

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕДробашинет  
ценность диагнозу

# МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА: СИНДРОМ КУШИНГА

## ОБЗОР РУКОВОДСТВА ОБЩЕСТВА ЭНДОКРИНОЛОГОВ США ПО ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА КУШИНГА\*

**О.В. РЫКОВА**

руководитель клинического  
направления лабораторной  
диагностики медицинской  
лаборатории «Синэво»

Актуальность темы синдрома Кушинга для акушера-гинеколога связана прежде всего с необходимостью исключать данную патологию у женщин с нарушениями менструального цикла, с различными проявлениями гиперандрогенного статуса (гирсутизмом, дермопатиями), поликистозом яичников, невынашиванием беременности, бесплодием. При этом такие пациентки зачастую имеют избыточную массу тела, нарушения углеводного обмена (гестационный диабет, сахарный диабет), у них отмечается повышенное артериальное давление, которое плохо поддается медикаментозной коррекции. Одним из достаточно серьезных проявлений данного синдрома, с которым сталкивается акушер-гинеколог, является картина вторичного иммунодефицита у данных женщин: упорные, часто рецидивирующие воспалительные заболевания, высокая восприимчивость к вирусным инфекциям. Нередкое проявление синдрома Кушинга – появление кровоизлияний при самых незначительных травмах. Кроме того, актуальность проблемы своевременного выявления синдрома Кушинга в акушерско-гинекологической практике связана с необходимостью исключения этой патологии в ситуациях гиперандрогенных проявлений, невынашивания беременности, когда решение о назначении глюкокортикоидных препаратов должно быть принято с учетом гиперкортизолемии, характеризующей данное заболевание.

Безусловно, о диагностике синдрома Кушинга клиницисты задумываются прежде всего при наличии классических внешних проявлений, которые хорошо известны, однако сегодня в мире актуальна проблема несвоевременной диагностики данной патологии, которая является причиной фатальных состояний (в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний и сепсиса) и частично связана с несвоевременной постановкой диагноза.

Учитывая, что синдром Кушинга является прежде всего эндокринной патологией, то и руководства по ведению таких пациентов разработаны для эндокринологов. Однако пациенты в силу многогранности клинических проявлений могут обращаться к другим специалистам (в том числе и акушерам-гинекологам), и поэтому знание современных

алгоритмов первичной диагностики данного синдрома необходимы для всех специалистов. Мы предлагаем обзор руководства «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Общество эндокринологов США, 2008), где указаны алгоритмы, которые в первую очередь базируются на лабораторном тестировании – оценке уровня кортизола. С полной версией данного документа можно ознакомиться на сайте The Endocrine Society в разделе клинических руководств. Материал сформирован на основе данного руководства и отражает мнение специалистов эндокринного сообщества.

### СИНДРОМ КУШИНГА

В руководстве указывается, что эндогенный синдром Кушинга является достаточно редким заболеванием – для европейской популяции всего 2–3 случая на 1 млн населения в год. Но учитывая, что пациенты с данной патологией подвержены высокому риску смертности (в 5 раз больше, чем в общей популяции), в первую очередь в результате развития сердечно-сосудистой патологии, инсульта или сепсиса, следует внимательно подходить к формированию контингента пациентов для исключения данного заболевания – неустановленный диагноз опасен для пациента летальным исходом, а ложный – ненужными обследованиями, вмешательствами и неадекватным лечением. В среднем проходит около 4 лет до постановки диагноза от начала заболевания.

С другой стороны, существуют проблемы гипердиагностики синдрома Кушинга при таких широко распространенных заболеваниях, сопровождающиеся 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

\* 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.

Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

### КЛИНИКА СИНДРОМА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Клиническая картина гиперкортицизма многообразна благодаря многогранности влияния глюкокортикоидов, а выраженность нарушений со стороны различных органов и систем отражает длительность воздействия повышенных их уровней:

1. Центральная тип ожирения. 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. Кроме того, могут появляться участки гиперпигментации, истончения кожи.

4. Нарушения со стороны репродуктивной системы. Одни из самых ранних и часто встречаемых (до 80% случаев) проявлений данного заболевания: у женщин клинические проявления гиперандрогении как результат гиперпродукции надпочечниковых андрогенов, проявляющиеся нарушениями менструального цикла, гирсутизмом, акне, синдромом поликистозных яичников, бесплодием, облысением по женскому типу; у мужчин – это клиника гипогонадизма в результате подавления продукции тестостерона андрогенов: эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие.

5. Эндокринопатии – нарушения углеводного обмена, проявляющиеся в разной степени: 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, которая встречается у 75% пациентов и отличается резистентностью к проводимой терапии.

7. Нарушения минерального обмена. Развитие остеопенического синдрома, который проявляется болевым синдромом, частыми переломами, в том числе патологическими, развитием остеопороза.

8. Клиника вторичного иммунодефицита. Обусловлена иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов, проявляется склонностью к частым затяжным инфекционным заболеваниям с упорным рецидивирующим течением. Одной из 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, определяющее 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, рекомендуется до начала проведения биохимического тестирования тщательный сбор лекарственного анамнеза в отношении препаратов глюкокортикоидного ряда для возможности исключения ятрогенно-го синдрома Кушинга.

Руководство рекомендует провести тестирование среди следующих групп пациентов:

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

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

3. Дети с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в темпах роста.

4. Пациенты с выявленными инциденталомиями надпочечника.

Проведение тестирования в других группах пациентов не рекомендовано.

### Первоначальное тестирование среди пациентов с подозрением на синдром Кушинга

Для первоначального тестирования рекомендовано использовать один из следующих тестов:

1) определение уровня свободного кортизола в суточной моче (UFC, по крайней мере два измерения);

2) определение уровня кортизола в слюне в 23.00–24.00 ч (два измерения);

3) тест подавления дексаметазоном 1 мг на ночь (DST);

4) более низкие дозы DST (2 мг/сут. в течение 48 ч);

**Не рекомендовано использование следующих тестов при первичном скрининге на наличие синдрома Кушинга:**

▣ определение случайного уровня кортизола в крови или адренкортикотропного гормона (АКТГ);

▣ определение 17-кетостероидов в моче;

▣ проведение теста на толерантность к инсулину;

▣ проведение лоперамид-теста;



Пациенты, которым показано тестирование на синдром Кушинга:

- ▣ пациенты с клиническими признаками синдрома Кушинга, но нехарактерными для данного возраста (например, остеопороз, артериальная гипертензия в детском, молодом возрасте и др.);
- ▣ пациенты с множественными и характерными для синдрома Кушинга клиническими проявлениями;
- ▣ дети с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в темпах роста;
- ▣ пациенты с выявленными инциденталомиями надпочечника



Оценка уровня кортизола является основой для всех диагностических тестов выявления синдрома Кушинга

▣ проведение пробы с 8 мг дексаметазона, который используется для определения причины синдрома Кушинга (гипофиз или надпочечники).

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

1. При нормальных результатах тестов у пациентов с высокой степенью вероятности синдрома (наличие клинических признаков, наличие инциденталомы надпочечников или подозрение на циклический синдром Кушинга) рекомендуется дальнейшее обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

2. В случае небольшой вероятности синдрома Кушинга у пациента предлагается повторное тестирование через 6 месяцев, особенно если симптомы заболевания прогрессируют.

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

### Алгоритм обследования пациента после первичного тестирования

Последующий алгоритм обследования пациента после первичного тестирования предполагает:

1. Проведение тестирования другим из рекомендованных выше тестов.

2. В определенных клинических ситуациях предлагается дополнительное использование нагрузочного теста дексаметазон–кортикотропный рилизинг-гормон или определение уровня кортизола в крови в полночь.

3. Проведение теста с десмопрессином не рекомендовано для клинической практики, а только в научных исследованиях.

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

1. Не рекомендуется дальнейшее обследование пациента при отрицательных результатах двух разных тестов. Исключение составляют только 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:

▣ состояния, при которых есть некоторые клинические признаки синдрома Кушинга: бе-

ременность, депрессия и другие психические нарушения, алкогольная зависимость, ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет;

▣ состояния, при которых маловероятно есть клинические признаки синдрома Кушинга: стресс (госпитализации, операции, 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 отрицательный в отношении синдрома Кушинга результат).

### Диагностические тесты для определенных групп пациентов

Учитывая особенности синтеза и метаболизма кортизола в некоторых клинических ситуациях, в руководстве есть рекомендации относительно того, какие из вышеперечисленных тестов предпочтительнее 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 ч, слюне или в суточной моче;

▣ почечная недостаточность: для пациентов с хронической почечной недостаточностью желательно начинать диагностику с теста подавления 1 мг дексаметазоном, а не с определения 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 определять кортизол в суточной моче или слюне в 23.00 ч;

▣ инциденталомы надпочечника: для пациентов с выявленными инциденталомами надпочечников обследование рекомендовано начинать с 1 мг дексаметазонового теста или определения кортизола в крови в 24.00 ч, нежели с оценки свободного кортизола в суточной моче.

### Диагностические уровни для вероятного диагноза синдрома Кушинга

▣ Уровень свободного кортизола в суточной моче: концентрация выше верхнего уровня 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 взятый в 24.00 ч.

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

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

→ перед направлением на обследование необходимо 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 кортизол-связывающего глобулина в кровотоке. Поэтому необходимо по возможности отменить их прием за 6 недель до тестирования или, если получены повышенные результаты на фоне препаратов, провести повторное тестирование через 6 недель после отмены;

→ рекомендуется перед проведением теста определения уровня кортизола в крови в 24.00 ч 48-часовое пребывание в стационаре для исключения возможного влияния факторов стресса;

→ при подозрении на циклический синдром Кушинга исследования необходимо проводить 2 и более раз для выявления периода гиперкортизолемии, сменяющегося нормальными уровнями гормона;

→ факторами, которые могут привести к снижению уровня кортизола и, следовательно, к ложноотрицательным результатам, является гипоальбуминемия, наличие у пациента нефротического синдрома, поэтому к нормальным уровням кортизола при данных состояниях необходимо относиться как к возможно ложноотрицательным и требующим проведения повторного тестирования после нормализации уровня альбумина в крови.

Одним из первых шагов при подозрении на наличие синдрома является необходимость выявления возможных ятрогенных причин развития патологии, которые должны быть выявлены до начала биохимического тестирования пациента, при этом необходимо учитывать активность препарата, его дозу, способ и продолжительность введения, сопутствующий прием препаратов, влияющих на период полураспада препарата. При этом важно учитывать использование всех средств, содержащих глюкокортикоидный компонент (в том числе кремы, тоники, отбеливатели). Для гинекологов важно учитывать, что ацетат мегестрола, являющийся синтетическим производным прогестерона, обладает глюкокортикоидной активностью и в высоких дозах может вызвать синдром Кушинга. Исключение ятрогенного характера развития синдрома Кушинга позволяет избежать ненужных исследований для пациента и определить тактику дальнейшего ведения пациента с учетом влияния гиперкортизолемии на организм.

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 отмечается прогрессирование этих проявлений (наблюдается резистентность к проводимой терапией).

Для детей одним из наиболее характерных признаков является наличие ожирения на фоне задержки роста и при отсутствии последнего вероятнее всего, что синдром Кушинга нет.

При выявлении инциденталомы надпочечников у пациентов не всегда имеется развернутая клиническая картина, однако есть данные, свидетельствующие о биохимической гиперкортизолемии (по разным авторам, ее частота составляет 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 ненужным исследованиям. Недооценка возможного наличия и неисклечение данной патологии приведет либо к фатальным последствиям, либо к поздней постановке диагноза и низкой эффективности лечения, т. к. на данный момент пока не установлено почему, но биохимическая ремиссия (нормализация уровня кортизола) после успешного лечения не приводит к полной клинической ремиссии.

На сегодня есть ограниченные данные о распространенности синдрома Кушинга среди пациентов с высоким риском развития гиперкортизолемии: у 2–3,3% пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом; у 5,8% пациентов с наличием ожирения, сахарным диабетом, артериальной гипертензией и/или синдромом поликистозных яичников; у 0,5–1% с артериальной гипертензией и у 10,8% пожилых пациентов с остеопорозом и переломами позвонков.

Поэтому в руководстве указывается важная роль специалистов неэндокринологического профиля в первичном тестировании пациентов с подозрением на синдром Кушинга с использованием тестов с высокой диагностической чувствительностью и последующей консультацией у эндокринолога в случае получения положительных результатов.

### Общие рекомендации по выбору тестов

Оценка уровня кортизола является основой для всех диагностических тестов выявления синдрома Кушинга. Клиницист должен знать и учитывать все факторы влияния на уровень данного гормона в соответствии с физиологией поступления в различные биологические жидкости (моча, слюна, кровь) и метаболизма для исключения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов тестирования.

Сегодня, помимо широко известных лабораторных методов определения гормона (радиоиммунный анализ [РИА], иммуноферментный анализ [ИФА]), все чаще используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), учитывая их высокую специфичность в оценке уровня кортизола, а не его метаболитов и синтетических глюкокортикоидов, хотя некоторые препараты (карбамазепин и фенофибрат) могут повлиять на определяемый уровень, приводя к завышению результатов. Уровни кортизола, определенные данными современными методами, значительно ниже (на 40%), чем методами РИА или ИФА.

Акушеры-гинекологи должны учитывать, что эстрогены, увеличивая уровень кортизолсвязывающего глобулина



(КСГ), приводят к тому, что у 50% женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, наблюдаются ложноположительные результаты определения уровня кортизола в крови, поэтому по возможности не менее чем за 6 недель до обследования должны быть отменены эстрогенсодержащие препараты или тестирование уровня кортизола следует проводить в суточной моче или слюне. Это связано с тем, что при оценке уровня кортизола в крови оценивается общий кортизол (связанный с КСГ и свободный кортизол), а в моче и слюне только свободный. С другой стороны, снижение продукции КСГ и альбумина при критических состояниях или у нефротических пациентов приводит к снижению уровня кортизола, т. е. к ложноотрицательным результатам.

Поскольку гиперкортизолемиа может быть непостоянной, в руководстве указывается на необходимость как минимум двукратного определения уровня кортизола в различных биологических жидкостях.

### Рекомендации по проведению нагрузочных проб с дексаметазоном

Перед проведением проб с дексаметазоном необходимо оценить наличие всех факторов, которые могут повлиять на метаболизм дексаметазона и привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов проб. В частности, это влияние таких препаратов, как фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, которые индуцируют ферментную активность печени опосредованно через цитохром CYP 3A4, увеличивая клиренс дексаметазона и тем самым снижая концентрацию в плазме дексаметазона.

К изменению скорости метаболизма будут приводить различные заболевания печени, почечная недостаточность.

Эксперты указывают на целесообразность оценки не только уровня кортизола, но и дексаметазона в крови для подтверждения достаточного уровня препарата, однако в силу высокой стоимости такого определения данная рекомендация практически не используется в медицине.

Особое внимание необходимо обратить на высокую вероятность получения ложноположительных результатов в тесте подавления с 1 мг дексаметазона у женщин, получающих препараты с эстрогенным компонентом (50% женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, дают ложноположительные результаты теста подавления с 1 мг дексаметазона).

В руководстве указан **перечень препаратов, которые могут повлиять на результаты тестирования для выявления синдрома Кушинга, и характер данного влияния:**

1. Препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона за счет индукции цитохрома CYP 3A4: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон.

2. Препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона путем ингибирования цитохрома CYP 3A4: апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин.

3. Препараты, увеличивающие уровень продукции кортизолсвязывающего белка и приводящие к ложноположительному повышению уровня кортизола: эстрогены, митотан.

4. Препараты, увеличивающие уровень кортизола в суточной моче: карбамазепин (увеличение), фенофибраты (увеличивают, если измерять с помощью ВЭЖХ), некото-

рые синтетические глюкокортикоиды, препараты, блокирующие фермент 11 $\beta$ -HSD2 (солодка, карбенексолон).

### Основания для применения теста определения уровня свободного кортизола в суточной моче и особенности его проведения

Разработка данного теста является важным шагом вперед по сравнению с определением уровня 17-кетостероидов в моче (который отражает как уровень кортизола, так и его метаболитов и имеет высокий процент как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, поэтому не рекомендован для тестирования при подозрении на наличие синдрома Кушинга у пациентов). Тест определения свободного кортизола в моче позволяет оценить секрецию кортизола за 24 часа, при этом оценивается несвязанная с КСГ фракция гормона, что позволяет избежать воздействия определенных условий и лекарств, влияющих на уровень данного белка (например, эстрогенсодержащие препараты). К примеру, у здоровых женщин, принимающих данные препараты, может быть увеличен уровень КСГ и, соответственно, будет определяться повышенный уровень кортизола в крови, но уровень кортизола в моче будет нормальным.

Тест считается положительным в отношении данной патологии при получении значений кортизола, превышающих верхний уровень референтного значения, указанного лабораторией в соответствии с данными производителя, в педиатрической практике можно ориентироваться на нормы взрослых. Определение уровня свободного кортизола в суточной моче обладает высокой чувствительностью и у взрослых, и у детей (приблизительно 89%). Ложноположительные результаты могут быть при условии избыточного потребления жидкости (более 5 л/день), любых физиологических или патологических состояний, вызывающих повышенную выработку кортизола. Ложноотрицательные результаты возможны при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, у пациентов с циклическим синдромом Кушинга в период неактивной стадии, у некоторых пациентов с мягким синдромом Кушинга (определение в слюне может оказаться предпочтительным).

Правила сбора суточной мочи для данного теста включают, помимо требования к необходимости сбора всей суточной мочи с точным измерением всего объема, хранения в холодильнике, требование избегать чрезмерного употребления жидкости, исключения препаратов и средств, содержащих глюкокортикоидный компонент (если это возможно).

Учитывая возможную вариабельность уровня кортизола, тестирование необходимо провести не менее 2 раз, тем более у детей.

### Особенности проведения теста для определения уровня кортизола в слюне

У здоровых людей циркадность ритма кортизола связана с циклом сон – бодрствование. Уровень сывороточного кортизола начинает расти в 3.00–4.00 ч ночи и достигает пика в 7.00–9.00 ч утра, а затем падает в течение дня до очень низкого уровня с минимальным уровнем в полночь. Потеря циркадного ритма продукции кортизола с отсутствием ночного падения уровня кортизола до минимального уровня

является биохимическим признаком у пациентов с синдромом Кушинга. Эта разница в физиологии продукции гормона является основой для измерения кортизола в полночь в сыворотке или слюне. Биологически активная фракция свободного кортизола в крови находится в равновесии с кортизолом в слюне, а концентрация в слюне кортизола не зависит от темпов производства слюны. Кроме того, увеличение кортизола в крови отражается изменением концентрации кортизола в слюне в течение нескольких минут.

Для измерения кортизола в слюне используют различные методы, наиболее точные – метод ИФА и LC-MS/MS. Уровни кортизола в слюне, измеренные в период между 23.00 и 24.00 ч, в норме составляют менее 145 нг/дл (4 нмоль/л).

Исследователи из разных стран сообщают, что диагностическая чувствительность этого теста в отношении синдрома Кушинга составляет 92–100%, а специфичность – до 93–100%. Использование данного теста в педиатрии также показало высокую чувствительность (100%) и специфичность (92,5%).

Рекомендованное время сбора слюны – в период 23.00–24.00 ч. Процедура сбора описана в руководстве для двух вариантов техники сбора: либо пассивным слюнотечением в пластиковую трубку, либо путем размещения ватного тампона в полости рта с последующим жеванием в течение 1–2 мин. Образец стабилен при комнатной температуре или температуре холодильника в течение нескольких недель и может быть отправлен по почте в референс-лабораторию. Отчеты показывают хорошую корреляцию между уровнем в слюне и одновременным значением кортизола в сыворотке крови у здоровых добровольцев. Уровни кортизола в случае сбора путем жевания были несколько ниже, чем при пассивном слюнотечении, но лучше коррелировали с уровнем в крови.

При оценке результатов необходимо принимать во внимание несколько факторов: учитывая, что слюнные железы вырабатывают фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу типа 2 (11 $\beta$ -HSD2), который преобразует биологически активный кортизол в неактивный, применение солодки или жевательного табака (содержащих данный ингибитор) могут привести к ложноповышенным результатам уровня кортизола. Курение увеличивает уровень кортизола в слюне, поэтому необходимо его исключить в день сбора материала. Учитывая возможность влияния на уровень гормона кортикостероидов, входящих в состав лосьонов и гелей, рекомендовано исключить их применение в день сбора материала. Примесь крови, как показано в исследованиях, не влияет на уровень кортизола. Интерпретация данного теста у людей с вахтенным типом работы либо с ночными формами работы, а также у лиц, пересекающих часовые пояса, должна проводиться с осторожностью. Стресс в день сбора должен быть исключен.

### Особенности проведения теста подавления с 1 мг дексаметазона

У людей без синдрома Кушинга прием супрафизиологической дозы дексаметазона приводит к подавлению секреции АКТГ и соответственно кортизола. При патологии такого подавления не происходит. Рекомендованное время приема дексаметазона – в 23.00–24.00 ч с последующим измерением уровня кортизола в крови в 8.00–9.00 ч следующего утра. Точка отсечения для положительного в

отношении наличия синдрома Кушинга уровня утреннего кортизола колеблется в достаточно широких пределах от 3,6 до 7,2 мкг/дл (100–200 нмоль/л). Уровень менее 5 мкг/дл (< 140 нмоль/л), по данным исследований, продемонстрировали до 15% недиагностированных больных.

Таким образом, для повышения чувствительности теста специалисты выступают за более низкую точку отсечки сывороточного кортизола до менее чем 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л), чтобы достичь диагностической чувствительности более 95% и специфичности 80%. Несомненно высокая специфичность (более чем 95%) достигается, если диагностический порог повышается до 5 мкг/дл (140 нмоль/л), однако учитывая, что целью первичного тестирования является выявление всех больных с указанной патологией, необходимо использовать тесты с высокой диагностической чувствительностью. Именно поэтому в руководстве рекомендовано использовать пороговое значение супрессированного кортизола в крови 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

### Особенности проведения теста подавления с 2 мг/сут. дексаметазона в течение 48 ч

Данный вариант оценки супрессии кортизола распространен среди некоторых эндокринологов в связи с его более высокой специфичностью по сравнению с тестом подавления 1 мг дексаметазона. Использование данного теста наиболее оправдано при обследовании пациентов с ожирением, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими нарушениями, когда определение кортизола в суточной моче менее эффективно.

Данный вариант теста был впервые описан Liddle в 1960 году, изначально проводили оценку уровня 17-кетостероидов в моче как индикатора подавления кортизола, однако используя определение или 17-кетостероидов, или свободного кортизола в моче, отмечается низкая как чувствительность, так и специфичность (менее 70–80%), поэтому сегодня рекомендуется оценка уровня кортизола в крови с диагностическим порогом 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) (чувствительность была более 95% для взрослых пациентов и 94% для педиатрических пациентов). Диагностическая специфичность составила только 70% для синдрома Кушинга в некоторых исследованиях, поэтому в руководстве отмечается, что данный тест имеет аналогичную или несколько меньшую диагностическую точность, нежели другие тесты, рекомендованные для первичного тестирования.

Алгоритм проведения данного теста включает прием дексаметазона по 0,5 мг в течение 48 ч, начиная с 09.00 ч утра с 6-часовыми интервалами (9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 ч). Уровень кортизола в крови оценивается через 48 часов, в 9.00 ч (через 6 ч после введения последней дозы дексаметазона).

Яновский и др. предложили другой протокол: прием дексаметазона, начиная с 12.00 ч с оценкой уровня кортизола в крови в 8.00 ч утра (через 2 ч, а не 6 ч, как в обычном протоколе после последнего приема дексаметазона). Данная доза дексаметазона рекомендована для взрослых и детей с весом от 40 кг, для детей с меньшим весом – 30 мкг/кг/сут. Диагностический порог кортизола в крови в тесте подавления дексаметазоном для педиатрических пациентов аналогичен взрослым.

Учитывая низкую диагностическую точность (чувствительность и специфичность) тестов определения

17-кетостероидов в моче, случайного уровня кортизола в крови или в 16.00 ч, теста толерантности к инсулину данные исследования в первичном тестировании пациентов с подозрением на синдром Кушинга не рекомендованы. Тесты, используемые для выявления причины синдрома Кушинга (гипофиз или надпочечники), такие как уровень АКТГ, тест подавления 8 мг дексаметазона, тесты стимуляции могут быть как аномальными у здоровых людей, так и нормальными при патологии, поэтому для первоначального тестирования не рекомендованы.

### Определение уровня кортизола в крови в полночь

Целесообразность данного теста обусловлена изменением циркадности ритма секреции кортизола у пациентов с синдромом Кушинга. Учитывая сложности проведения этого теста, он не рекомендован как тест первичной диагностики при подозрении на данную патологию, однако при некоторых клинических ситуациях является оправданным. Порог отсека для синдрома Кушинга уровня кортизола в 24.00 ч 1,8 мкг/дл ( $> 50$  нмоль/л) имеет практически чувствительность 100%, но низкую специфичность (по некоторым исследованиям до 20,2%). При этом порог в 7,5 мкг/дл имеет специфичность до 87%. В детской популяции исследователи отмечают высокую чувствительность – 99% данного теста по сравнению с 88% для оценки в моче.

Данный тест позволяет в случаях получения дискордантных значений тестов первой линии подтвердить или исключить синдром Кушинга. При высокой вероятности патологии у пациента и получении нормальных уровней кортизола в моче и отрицательной пробе с 1 мг дексаметазона получение кортизола в крови в 24.00 ч более 1,8 мкг/дл увеличивает вероятность наличия синдрома. И наоборот, у пациентов с низкой вероятностью патологии и ожирением умеренно повышенные уровни кортизола в моче и отсутствие подавления в пробе с 1 мг дексаметазона, значение уровня кортизола менее 1,8 мкг/дл позволяют практически исключить диагноз синдрома Кушинга.

Однако в руководстве отмечается, что единства в отношении значимости данного теста и характера отклонений на сегодня нет, поэтому он может рассматриваться как дополнение к основному алгоритму тестирования пациентов с подозрением на заболевание. Забор крови для оценки уровня кортизола в 24.00 ч проводится в стационаре. Требуется госпитализация за 48 ч до взятия пробы для исключения ложноположительных результатов, связанных со стрессом госпитализации. Забор возможен в двух вариантах: после пробуждения пациента в течение не более 5–10 мин или забор через катетер у спящего пациента. Процедура катетеризации должна быть проведена заранее, особенно у детей, для исключения влияния стресса.

### Проведение теста подавления десмопрессинном

Определение уровня АКТГ до и через 10, 20, 30 мин после внутривенного введения 10 мкг десмопрессина вызывает повышение уровня АКТГ у пациентов с болезнью Кушинга с диагностической чувствительностью 82–87%, во всех других клинических ситуациях и у здоровых людей данного ответа на препарат не отмечается, что ограничивает применение этого теста для выявления пациентов с синдро-

мом Кушинга и требует дальнейшего проведения исследований в области применения данного нагрузочного теста.

### Основания для выбора тестов первичной диагностики синдрома Кушинга при различных клинических состояниях и у различных категорий пациентов

1. Беременные. Скрининг для выявления гиперкортизолемии во время беременности затруднен, особенно во втором и третьем триместрах – это связано с физиологической гиперкортизолемией, обусловленной состоянием организма во время беременности. В руководстве рекомендовано, что только значения UFC во втором или третьем триместре, более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы, могут быть рассмотрены как положительные в отношении наличия синдрома Кушинга у беременной. Циркадность ритма кортизола сохраняется при нормальной беременности, хотя и с более высоким уровнем ночного уровня гормона, при патологии происходят изменения циркадности, однако диагностические пороги для кортизола в слюне и крови в 24.00 ч в отношении синдрома Кушинга для беременных на сегодня не определены, поэтому оценивать результаты данного тестирования будет некорректно. Использование теста подавления с 1 мг дексаметазона ограничено в связи с изменением реакции организма на данный гормон, что может привести к увеличению ложноположительных результатов.

2. Пациенты, получающие противосудорожные препараты. Учитывая, что противосудорожные препараты изменяют клиренс дексаметазона, влияя на активность цитохрома CYP 3A4, возможно получение ложноположительных результатов в тесте подавления дексаметазоном. На сегодня не установлена продолжительность отмены препаратов, достаточная для восстановления нормального клиренса дексаметазона. Кроме того, сама клиническая необходимость приема ограничивает возможности отмены. В силу данных обстоятельств рекомендовано использовать определение кортизола в слюне в 23.00–24.00 ч или в крови в 24.00 ч.

3. Хроническая почечная недостаточность. Учитывая, что клиренс кортизола изменяется при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин, оценка данного гормона в моче и крови остается сложной для адекватной интерпретации, в первую очередь за счет увеличения количества ложноположительных результатов. Диагностических порогов отсека для уровня кортизола при данной патологии на сегодня не существует. Одной из рекомендаций является указание на то, что нормальный ответ на 1 мг дексаметазона, скорее всего, исключает синдром Кушинга, однако положительный результат не является диагностическим.

4. Циклический синдром Кушинга. Сложности лабораторной диагностики у данной категории пациентов обусловлена эпизодичностью гиперсекреции кортизола, пики которого могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев. Именно это приводит к нерациональности использования теста подавления дексаметазоном, т.к. отрицательная проба может быть связана с отсутствием пика секреции кортизола организмом в день обследования. В силу этих особенностей рекомендовано проводить серию определений кортизола либо в суточной моче, либо в слюне, особенно в периоды клинических проявлений.

5. Инциденталомы надпочечников. В руководстве отмечается, что определение кортизола в суточной моче – менее чувствительный тест по сравнению с тестом подавления 1 мг дексаметазона. Супрессия уровня АКТГ или дегидроэпиандростерона сульфата у пациентов с выявленной аденомой надпочечника могут подтверждать синдром Кушинга, при этом отмечается, что определение данных гормонов у пациентов с клиникой Кушинга не рекомендовано в качестве теста первичной диагностики, но полезно для выявления гиперфункции надпочечников у таких пациентов.

В заключении руководства отмечается, что будущие исследования будут направлены на оценку клиницистами предложенных диагностических точек отсечения для тестов, оптимизации качества тестирования уровня кортизола в различных биологических жидкостях и различными методами: РИА, ИФА или LC-MS/MS. С точки зрения тактики ведения данных пациентов сегодня есть противоречивые данные о целесообразности лечения легких (субклинических) форм синдрома Кушинга, в частности у пациентов с инциденталомой надпочечников, что должно стать поводом к дальнейшим исследованиям и формированию рекомендаций, основанных на отдаленных результатах наблюдения за данными категориями пациентов. При этом в основу необходимости таких исследований закладывается целесообразность учета отрицательного влияния гиперкортизолемии на организм, обуславливающего необратимые последствия, которые сохраняются после нормализации уровня кортизола в результате проведенного лечения.

## ВЫВОДЫ

Опираясь на мировой опыт, можно однозначно сказать, что существует проблема гиподиагностики синдрома Кушинга, а одним из клинических проявлений данного синдрома являются нарушения со стороны репродуктивного здоровья. Многообразие проявлений, относительная редкость классической клинической картины, а также высокая распространенность «маскирующей» патологии как самостоятельных нозологических форм приводят к возникновению определенных трудностей в диагностике описанных состояний. Несвоевременность постановки диагноза и применения адекватных методов терапии значительно снижает эффективность лечения, качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может приводить и к трагическим последствиям. Использование современных лабораторных тестов позволит вовремя заподозрить данную патологию, поставить правильный диагноз и провести адекватное лечение.

**С полной версией данного руководства можно ознакомиться по ссылке:**

[https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Cushings\\_Guideline.pdf](https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Cushings_Guideline.pdf)

Р

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА: СИНДРОМ КУШИНГА ОГЛЯД КЕРІВНИЦТВА ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИНОЛОГІВ США З ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ КУШИНГА (ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE «THE DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME», 2008)

**О.В. Рикова**, керівник клінічного напряму лабораторної діагностики медичної лабораторії «Сінево»

Стаття являє собою огляд ключових положень Керівництва з діагностики синдрому Кушинга, розробленого Товариством ендокринологів США (2008 р.).

Дане керівництво рекомендує наступне. Після виключення використання екзогенних глюкокортикоїдів рекомендоване тестування синдрому Кушинга у хворих з множинними ознаками, що прогресують і характерні для синдрому, особливо з високим дискримінаційним значенням, та у хворих з інциденталомою наднирників. Рекомендоване первинне використання одного тесту з високою діагностичною точністю (визначення кортизолу сечі, кортизолу слюни пізно вночі, тест пригнічення 1 мг дексаметазону вночі або тест пригнічення 2 мг/добу дексаметазоном протягом 48 год).

**Ключові слова:** клінічне керівництво, Товариство ендокринологів, синдром Кушинга, діагностика, кортизол.

### INTERDISCIPLINARY PROBLEMS: CUSHING'S SYNDROME OVERVIEW OF «THE DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE»

**O.V. Rykova**, head of the clinical direction of laboratory diagnosis, Medical Laboratory «Synevo»

The article is an overview of the key provisions of the Guidelines for the diagnosis of Cushing's syndrome, developed by the Society for Endocrinology United States (2008).

After excluding exogenous glucocorticoid use, this guide recommends testing for Cushing's syndrome in patients with multiple and progressive features compatible with the syndrome, and patients with adrenal incidentaloma. It is recommended initial use of one test with high diagnostic accuracy (urine cortisol, late night salivary cortisol, 1 mg overnight or 2 mg 48-h dexamethasone suppression test).

**Keywords:** Clinical Practice, Endocrine Society, Cushing's syndrome, diagnostics, cortisol.