложноотрицательным результатам, является наличие гипоальбуминемии, нефротического синдрома.

Одним из первых шагов при подозрении на наличие синдрома Кушинга является идентификация возможных ятрогенных причин, которые должны быть выявлены до начала биохимического тестирования пациента. Необходимо учитывать активность препарата, его дозу, способ и продолжительность введения, сопутствующий прием других препаратов, влияющих на период полураспада данного препарата. При этом важно учитывать использование всех средств, содержащих глюкокортикоидный компонент (в том числе кремы, тоники, отбеливатели). Для гинекологов важно учитывать, что Megestrol acetate, являющийся синтетическим производным

прогестерона, обладает глюкокортикоидной активностью и в высоких дозах может спровоцировать синдром Кушинга. Исключение ятрогенного характера развития синдрома Кушинга позволяет избежать ненужных исследований для пациента и определить тактику дальнейшего его ведения.

Исключать синдром Кушинга необходимо в ситуациях, когда у пациента отмечается совокупность нескольких признаков, особенно высокоспецифичных (миопатия, стрии, истончение кожи в молодом возрасте, кровоизлияния при легких травмах), и прогрессирование этих проявлений (резистентность к проводимой терапии). Для детей одним из наиболее характерных признаков является наличие ожирения на фоне задержки роста, и при отсутствии последнего вероятнее всего, что синдрома Кушинга нет. При выявлении инциденталомы надпочечников у пациентов не всегда наблюдается развернутая клиническая картина, однако есть данные, свидетельствующие о биохимической гиперкортизолемии (по данным разных авторов в 10–18–20%).

Из-за редкости эндогенного синдрома Кушинга, высокой распространенности таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение и депрессии, а также ограничений скрининговых тестов, риск ложноположительных результатов обследований высок, что может приводить к назначению ненужных исследований. Недооценка возможного наличия и не проведение исключения данной патологии приведет либо к фатальным последствиям, либо к позднему установлению диагноза и низкой эффективности лечения, так как на сегодня пока не установлено, почему биохимическая ремиссия (нормализация уровня кортизола) после успешного лечения не приводит к полной клинической ремиссии.

**Міждисциплінарна проблема: синдром Кушинга (Огляд керівництва з діагностики синдромом Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») О.В. Рыкова**

Актуальність теми діагностики синдрому Кушинга пов'язана з багатогранністю клінічних проявів даної патології, яка призводить до того, що пацієнти первинно звертаються до самих різних фахівців. Це вимагає широкого інформування про особливості перебігу даного захворювання і алгоритми первинного обстеження пацієнтів для можливості своєчасно виявити і направити до ендокринолога для встановлення остаточного діагнозу і вибору тактики ведення. Ми пропонуємо огляд керівництва «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, де наведені алгоритми, які в першу чергу базуються на лабораторному тестуванні – оцінюванні рівня кортизолу. Матеріал сформований на основі цього керівництва та відображає думку фахівців ендокринної спільноти.  
**Ключові слова:** синдром Кушинга, кортизол, безпліддя, синдром полікістозних яєчників.

**Interdisciplinary problem: Cushing's syndrome (The review of the diagnosis of Cushing's syndrome manual «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline») O. Rykova**

Background diagnosis of Cushing's syndrome is associated with multifaceted clinical manifestations of this disease, which leads to the fact that patients are initially treated to a variety of specialists. This requires extensive information about the features of the flow of the disease, and algorithms for the primary examination of patients to be able to detect and referred to an endocrinologist for definitive diagnosis and tactics. We offer a review of the management of «The diagnosis of Cushing's syndrome: the An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008, which shows the algorithms, which are primarily based on laboratory testing – assessing the level of cortisol. The material is formed on the basis of this manual and reflects the opinion of experts of the endocrine community.

**Key words:** Cushing's syndrome, cortisol, infertility, polycystic ovary syndrome.

**Сведения об авторе**

**Рыкова Ольга Васильевна** – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2008, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540.

*Продолжение в следующем номере.*

*Статья поступила в редакцию 16.05.2016*

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**



**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
ЛІКАРІВ



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)