

Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма

Проф., зав. отд. Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., гл.н.с. Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, к.м.н., с.н.с. Н.В. МОЛАШЕНКО, врач Д.О. ГАЗИЗОВА

Diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism

E.A. TROSHINA, D.G. BELTSEVICH, N.V. MOLASHENKO, D.O. GAZIZOVA

Эндокринологический научный центр, Москва

Обзор литературы посвящен проблеме диагностики, дифференциальной диагностики и лечения эндогенного гиперкортицизма. Описаны этапы диагностики, основные фармакологические тесты, инструментальные методы исследования, а также тактика лечения и наблюдения за пациентами с данной патологией.

Ключевые слова: синдром Кушинга, кортикостерома, субклинический синдром Кушинга.

The present review deals with diagnosis, differential diagnosis, and treatment of endogenous hypercorticism. Key diagnostic steps are described along with main pharmacological tests, instrumental methods, treatment and follow-up strategies.

Key words: Cushing's syndrome, corticosteroma, subclinical Cushing's syndrome.

Синдром Кушинга (СК; эндогенный гиперкортицизм — ЭГ) — комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции. ЭГ представлен двумя формами: АКТГ-зависимым (80%) и АКТГ-независимым (15—20%). Наиболее частой причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма является кортикотропинома гипофиза (болезнь Кушинга — БК, гиперкортицизм центрального генеза), реже — эктопическая продукция АКТГ опухолью или, крайне редко, эктопическая продукция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). В большинстве случаев причиной заболевания АКТГ-независимым гиперкортицизмом служит опухоль коры надпочечника (кортикостерома или реже аденокортикальный рак). АКТГ-независимая гиперплазия надпочечников (как мелко-, так и крупноузловая) представляет собой узелковую гиперплазию пучковой зоны коркового вещества надпочечников. Эта гиперплазия является результатом избыточного либо неадекватного действия различных факторов, например необычной экспрессии рецепторов в корковом веществе надпочечников к различным гормонам (желудочному ингибиторному пептиду, лютеинизирующему гормону, хорионическому гонадотропину и т.д.). [1]. Наследственные формы гиперплазии надпочечников включают мелкоузловую гиперплазию коркового вещества надпочечников (одно- либо двустороннюю) в рамках симптомокомплек-

са Карни и синдрома Маккьюна—Олбрайта [2] (табл. 1).

На практике наиболее частой причиной развития клинических признаков гиперкортицизма является экзогенный прием глюкокортикоидов, в связи с чем перед проведением диагностических исследований крайне важно исключить возможные варианты попадания в организм кортикостероидных препаратов.

Отдельно следует упомянуть псевдокушингоидные состояния, сопровождающиеся гиперкортизолиемией без развития ярких клинических признаков гиперкортицизма, наличие которых важно учитывать при обследовании.

Клиническая картина

При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топическое и гормональное исследования проводят целенаправленно для диагностики клинического варианта заболевания (поражения надпочечников, гипофиза, АКТГ-эктопический синдром и др.).

К основным клиническим признакам гиперкортицизма относят:

— диспластическое ожирение (перераспределение подкожно-жировой клетчатки с отложением жира в надключичных областях, шейном отделе позвоночника при сравнительно тонких конечностях, «лунообразное лицо»);

— трофические изменения кожных покровов, появление багровых стрий шириной более 1 см;

Таблица 1. Этиологическая классификация гиперкортицизма

I. Эндогенный гиперкортицизм	
АКТГ-зависимый	Около 85% случаев
Болезнь Иценко—Кушинга (опухоль гипофиза или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза)	68%
Эктопическая продукция АКТГ (нейроэндокринные опухоли легких, карциноид бронхов, тимуса, поджелудочной железы, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы)	12%
Эктопическая продукция КРГ	<1%
АКТГ-независимый	Около 15% случаев
Кортикостерома надпочечника	10%
Карцинома надпочечника	8%
Мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников (одно- либо двусторонняя), спорадическая либо в рамках симптомокомплекса Карни (сочетание с миксомой предсердия, гиперпигментацией кожи, другими эндокринными опухолями, опухолями периферических нервов)	<1%
Крупноузловая двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, спорадическая либо вследствие наличия эктопированных рецепторов к ЖИП, ЛГ, ХГ, гастрин-ингибирующему полипептиду, вазопрессину, агонистам β -адренорецепторов, интерлейкину-1, иммуноглобулинам и др.)	<1%
Узелковая гиперплазия в рамках синдрома Маккьюна—Олбрайта (множественная фиброзная остеодисплазия, преждевременное половое развитие, пигментные пятна на коже)	Очень редко
Субклинический синдром Кушинга — «неполный» синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при образованиях надпочечника	5—20% пациентов с инциденталомой
II. Экзогенный гиперкортицизм — наиболее частая причина гиперкортицизма	
Вследствие длительного приема синтетических ГКС (перорально, парентерально, ингаляционно, местно)	
III. Функциональный гиперкортицизм (псевдо-Кушинг) — ритм секреции ГКС сохранен, но возможны клинические признаки гиперкортицизма	
Депрессия и другие психические расстройства	1%
Алкоголизм	<1%
При ожирении, гипоталамическом синдроме, некомпенсированном СД, заболеваниях печени, беременности	Очень редко

Примечание. АКТГ — аденокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; ЖИП — желудочный ингибиторный пептид; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ХГ — хорионический гонадотропин; ГКС — глюкокортикостероиды.

- артериальная гипертензия (АГ);
- вторичный гипогонадизм (ранний симптом, может проявляться нарушением менструального цикла, снижением либидо);
- нарушения углеводного обмена (стероидный сахарный диабет — СД);
- проксимальная миопатия (мышечная слабость, атрофия мышц);
- оппортунистические и грибковые инфекции вследствие вторичного иммунодефицита;
- остеопороз позвоночника (при наличии остеопении в молодом возрасте необходимо исключение наследственных форм гиперплазии надпочечников) [2];
- нефролитиаз и воспалительные изменения в почках;
- энцефалопатия, психические расстройства;

— гирсутизм — чаще встречается при АКТГ-зависимых формах СК, а также при аденокортикальном раке [3];

— сочетание типичных признаков гиперкортицизма с резко выраженной мышечной слабостью, гиперпигментацией кожных покровов, снижением массы тела (симптомокомплекс является клинической особенностью АКТГ-эктопического синдрома) [4—6].

Из перечисленных признаков наиболее специфичными («большие признаки») являются наличие фиолетово-багровых стрий шириной более 1 см, подкожных кровоизлияний, проксимальная миопатия, гиперемия лица, одновременное нарушение роста и увеличение массы тела у детей. Однако при ЭГ, чаще всего при кортикостероме, стрии могут отсутствовать [2, 7].

Таблица 2. Лекарственные препараты, влияющие на уровни кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма [7]

Механизм действия	Препараты
Ускорение метаболизма дексаметазона за счет индукции фермента CYP3A4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Замедление метаболизма дексаметазона за счет снижения активности фермента печени CYP3A4	Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин
Повышение уровня кортизол-связывающего глобулина (ложноположительное повышение кортизола крови)	Эстрогены, митотан
Ингибирование 11 β HSD2 (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче)	Препараты лакрицы, солодки, карбенексолона
Другие препараты с различным механизмом действия (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче)	Карбамазепин, фенофибрат, синтетические ГКС

Примечание. 11 β HSD2 — 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа.

Наиболее характерным лабораторным признаком гиперкортицизма служит гипокалиемия (при эктопической секреции АКТГ уровень калия практически всегда понижен, что может быть очень полезным в дифференциальной диагностике; однако у 10% пациентов с болезнью Кушинга также выявляется гипокалиемия), иногда гипернатриемия.

Диагностика синдрома Кушинга

На первом этапе обследования необходимо подтверждение или исключение ЭГ. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), такое обследование показано в следующих случаях [7]:

1. Наличие несоответствующих возрасту патологических состояний: остеопороз, артериальная гипертензия (АГ) у молодых.
2. Наличие нескольких прогрессирующих патологических симптомов, патогномоничных для гиперкортицизма.
3. Сочетание нарушения роста и увеличения массы тела у детей.
4. Наличие инциденталомы.

Для определения повышенной продукции кортизола в организме используют следующие лабораторные методы исследования и диагностические тесты [4–9]:

1. Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ПТД1). В основе пробы лежит подавление секреции АКТГ и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на прием дексаметазона [7]. По данным исследований, проведенных Р. Wood, J. Barth, D. Freedman, L. Perry, B. Sheridan, чувствительность и специфичность теста составляют 95 и 80% соответственно при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л [10]. Предварительная подготовка не требуется. Возможно амбулаторное проведение теста при уверенности в том, что пациент примет таблетки вовремя.

Методика проведения: пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23.00, в 8–9 ч следующего утра берут кровь для исследования уровня кортизола. При проведении теста не требуется определение исходной утренней точки кортизола для сравнения. В норме уровень кортизола подавляется менее нижней границы нормы для данной лаборатории, обычно менее 5 мкг/дл (<3 мкг/дл по рекомендациям других авторов) или 140 (100) нмоль/л. Однако ряд исследователей предлагают использовать более жесткие критерии: снижение кортизола должно быть менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). Существует ряд лекарственных препаратов, влияющих на уровень кортизола крови. Так, эстрогены, входящие в состав комбинированных пероральных контрацептивов (КОК), повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина крови. Поскольку в крови измеряется содержание общего кортизола, у 50% женщин, принимающих КОК, ПТД1 может быть ложноположительным. По возможности рекомендуется их отмена за 6 нед до исследования (табл. 2). Напротив, снижение концентрации кортизолсвязывающего глобулина или альбумина возможно при тяжелых соматических заболеваниях, а также при хронической почечной недостаточности, что приводит к снижению уровня общего кортизола в сыворотке крови.

Причины ложноположительных результатов:

1. Псевдокушингоидные состояния.
2. Прием лекарственных препаратов (см. табл. 2).
3. Нарушение порядка проведения пробы.
4. Перекрестная реактивность.

2. 48-Часовой подавляющий тест с 2 мг в день дексаметазона (ПТД2). Некоторые авторы предпочитают использовать данный тест в качестве скринингового, особенно при подозрении на псевдокушингоидное состояние, а также для исключения субклинического синдрома Кушинга (ССК).

Методика проведения: дексаметазон назначается по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, кортизол

определяют в 9 ч утра на 3-й день (через 6 ч после приема последней таблетки дексаметазона). В норме уровень кортизола составляет менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

3. *Исследование уровня свободного кортизола в слюне в вечернее время, двукратное определение* (чувствительность 92—100%, специфичность 93—100%) [11]. В норме уровни кортизола в слюне в 23—24 ч не превышают 145 нг/дл (4 нмоль/л) при использовании твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или масс-спектрометрии. Пока до конца не изучено влияние возраста пациентов и сопутствующих заболеваний на содержание кортизола в слюне. Однако, по данным H.Liu и соавт. [12], при исследовании уровня кортизола слюны в 23.00 у мужчин старше 60 лет, у 20% всех обследуемых и у 40% страдающих СД в сочетании с АГ, имелся как минимум один повышенный показатель. У пациентов, принимающих препараты лакрицы, использующих жевательный табак или курящих, а также на фоне стресса может определяться повышенный уровень кортизола в слюне. Использование кремов или гелей для полости рта с глюкокортикостероидами (ГКС) также может изменять результаты анализа.

4. *Определение содержания свободного кортизола в суточной моче (двукратное определение)*. Пациентам должны быть объяснены правила сбора суточной мочи: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая утреннюю порцию второго дня. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. К ложноположительным результатам могут приводить избыточный прием жидкости (более 5 л в сутки), использование содержащих ГКС препаратов, косметических средств, псевдокушингоидные состояния (при данных состояниях уровень свободного кортизола в суточной моче редко превышает референсные значения более чем в 4 раза). К ложному снижению содержания уровня кортизола в моче может приводить снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин.

Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность.

У 9% пациентов с ЭГ как минимум один результат исследования уровня свободного кортизола в суточной моче находится в пределах нормы.

К недостаткам метода относятся следующие:

- повышенный уровень свободного кортизола в суточной моче был обнаружен у многих пациенток с синдромом поликистозных яичников;
- большинство проблем связано с правильной сбором мочи пациентами;
- при экзогенном приеме ГКС уровни свободного кортизола в моче будут повышены (перекрестная реакция): преднизолон и метилпреднизолон, в отличие от дексаметазона, обладают перекрестной реактивностью с кортизолом. Низкий уровень

дигидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) из-за подавления АКТГ может быть обнаружен и является полезным дополнительным признаком экзогенного применения ГКС.

5. *В качестве дополнительного теста* может служить исследование уровня кортизола крови в 23.00 ч, в частности у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, а также в случае сомнительных результатов при ПТД1, и исследовании содержания кортизола суточной мочи. Измерение кортизола сыворотки в ночное время (23.00) можно проводить во время сна (кровь должна быть взята не позднее чем через 5—10 мин после просыпания, предварительная катетеризация облегчает данную процедуру) либо в состоянии бодрствования. Уровень кортизола в сыворотке крови более 207 нмоль/л (7,5 мкг/дл) во время бодрствования либо более 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) в пробе, взятой во время сна, характерен для СК.

6. *Комбинированный тест: ПТД2 + стимуляция КРГ*. Может быть использован при сомнительных результатах определения свободного кортизола в суточной моче, а также результатов, полученных в ходе ПТД1 и ПТД2. У некоторых пациентов с ЭГ прием дексаметазона может привести к адекватному снижению уровня кортизола в ходе ПТД2. Однако если после приема дексаметазона ввести КРГ, у лиц с ЭГ будет определяться повышение уровня АКТГ и, соответственно, кортизола в крови (в отличие от случаев функционального гиперкортицизма и в отсутствие ЭГ).

Методика проведения: дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч (начало приема с 12.00 дня), КРГ в дозе 1 мкг/кг (максимально 100 мкг) вводят внутривенно в 8.00 (через 2 ч после приема последней дозы дексаметазона). Уровень кортизола в крови определяют через 15 мин. Его повышение более 1,4 мкг/дл (38 нмоль/л) подтверждает диагноз ЭГ. В настоящее время препараты КРГ в РФ не зарегистрированы.

В табл. 3 представлен набор подтверждающих тестов при диагностике ЭГ в особых клинических случаях.

На втором этапе обследования пациентов с подтвержденной гиперсекрецией кортизола в организме проводят дифференциальную диагностику форм ЭГ (кортикостерома, БК, АКТГ-эктопированный синдром и др.). Дифференциальная диагностика форм ЭГ представляет наибольшие затруднения в клинической практике. Для ее осуществления рекомендуется проводить большую пробу с дексаметазоном («большая дексаметазоновая проба» — БДП), а также стимуляционную пробу с кортиколиберином. Данные функциональные пробы основаны на том, что при БК аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой тка-

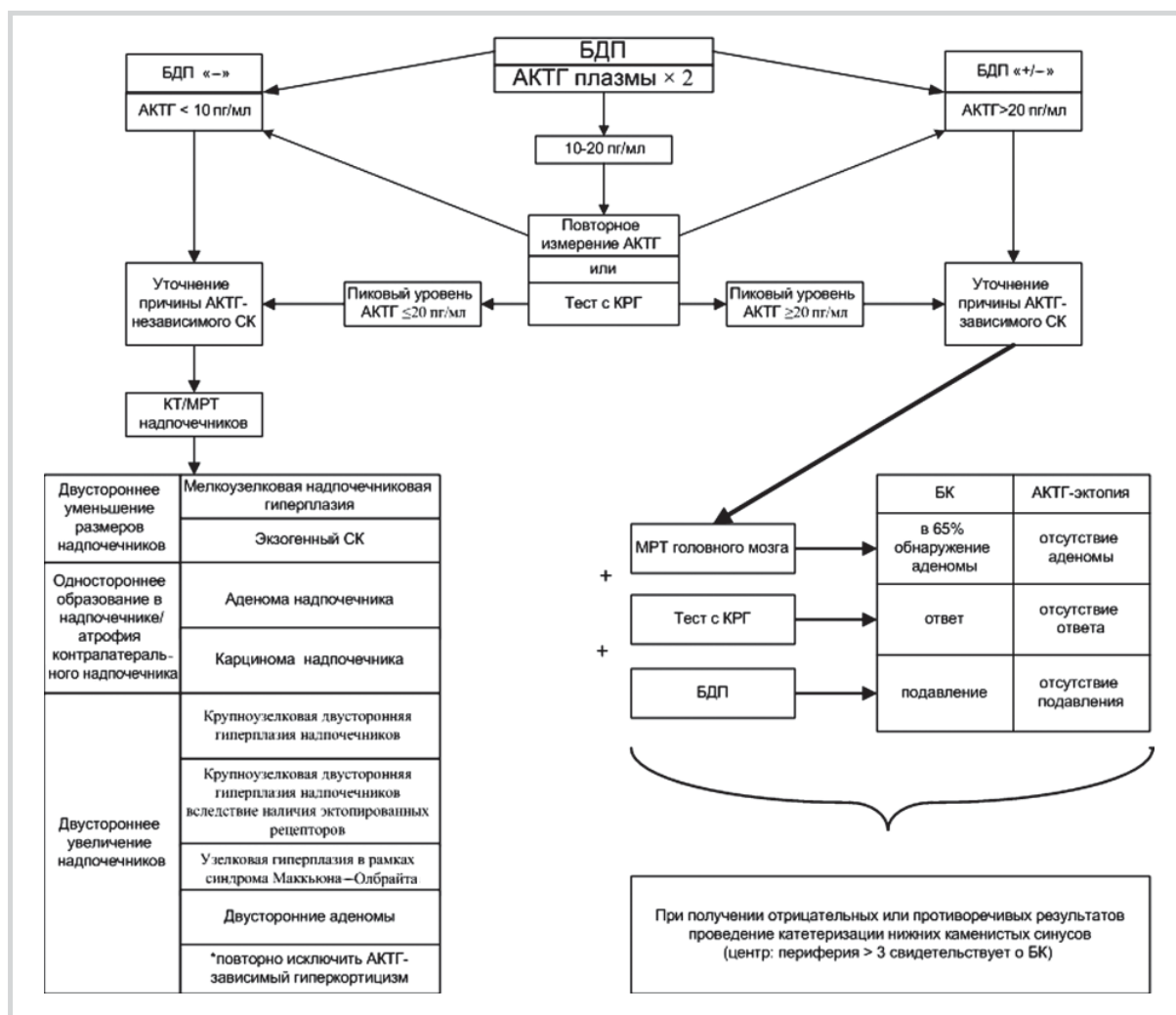


Схема алгоритма дифференциальной диагностики при подтверждении наличия эндогенного гиперкортицизма [13].

БДП — большая дексаметазоновая проба; АКТГ — адренотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; СК — синдром Кушинга; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; БК — болезнь Кушинга.

ни гипопиза (снижение выработки АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция АКТГ в ответ на введение КРГ), в то время как АКТГ-эктопическая опухоль, так же как и опухоли надпочечников, продуцирующие глюкокортикоиды, не обладают такими свойствами. Точность данных тестов ограничена тем, что иногда секреция АКТГ аденомой гипопиза, особенно макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию КРГ. Кроме того, примерно в 10–30% случаев АКТГ-эктопические опухоли остаются чувствительными к подавляющему влиянию глюкокортикоидов и стимулируются КРГ [13] (см. схему).

А. Дифференциальная диагностика АКТГ-независимых и АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

1. Оценка уровня АКТГ (8,00, 23,00): уровни АКТГ при надпочечниковой форме СК снижены (<10 пг/мл), при БК — повышены (>20 пг/мл), при АКТГ-эктопическом синдроме значительно повышены (более чем в 2,5–3 раза, АКТГ может достигать 100–200 пг/мл и более). Следует помнить, что почти у 10% пациентов с БК уровень АКТГ менее 10 пг/мл [14, 15]. В итальянском исследовании С. Invitti и соавт., включавшем 50 пациентов с надпочечниковой формой СК, почти у 25% уровень АКТГ был в пределах нормы [14], однако остается неясным, было ли это следствием технической ошиб-

Таблица 3. Тесты, подтверждающие эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) и применяемые в особых клинических случаях [7]

Заболевание, состояние	Используемые методы исследования для диагностики ЭГ
Беременность	Суточный анализ мочи на связанный кортизол — в I триместре остается в норме, повышается во II и III триместре, однако повышение уровня более чем в 3 раза от верхней границы нормы подтверждает ЭГ. ПТД не проводятся (ложноположительные результаты)
Эпилепсия	Определение уровня вечернего кортизола в слюне, крови, связанного кортизола в суточной моче. ПТД не проводятся — прием противосудорожных препаратов приводит к ложноположительным результатам, отмена этих препаратов невозможна по жизненным показаниям
ХПН	Предпочтительнее ПТД1 — подавление кортизола при пробе исключает диагноз, однако отсутствие снижения уровня кортизола в ходе пробы не позволяет достоверно подтвердить диагноз. При нормальных уровнях вечернего кортизола диагноз также маловероятен. Анализ связанного кортизола в суточной моче неинформативен — концентрация кортизола в моче снижается при снижении клиренса креатинина до 60 мл/мин, значительно уменьшается при 20 мл/мин
Циклический ЭГ — случаи периодической гиперсекреции кортизола с интервалами в несколько дней или месяцев	Предпочтительнее использовать определение связанного кортизола в суточной моче, вечернего кортизола в слюне, чем ПТД. У таких пациентов результаты ПТД могут быть в норме. Для постановки диагноза тесты проводят в период манифестации симптомов
Инциденталомы (образование) надпочечника	ПТД1, исследование вечернего кортизола; анализ суточной мочи на связанный кортизол менее информативен для выявления ЭГ, в том числе ССК

Примечание. ПТД — подавляющий тест с дексаметазоном; ПТД1 — подавляющий тест с 1 мг дексаметазона; ССК — субклинический синдром Кушинга.

ки или действительно у пациентов не произошло подавления секреции АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. В других работах также приводятся данные об отсутствии снижения уровня АКТГ при надпочечниковой форме гиперкортицизма [16—18]. Интересно описание случая карциномы надпочечника со стабильно высоким уровнем АКТГ вследствие секреции этого гормона опухолью [19]. Уровень АКТГ в плазме крови при БК чаще ниже, чем при эктопическом АКТГ синдроме, но у $1/3$ пациентов данная закономерность отсутствует, что не позволяет проводить точную дифференциальную диагностику.

При получении неоднозначных результатов (АКТГ 10—20 пг/мл) рекомендуется провести повторное исследование концентрации АКТГ либо выполнить стимуляционный тест с КРГ.

2. БДП. Возможно проведение как классической большой пробы Лиддла (прием 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 сут) с исследованием исходной и после приема дексаметазона концентрации свободного кортизола в суточной моче, так и ночной БДП (кортизол крови исходно определяют в 8.00, затем — прием 8 мг дексаметазона в 23.00, повторное определение кортизола крови в 8.00 утра следующего дня). По данным двух многоцентровых исследований [20, 14], чувствительность и специфичность того или иного варианта пробы оказались сопоставимыми и составили соответственно 81—86% и 67—69%, при использовании стандартного критерия — подавление концентрации свободного кортизола в суточной моче либо кортизола крови

более чем на 50%. Полученные данные подтверждаются и результатами исследований, выполненных в отдельных центрах [13, 14, 20].

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность данной пробы, ее использование широко распространено в связи с экономической доступностью дексаметазона и относительной надежностью. При проведении этой пробы не стоит забывать, что прием глюкокортикоидов в больших дозах при наличии у пациента эндогенной избыточной продукции кортизола может приводить к временному ухудшению состояния, подъему уровня глюкозы в крови, утяжелению психических расстройств.

3. Тест с КРГ.

Протокол проведения пробы: необходимо соблюдать следующие условия: последний прием пищи не позднее 20 ч, пациенту заранее устанавливают внутривенный катетер. До проведения теста и во время его пациент находится в горизонтальном положении. Внутривенно вводят 1 мкг/кг (максимально 100 мкг) овечьего КРГ. Уровень АКТГ плазмы и кортизола определяют за 15 мин до введения КРГ (–15), непосредственно перед введением КРГ (0), а затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин.

Тест хорошо переносится, наиболее частым побочным эффектом (20% случаев) является кратковременная гиперемия лица и, редко, затруднение дыхания и гипотензия.

КРГ и его овечий аналог обладают сходными свойствами, однако последний вызывает несколько меньшее увеличение уровня АКТГ и кортизола

в плазме у пациентов с БК. Это обусловлено его большим сродством к КРГ-связывающему белку, что приводит к более быстрому выведению из организма.

Интерпретация результатов:

- повышение пикового уровня кортизола по отношению к базальному более чем на 20% свидетельствует о БК. Данный критерий имеет 86% чувствительность и 95% специфичность (по результатам мета-анализа 10 исследований, проведенных Kaue and Sgapo [10];

- повышение пикового уровня АКТГ по отношению к базальному более чем на 50% также свидетельствует о БК. Данный критерий имеет 91% чувствительность и 95% специфичность;

- о наличии кортикотропиномы гипофиза свидетельствует также подъем уровня АКТГ на 35% при сравнении среднего значения на 15-й и 30-й минутах теста и базального уровня [21].

Ввиду того, что ни один из фармакологических тестов межзологической дифференциальной диагностики ЭГ не обладает стопроцентной точностью, рекомендуется комбинированное использование БДП и стимуляционного теста с КРГ. Считается, что совпадение результатов положительной БДП и увеличения уровня АКТГ в ответ на периферическую стимуляцию КРГ с чувствительностью 98—100% и специфичностью 88—100% свидетельствует о БК [22, 23].

Б. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

К сожалению, в настоящее время нет достаточно специфичных фармакологических тестов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма.

1. Проба с вазопрессином или десмопрессином. Это синтетический длительно действующий аналог, отличающийся отсутствием V_1 -прессорного эффекта. Проба основана на том, что вещества стимулируют выброс АКТГ кортикотропиномой гипофиза путем стимуляции рецепторов V_3 (или V_{1b}) кортикотрофов [13].

Чувствительность данного теста у пациентов с БК составляет 82—87%, однако она снижается до 63—67% при других формах СК [12, 24, 25]. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), до получения дополнительных данных исследований, подтверждающих эффективность данного теста, его использование рекомендовано только в научных целях [7].

2. Проба с гексарелином (высвобождающий СТГ пептид-6). Гексарелин действует через рецептор, стимуляция которого вызывает массивный выброс гормона роста. В то же время данное вещество вызывает в 7 раз более активный выброс АКТГ, чем КРГ, у пациентов с БК. В исследовании М. Корбо-

nits, S. Bustin (2001) было установлено, что экспрессия рецептора гексарелина у 5 из 18 обследованных пациентов с БК и у одного из 3 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом была выше, чем у здоровых людей [26].

3. Проба с метирапоном. Вещество ингибирует 11β -гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Снижение уровня кортизола в плазме вызывает выброс АКТГ из кортикотропных клеток гипофиза и накопление 11-дезоксикортизола в сыворотке.

Все 3 перечисленных теста долгое время использовались для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм СК, однако в многочисленных исследованиях была показана их недостаточная информативность [13].

Комбинированный тест с введением 10 мкг десмопрессина и 100 мкг КРГ первоначально давал многообещающие результаты [27], однако результаты недавнего исследования S. Tsagarakis и соавт. по оценке данного теста у 26 пациентов с БК и у 5 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом показали его недостаточную информативность [28]. Низкая эффективность перечисленных стимуляционных проб, вероятно, обусловлена экспрессией рецепторов к вазопрессину и рецепторов, стимуляция которых вызывает выброс СТГ, в некоторых АКТГ-продуцирующих эктопических опухолях.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов [13, 29] считается наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма. По данным систематического анализа 21 исследования, включавшего 569 пациентов, этот метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложноположительных результатов) в дифференциальной диагностике БК и АКТГ-эктопического синдрома. Исследование проводят путем катетеризации правого и левого каменистого синусов через бедренную артерию и измерения концентрации АКТГ в каждом из синусов и на периферии на —5, 0 минутах до и на 3, 5, 10-й минутах после введения КРГ в дозе 1 мкг/кг или 100 мкг внутривенно. У больных с БК градиент концентрации АКТГ центр/периферия составляет >2 , а при АКТГ-эктопическом синдроме <2 . После стимуляции это отношение у больных с БК возрастает >3 , а при АКТГ-эктопическом синдроме не превышает 2.

Помимо дифференциальной диагностики различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма, в некоторых случаях забор крови из нижних каменистых синусов может помочь в определении локализации аденомы гипофиза у пациентов с БК без визуализации аденомы на МРТ. Максимальный градиент между правым и левым синусом $\geq 1,4$ до или после стимуляции КРГ дает информацию о

Таблица 4. Показания к хирургическому лечению пациентов с субклиническим синдромом Кушинга (ССК) [33]

Клиническая картина	Лечение
1. ССК, подтвержденный лабораторными тестами (вариант 1)	
Отсутствует подавление кортизола в ходе БДП, повышенный уровень свободного кортизола в моче, подавленный утренний АКТГ	
Бессимптомное течение*	Хирургическое лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Хирургическое лечение
2. ССК, подтвержденный лабораторными тестами (вариант 2)	
Отсутствует подавление кортизола в ходе БДП, нормальный уровень кортизола в моче, нормальный утренний АКТГ	
Бессимптомное течение*	Терапевтическое лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Хирургическое лечение
3. Диагноз ССК сомнителен, нормальный результат БДП, но повышенный уровень кортизола в моче или подавленный утренний АКТГ или нарушенный ритм секреции кортизола	
Бессимптомное течение*	Консервативное лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Консервативное лечение

Примечание. БДП — большая дексаметазоновая проба; АКТГ — аденокортикотропный гормон; * — бессимптомное течение: отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкортицизма, нормальные уровни артериального давления и глюкозы в крови, индекс массы тела в норме; ** — наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, остеопении [35].

стороне поражения, а градиент $<1,4$ указывает на срединное расположение кортикотропиномы с точностью до 70%. Основная причина ошибки — асимметричный венозный отток от гипофиза, который встречается в 40% случаев. Точность методики значительно повышается, если при ангиографическом исследовании получен результат симметричного венозного оттока.

Топическая диагностика. Ее проведение оправдано после лабораторного подтверждения ЭГ у пациента.

Для диагностики кортикостеромы или уточнения состояния надпочечников при других формах ЭГ необходимо проводить КТ/МРТ забрюшинного пространства. У всех пациентов с АКТГ-зависимой формой гиперкортицизма необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием. Данная методика позволяет визуализировать аденому гипофиза у $2/3$ пациентов с БК. КТ головного мозга менее чувствительна при наличии микроаденом <5 мм.

При подозрении на АКТГ-эктопический синдром проводят поиск места локализации опухоли: КТ/МРТ легких, средостения, брюшной полости, УЗИ щитовидной железы, малого таза, простаты, яичек, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия; проведение скинтиграфии рецепторов к соматостатину с использованием октреотида- In^{111} , позитронно-эмиссионная томография с 5-гидрокситриптофаном, 18-дезоксифторглюкозой. Дополнительную помощь может оказать измерение биологических маркеров нейроэндокринных опухолей, таких как 5-гидроксининдолуксусная кислота, хро-

могранин А, серотонин, соматолиберин, катехоламины, кальцитонин (см. схему).

Дополнительные обследования [2, 5, 6]. При установленном диагнозе ЭГ для уточнения тяжести метаболических нарушений и поражения других органов и систем необходимо проведение клинического анализа крови (для гиперкортицизма характерны лейкоцитоз с относительной лимфопенией, эозинофилопенией; незначительный эритроцитоз), клинического анализа мочи, биохимического анализа крови (повышение содержания липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, триглицеридов), определение гликемии, по показаниям — проведение перорального теста на толерантность к глюкозе, денситометрии, рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, ЭКГ, эхокардиографии, консультации кардиолога, гинеколога у женщин.

Субклинический гиперкортицизм (пре-Кушинг синдром, ССК)

Проблема впервые выявленных образований надпочечников и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5—20% больных с инциденталомой надпочечника.

ССК характеризуется автономным (АКТГ-независимым) синтезом кортизола у пациентов в отсутствие клинических признаков гиперкортицизма. Данные лабораторных анализов чаще всего отражают незначительные изменения ритма секреции кортизола. Однако ССК должен быть исключен в

каждом случае, если пациенту планируется хирургическое лечение, чтобы избежать послеоперационного адиссонического криза из-за возможного подавления функциональной активности контрлатерального надпочечника.

По данным ряда исследований, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у пациентов с ССК значительно чаще выявляются избыточная масса тела, АГ, СД, репродуктивные расстройства и остеопороз [7, 30–32].

Таким образом, можно выделить следующие особенности ССК:

- автономная продукция кортизола без классических клинических симптомов («больших признаков») гиперкортицизма;
- как правило, сочетается с наличием образований в надпочечниках;
- встречается в 5–20% всех образований надпочечников;
- высокая частота артериальной гипертензии (АГ), ожирения, СД;
- в 1,5% случаев переходит в развернутый СК в течение года, в течение 5 лет наблюдения — у 25% больных;
- уровень кортизола в суточной моче нормальный (не всегда);
- диагностические критерии: отсутствие подавления кортизола в ходе подавляющих тестов с дексаметазоном;
- ССК необходимо исключать в каждом случае обследования пациента с образованием надпочечника(ов).

Диагностика и дифференциальная диагностика ССК

В качестве первичного теста, подтверждающего ЭГ у пациентов с образованием надпочечников, рассматривается ПТД1. Уменьшение утренней секреции кортизола менее нижней границы нормы, используемой в данной лаборатории (обычно менее 3–5 мкг/дл или 100–140 нмоль/л либо менее 1,8 мкг/дл или 50 нмоль/л), исключает автономный характер секреции кортизола опухолью. Как дополнительный метод — ПТД2. Вторым этапом обследования в отсутствие подавления кортизола является проведение БДП (8 мг дексаметазона). Если уровень кортизола вновь не подавляется, ставят диагноз ССК. Для подтверждения автономной функции опухоли также используются исследование АКГГ, вечернего кортизола в слюне или крови в 23.00 [4, 7, 33–36].

Лечение

Предпочтительный метод лечения при кортикостероме — адреналэктомия с опухолью. В качестве предоперационной подготовки используют ингибиторы стероидогенеза (производные аминоглюте-

мида — ориметен, маммомит 250–2000 мг/сут, под контролем уровня свободного кортизола в моче), производные кетоконазола (низорал 200–400 мг/сут); необходимо проводить лечение АГ, СД, сопутствующих инфекционных заболеваний (чаще всего пиелонефрита), проявлений остеопороза. При явлениях надпочечниковой недостаточности после адреналэктомии назначают заместительную терапию ГКС.

До настоящего времени обсуждается необходимость хирургического лечения при ССК, так как заболевание переходит в манифестную форму только у небольшого числа пациентов. При ССК автономная гиперсекреция кортизола опухолью может быть невысока при одновременной супрессии второго надпочечника. Поэтому у данной группы пациентов после хирургического лечения метаболические показатели (в том числе кортизол) могут изменяться незначительно. Однако есть исследования, по результатам которых у прооперированных пациентов с ССК отмечались снижение массы тела, улучшение течения АГ и СД. При подтверждении ССК в ходе проб с дексаметазоном адреналэктомия рекомендуется молодым пациентам (моложе 50 лет), пациентам с метаболическими расстройствами, причиной которых может быть образование в надпочечнике, такими как ожирение, АГ, СД, или при выявлении остеопороза либо остеопении. Необходимо помнить о возможном развитии надпочечниковой недостаточности при ССК после хирургического лечения (табл. 4) [7, 31, 33, 34, 37–40].

Прогноз

Успех и прогноз качества жизни пациентов после операции зависят от причины гиперкортицизма, своевременности его диагностики и наличия осложнений заболевания. В послеоперационном периоде эффективность лечения оценивают по степени регрессии симптомов СК: нормализации массы тела, АД, репродуктивной функции; контролируют уровни кортизола в моче, слюне, повторно проводят ПТД1. В исследованиях I. Bourdeau (2002), A. Hermus (1995) [42, 43] показано, что после успешно проведенной операции по поводу СК регрессируют когнитивные расстройства, возрастает минеральная плотность костной ткани, однако полной нормализации данных показателей у всех пациентов не происходит; качество жизни улучшается, однако остается ниже, чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц без СК в течение 15-летнего наблюдения [42–44].

В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с ССК в связи с ограниченными данными исследований о снижении риска смерти у таких пациентов после хирургического лечения.

Учитывая, что для СК характерно прогрессирующее течение с постепенным развитием характерных тяжелых инвалидизирующих осложнений,

логично предположить, что только своевременная постановка диагноза и адекватное лечение способ-

ны повысить качество жизни пациентов и снизить риск смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марова Е.И., Беляева А.В., Иловайская И.А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Пробл эндокринол 2008; 1: 54: 40—45.
2. Cavagnini F., Pecori Giraldi F. Adrenal Causes of Hypercortisolism, Endocrinology. 5-th ed 2006; 2: 2353—2378.
3. Bertagna X., Orth D.N. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). Am J Med 1981; 71: 855—875.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М: Литтерра 2006; 488—510.
5. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко—Кушинга. Метод пособ для врачей. М 2000.
6. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. Метод пособ для врачей. М 2003; 3—16.
7. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline J Clin Endocrinol & Metabol 2008; 93: 5: 1526—1540.
8. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Tests. Ann Intern Med 1990; 112: 6: 434—444.
9. Raff H., Findling J.W. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. Ann Intern Med 2003; 138: 12: 980—991.
10. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B. et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome — recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. Ann Clin Biochem 1997; 34: Pt 3: 222—229.
11. Гончаров Н.П., Кацян Г.В., Марова Е.И. и др. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Пробл эндокринол 2008; 3: 27—35.
12. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J., Raff H., Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. Clin Endocrinol (Oxford) 2005; 63: 642—649.
13. Morris D.G., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome, 5th ed. Endocrinology 2006; 1: 429—453.
14. Invitti C., Pecori Giraldi F., De Martin M. et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian Multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 440—448.
15. Kirk J.M.W., Brain C.E., Carson D.J. et al. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. J Pediatr 1999; 134: 789—792.
16. Klose M., Kofoed-Enevoldsen A., Ostergaard Kristensen L. Single determination of plasma ACTH using an immunoradiometric assay with high detectability differentiates between ACTH-dependent and independent Cushing's syndrome. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62: 33—38.
17. Law A., Hague W.M., Daly J.G. et al. Inappropriate ACTH concentrations in two patients with functioning adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol 1988; 29: 53—62.
18. Slyper A.H., Findling J.W. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Ped Endocrinol 1994; 7: 61—63.
19. Komanicky P., Spark R.F., Melby J.C. Treatment of Cushing's syndrome with trilostane (WIN 24, 540), an inhibitor of adrenal steroid biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 1042—1051.
20. Aron D.C., Raff H., Findling J.W. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1780—1785.
21. Yanovski J.A., Cutler Jr G.B., Doppman J.L. et al. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotropin-releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo-Cushing states or normal physiology. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 503—509.
22. Grossman A.B., Howlett T.A., Perry L. et al. CRH in differential diagnosis of Cushing's syndrome: A comparison with the dexamethasone suppression test. Clin Endocrinol (Oxford) 1988; 29: 167—178.
23. Nieman L.K., Chrousos G.P., Oldfield E.H. et al. The ovine corticotrophin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med 1986; 105: 862—867.
24. Pecori Giraldi F., Pivonello R., Ambrogio A.G. et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Clin Endocrinol (Oxford) 2007; 66: 251—257.
25. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. J Endocrinol Invest 2006; 29: 471—482.
26. Korbonits M., Bustin S.A., Kojima M. et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 881—887.
27. Newell-Price J., Perry L., Medbak S. et al. A combined test using desmopressin and corticotrophin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 176—181.
28. Tsagarakis S., Tsigos C., Vasiliou V. et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1646—1653.
29. Дедов И.И., Ситкин И.И., Беляя Ж.Е. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Пробл эндокринол 2009; 6: 32—35.
30. Reincke M. et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? Endocr Res 1996; 22: 4: 757—761.
31. 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: 1440—1448.
32. Terzolo M. et al. Subclinical Cushing's Syndrome. Pituitary 2004; 7: 4: 217—223.
33. Reincke M. et al. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 1: 43—56.

34. *Reincke M. et al.* Preclinical Cushing's syndrome in adrenal «incidentalomas»: comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 3: 826—832.
35. *Torlontano M. et al.* Pre-Cushing's syndrome not recognized by conventional dexamethasone suppression-tests in an adrenal «incidentaloma» patient. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 8: 501—504.
36. *Valli N. et al.* Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 401—408.
37. *Allolio B., Fassnacht M.* Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027—2037.
38. *Arnaldi G. et al.* Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 10: 1177—1189.
39. *Huiras C.M., Pehling G.B., Caplan R.H.* Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas. *JAMA* 1989; 261: 6: 894—898.
40. *Terzolo M. et al.* Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenali. *Arch Surg* 1997; 132: 8: 914—919.
41. *Ilias I., Chang R., Pacak K. et al.* Jugular venous sampling: An alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 3795—3800.
42. *Bourdeau I., Bard C., Noel B. et al.* Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1949—1954.
43. *Hermus A.R., Smals A.G., Swinkels L.M. et al.* Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2859—2865.
44. *Lindsay J.R., Nansel T., Baid S. et al.* Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 447—453.