

ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА КУШИНГА

Д.Г.Бельцевич

Полный текст:

The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline.

Авторы: L.K. Nieman, B.M.K. Biller, J. W. Findling, J. Newell-Price, M.O. Savage, P.M. Stewart, and V.M. Montori
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526–1540

СОКРАЩЕНИЯ (в алфавитном порядке):

АГ — артериальная гипертензия

АКТГ — адренокортикотропный гормон

ВЖХГ — высокоточная жидкостная хроматография

ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ДПТ-1 — дексаметазоновый (1 мг) подавляющий тест

ДПТ-2 — дексаметазоновый (2 мг в день) подавляющий 48-часовой тест

ДПТ-8 — большая дексаметазоновая проба

КРГ — кортикотропин-релизинг гормон

КСБ — кортизол-связывающий белок

КТ — компьютерная томография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

СКМ — свободный кортизол суточной мочи

СПС — стандартизированный показатель смертности

ТМСМ — тандемная масс-спектрометрия

ХПН — хроническая почечная недостаточность

Общие положения

• Клинические рекомендации не рассматривают абсолютно всех аспектов проблемы и возможных исключений из правил;

• Клинические рекомендации не могут гарантировать определенный результат, и при этом они не устанавливают стандарты ведения больных;

• Клинические рекомендации не предназначены для лечения конкретного пациента. Решения о ведении больного должны основываться на независимом обследовании каждого пациента с учетом индивидуальных обстоятельств.

• Для выражения качества определенных рекомендаций использованы термины «рекомендовано» для тезисов, выработанных на основании подавляющего большинства мнения экспертов (помечается как 1), и «предлагается» для рекомендаций, которые не сопровождаются подавляющей поддержкой экспертов (помечается как 2). По критериям доказательной медицины обозначение α ООО использовано при низком уровне доказательности рекомендации, α α ОО — при среднем, и α α α О — при высоком, α α α α — при абсолютном.

1.0. Определение, этиология и патофизиология гиперкортицизма

Гиперкортицизм (в ин. лит-ре: синдром Кушинга) клинический синдром, который отражает длительное воздействие повышенного количества глюкокортикоидов на ткани (Табл 1). Ятрогенный синдром Кушинга (длительное назначение кортикостероидов) статистически

гораздо более частая причина гиперкортицизма, чем эндогенная гиперпродукция глюкокортикоидов. По результатам европейских популяционных исследований заболеваемость эндогенным гиперкортицизмом составляет два-три случая на 1 миллион жителей ежегодно (4, 5). Повышенный уровень кортизола может быть вызван как высокими показателями АКТГ (гипофизарного или производимого эктопированной опухолью), так и независимой надпочечниковой гиперсекрецией кортизола.

Клиническая картина гиперкортицизма достаточно яркая, тем не менее, спектр симптомов при клинической манифестации разнообразен, в начальных стадиях болезни возможны диагностические заблуждения. Часть симптомов гиперкортицизма уникальны, можно выделить наиболее специфичные: красно-фиолетовые кожные стрии, плетора, мышечная слабость, кожные кровоизлияния без очевидной травмы, необъяснимый обычными причинами остеопороз (6, 7, 8). Часть симптомов гиперкортицизма имеет высокую распространенность в популяции: ожирение, депрессия, диабет, гипертония, менструальные расстройства. В связи с этим за счет неспецифичности симптомов гиперкортицизма могут возникнуть диагностические затруднения (табл. 1). Целесообразно рассмотрение гиперкортицизма, как возможной причины этих симптомов, т.к. отсутствие в спектре дифференциального диагноза синдрома Кушинга приводит к поздней диагностике этого тяжелого заболевания.

Необходимо учитывать, что клинические и лабораторные проявления гиперкортицизма возможны при отсутствии истинного синдрома Кушинга, как следствие повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) как физиологической реакции при определенных патологических состояниях (табл. 2): психиатрические состояния (депрессия, панические расстройства, обсессивно-компульсивный синдром), некомпенсированный диабет, алкоголизм. В этих наблюдениях может отмечаться умеренно-выраженный гиперкортицизм и результаты первичных диагностических тестов (ДПТ-1, ДПТ-2, СКМ) оказываются ложноположительными и не всегда позволяют отвергнуть синдром Кушинга (9). При ожирении концентрация кортизола сыворотки обычно нормальная или незначительно снижена, при выраженном ожирении возможно увеличение СКМ. Это объясняют стимулирующей подкорковыми структурами секреции КРГ с последующей активацией ГГНС (10). Механизм обратной отрицательной связи частично контролирует синтез КРГ и АКТГ, тем не менее, возможно 4-х-кратное превышение СКМ.

Таблица 1. Клинические симптомы гиперкортицизма (как эндогенного, так и при перекрестных состояниях) ^a

Симптомы	Физикальные признаки	Перекрестные состояния
Наиболее специфичные симптомы эндогенного гиперкортицизма (невысокая чувствительность)		
	Легкая травматизация кожи кожных сосудов	
	Лицевое полнокровие (плетора)	
	Проксимальная миопатия (мышечная слабость проксимальных мышц)	
	Стрии (особенно краснофиолетового цвета шириной >1 см)	
	У детей сочетание увеличения веса со снижением скорости роста	
Менее специфичные симптомы гиперкортицизма, более распространенные в общей популяции		
Депрессия	Отложения жира на верхней части спины и шее («матронический горб»)	Артериальная гипертензия ^б
Утомляемость	Полное лицо	Инциденталомы надпочечника
Увеличение веса	Ожирение	Остеопороз позвоночника ^б
Боль в спине	Надключичные жировые отложения	Синдром поликистозных яичников
Изменение аппетита	Истончение кожи ^б	Сах. диабет 2 типа ^б
Снижение концентрации	Периферические отеки	Гипокалиемия
Снижение либидо	Угревая сыпь	Нефролитиаз
Расстройства памяти (особенно оперативной)	Гирсутизм и облысение у женщин	Редкие инфекции
Бессонница	Плохая заживляемость ран	
Раздражительность		
Менструальные расстройства		
Медленный рост у детей	Ненормальная вирилизация гениталий у детей	
	Маленький рост у детей	
	Преждевременное или замедленное половое развитие у детей	

^a Симптомы перечислены в случайной последовательности

^б Эндогенный гиперкортицизм более вероятен при появлении симптома в более раннем возрасте.

Таблица 2. Состояния, при которых выявляется гиперкортизолемиа при отсутствии эндогенного гиперкортицизма ^a

<p>I. Состояния, при которых могут выявляться физикальные симптомы гиперкортицизма</p> <ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Депрессия или психические расстройства • Алкогольная зависимость • Резистентность к глюкокортикоидам • Морбидное ожирение • Некомпенсированный сахарный диабет 	<p>II. Состояния, при которых редко выявляются физикальные симптомы гиперкортицизма</p> <ul style="list-style-type: none"> • Физическая травма (госпитализация, хирургическое вмешательство, болевой синдром) • Недоедание, нейрогенная анорексия • Постоянные интенсивные нагрузки • Аменорея гипоталамического генеза • Избыток кортизол-связывающего белка (в сыворотке кортизол высокий, в моче нормальный)
--	---

^a Необходимо принимать во внимание, что синдром Кушинга маловероятен в этих состояниях, но иногда может встречаться. При серьезных клинических основаниях, пациент должен подвергнуться тестированию в отношении эндогенного гиперкортицизма, наиболее актуально при состояниях, перечисленных в I группе.

2.0. Заболеваемость и смертность от синдрома Кушинга: рациональный диагноз и лечение

Самые ранние сообщения о смертности при синдроме Кушинга были рассчитаны в отношении больных с тяжелой формой болезни, таким образом, показатели характеризовали только одну часть клинического спектра. Медиана выживаемости составляла 4,6 лет, в исследовании 1952 года 5-летняя выживаемость составила 50%.

Наибольший удельный вес в смертности составляли сосудистые (инфаркт миокарда, ОНМК) и инфекционные осложнения (11, 12). В настоящее время, при оценке современных видов лечения (после нормализации кортизола) стандартизированный показатель смертности (СПС) – был аналогичен в стандартизированной по возрасту группе общей популяции за период от 1 до 20 лет наблюдения (13). Для оценки долгосрочного СПС необходимы дальнейшие исследования, так как в течение 5 лет после оперативного лечения сохраняются повышенные маркеры сердечно-сосудистого риска (14). У пациентов с умеренным персистирующим, несмотря на проводимое лечение, гиперкортицизмом СПС увеличен от 3,8 до 5,0 раз по сравнению с общей популяцией (4, 5). Эти данные сопоставимы с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с синдромом ятрогенного Кушинга (15).

Не всегда успешное лечение гиперкортицизма полностью нивелирует симптомы синдрома Кушинга. Например, могут не регрессировать в полном объеме и не у всех больных изменения минеральной костной плотности и мнестические расстройства (16, 17). Как правило, после хирургического вмешательства качество жизни улучшается, тем не менее у детей до 15 лет остается достаточно невысоким (18). Риск инфекционных осложнений меньше у пациентов с мягким течением гиперкортицизма в сравнении с тяжелой формой болезни, что является дополнительным обоснованием необходимости лечения (19).

В настоящий момент немногочисленны и противоречивы данные о сравнительной оценке эффективности хирургического и медикаментозного лечения пациентов с опухолями надпочечника и умеренным (субклиническим) гиперкортицизмом (20, 21, 22, 23).

В отношении больных с излеченным в детском возрасте эндогенным гиперкортицизмом (как гипофизарного, так и надпочечникового генеза) контролируемых исследований по фактору послеоперационной коррекции роста и веса нет (24, 25). По некоторым сообщениям, окончательный рост у пациентов с синдромом эндогенного Кушинга ниже прогнозируемого (26), но в более современных работах докладывается о достижении целевого роста (в пределах предсказанного «родительского диапазона») (24).

Лечение пациентов с синдромом Кушинга как тяжелого течения, так и средней тяжести достоверно уменьшает показатели заболеваемости и смертности. В связи с очевидной тенденцией к прогрессированию болезни при тяжелой форме гиперкортицизма результаты лечения хуже, поэтому ранняя диагностика синдрома Кушинга уменьшает риск резидуальных симптомов после

проведения лечения. Тем не менее, корректные исследования по этому вопросу отсутствуют.

3.0. Диагностика гиперкортицизма

3. Показания к диагностике гиперкортицизма

3.1. До начала гормонального обследования, для исключения ятрогенного гиперкортицизма необходимо изучение получаемой пациентом медикаментозной терапии. (1|)

Тяжесть проявлений ятрогенного гиперкортицизма зависит от дозы, путей введения и продолжительности назначения препарата, перекрестных взаимодействий с другими препаратами (27). Перед осуществлением любого биохимического тестирования должен быть подробно изучен анамнез в отношении текущего или недавнего использования глюкокортикоидов независимо от способа применения (перорального, ректального, ингаляционного, инъекционного, местного) (28). В частности, часто не учитывают кожные крема (включающие отбеливающие агенты), травяные лекарства, "тоники", внутрисуставные и невральные инъекции. Мегестрол (медроксипрогестерона ацетат) является синтетическим производным прогестерона, у которого выражена глюкокортикоидная активность, и в высоких дозах препарат может вызвать синдром ятрогенного Кушинга (29). Рекомендация имеет высокую степень доказательности, несоблюдение ее приводит к неоправданным исследованиям, ложным выводам, отсутствию прагматического эффекта.

3.2. Диагностика гиперкортицизма рекомендована в следующих группах:

- Пациенты с необычными для их возраста симптомами (например, остеопороз, артериальная гипертензия) (Таб. 1) (1| 00);
- Пациенты с клиническими проявлениями, характерными для гиперкортицизма (Таб. 1) (1| 00);
- Дети с отставанием в росте и увеличением веса (1| 000);
- Пациенты с надпочечниковыми инциденталомами (1| 000).

Синдром эндогенного гиперкортицизма наиболее вероятен при наличии большого количества характерных симптомов, особенно при таких, как миопатия, центрипетальный тип ожирения, багровые широкие стрии, легкая травматизация истонченной кожи (6, 8). Тем не менее, спектр клинических проявлений при клинической манифестации гиперкортицизма достаточно широк. Поскольку синдром Кушинга имеет тенденцию к прогрессированию, появление новых признаков увеличивает вероятность такого диагноза. Серьезной помощью клиницисту в оценке внешних изменений являются старые фотографии пациента.

У детей сочетание уменьшенного роста и повышенного веса является высокочувствительным симптомом гиперкортицизма. Хотя на большом количестве детей вероятность синдрома Кушинга не оценивалась, клинический опыт показывает, что специфичность этого

клинического симптома также очень высока (30). В связи с этим, у детей с ожирением, но без задержки роста обследование на предмет гиперкортицизма не рекомендовано.

Пациенты с инциденталомой надпочечника (-ков) редко имеют развернутую клиническую картину гиперкортицизма, однако биохимические признаки гиперкортицизма отмечаются примерно у 10% больных. Bulow и др. (31) сообщает о 2%-ой распространенности синдрома Кушинга при инциденталоме надпочечников, Libe и др. (32) о 18%, Terzolo и др. (21) - 5-20%, результаты варьируются в зависимости от характера и критериев диагностических тестов.

3.3. Для пациентов, не входящих в состав вышеперечисленных групп, скрининг гиперкортицизма не рекомендуется. (1 | 000).

Скрининг синдрома Кушинга в группах с повышенным риском по этому заболеванию выявил неожиданно высокий уровень субклинического гиперкортицизма по сравнению с общей популяцией. Диагностика гиперкортицизма рекомендована в этих группах, несмотря на малочисленные и противоречивые данные по распространенности синдрома при этих состояниях.

В одном из исследований синдром Кушинга был подтвержден хирургическим путем в 2 - 3,3% наблюдений у больных с труднокорректируемым диабетом. У большинства этих пациентов были односторонние надпочечниковые аденомы (33). Еще в одной работе у 1 из 99 пациентов с недавно диагностированным диабетом была удалена кортикостерома (34). При обследовании 86 больных с ожирением и клиническими проявлениями диабета, артериальной гипертензии и поликистозом яичников у 5.8% выявлен эндогенный гиперкортицизм (35).

Скрининговые исследования пациентов с гипертензией выявляют 0.5-1% распространенность синдрома Кушинга у этой категории больных (36, 37). Субклинический гиперкортицизм выявлен у 10.8% пожилых пациентов с остеопорозом и переломами позвоночника (38).

Малочисленные исследования об отдаленных результатах хирургического лечения субклинического гиперкортицизма: улучшение течения диабета и гипертензии не отмечено ни в одном исследовании (20, 21, 22, 23).

Пациенты с наследственными поражениями, которые имеют повышенный риск синдрома Кушинга (например, комплекс Карни, синдром МЭН 1 типа) должны быть обязательно обследованы на предмет гиперкортицизма.

Из-за редкости синдрома Кушинга и ограниченности скрининговых тестов с одной стороны, из-за высокой распространенности диабета, ожирения, депрессии и т.д. — с другой — риск ложно-положительных результатов остается высоким. Число ложно-положительных результатов с неизбежными финансовыми затратами может быть снижено, если диагностика заболевания ограничена группой больных с повышенной предгестовой вероятностью наличия гиперкортицизма. Последующая диагностика и лечебные мероприятия наносят вред больному, отвлекая от лечения основного заболевания.

Выдвинутая диагностическая стратегия имеет

высокую ценность в уменьшении количества ложноположительных результатов в отношении больных с очень мягким течением заболевания, преимущества лечения которых бездоказательны. В противовес этому, при клинической симптоматике, соответствующей высокой вероятности заболевания, чувствительность тестов должна быть достаточно высока, чтобы не пропустить синдром Кушинга. Предложенный алгоритм соответствует использованию более удобных и менее дорогих тестов.

ПЕРВИЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

В этих пунктах рекомендаций обсуждается стратегия диагностики, доказательность в использовании именно этих и комментарии к использованию и интерпретации каждого теста для выявления пациентов с синдромом Кушинга.

3.4. В качестве первичного исследования рекомендовано использование одного из тестов, индивидуально удобных для конкретного пациента (рис.1). (1 | 000):

- свободный кортизол суточной мочи (СКМ, два измерения);
- ночной слюнный кортизол (два измерения);
- дексаметазоновый (1 мг) подавляющий ночной тест (ДПТ-1);
- дексаметазоновый (2 мг) подавляющий 48-часовой тест (ДПТ-2).

Первичное тестирование синдрома Кушинга могут выполнять врачи не эндокринологической специализации. Цель первичной диагностики состоит в том, чтобы выбрать тест с высокой чувствительностью; к сожалению, ни у одного из предлагаемых тестов нет оптимально высокой специфичности, поэтому возможны ложноположительные результаты. У всех четырех рекомендуемых тестов есть приемлемая диагностическая точность в предлагаемых пределах диагностических значений (cut-off points) (2, 30). Если результаты первичного тестирования не входят в диапазон диагностических значений для гиперкортицизма (кроме ситуаций, когда есть причины подозревать ложноотрицательный результат — комментарий ниже), вероятность синдрома Кушинга ничтожно мала. Таким образом, дальнейшая диагностика не показана; рекомендация о повторном посещении врача гарантирует, что развитие симптомов гиперкортицизма не будет пропущено.

Для ускорения диагностики у больных с высокой предгестовой вероятностью синдрома Кушинга разумно выполнение двух тестов одновременно.

3.5. Комментарии ко всем тестам

Измерения кортизола (моча, сыворотка, или слюна) является конечным результатом любого из рекомендуемых тестов. Результаты однократного определения кортизола могут отличаться, в связи с чем, приветствуется повторное определение кортизола (39). Точность предлагаемых тестов переменна в достаточно широких пределах. Например, амплитуда колебания концентрации кортизола

в слюне и плазме близки к функциональному пределу методики. Диагностические тесты должны быть выбраны на основе их диагностической точности в низком диапазоне.

Амплитуда колебаний нормальных значений кортизола существенно изменяется в зависимости от используемого метода, таким образом, выбор метода важен для интерпретации конкретных результатов. Иммунологические методы, такие как RIA и ELISA могут отличаться перекрестной реактивностью с метаболитами кортизола и синтетическими глюкокортикоидами. Напротив, такие исследования, как высокоточная жидкостная хроматография (ВЖХГ) и тандемная масс-спектрометрия (ТМСМ), базируемые на структуральном анализе, не обладают этим недостатком и используются все чаще. Тем не менее, существуют лекарственные средства (карбмазепин и фенофибрат) с которыми связаны ложноположительные результаты при использовании этих хроматографических методов (таб. 3) (40, 41). Верхние границы нормы при определении с помощью ВЖХГ или ТМСМ намного ниже, чем при радиоиммунных методах. Например, уровень кортизола суточной мочи при ВЖХГ на 40% меньше, чем при измерении РИА (42, 43). Эстрогены увеличивают уровень кортизол-связывающего белка (КСБ). Поэтому у 50% женщин, принимающих противозачаточные средства отмечены ложноположительные результаты ночного ДПТ-1 (44). В связи с этим за 6 недель перед повторным тестом все эстрогенсодержащие средства должны быть отменены (45). Напротив, снижение уровня КСБ и альбумина у тяжелобольных и пациентов с ХПН приводит к уменьшению уровня кортизола сыворотки (39, 46).

Поскольку уровень эндогенного гиперкортицизма достаточно variabelен, рекомендуется по крайней мере два измерения суточной мочи или кортизола слюны. Предлагаемая стратегия является достаточно надежной при последовательном получении как нормальных, так и повышенных уровней кортизола.

Общие комментарии к тестам с использованием дексаметазона

Различие во всасывании и метаболизме дексаметазона может влиять на результат и ночного ДПТ-1 и 2-дневного ДПТ-2. Некоторые лекарства (фенитоин, фенобарбитал, карбмазепин, рифампицин) и алкоголь ускоряют печеночный клиренс дексаметазона, посредством активации CYP 3A4, таким образом, уменьшая плазменные концентрации дексаметазона (таб. 3) (47). Наоборот, клиренс дексаметазона снижен при печеночной и почечной недостаточности.

С целью исключения как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов ДПТ, некоторые эксперты предлагают одновременное измерение кортизола и дексаметазона при проведении этих тестов. Адекватными концентрациями дексаметазона в плазме считают не менее 5.6 нмоль/л (0.22 мг/дл) (48). Однако, методика исследования дексаметазона сыворотки редко применяется вне США и ее стоимость достаточно высока. Как указано выше, у 50 % женщин, принимающих противозачаточные средства отмечены ложноположительные результаты ночного ДПТ-1 (44) из-

за повышенного уровня КСБ (44).

Комментарий к определению СКМ

Появление в диагностическом арсенале СКМ было значительным шагом вперед по сравнению с определением 17-гидроксикортикостероидов (17-ОН-КС), который отражал как уровень кортизола мочи, так и его метаболитов. В связи с тем, что определение 17-ОН-КС имеет большое число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, в настоящее время метод используется редко.

С 70-ых годов прошлого века для диагностики гиперкортицизма используется СКМ (49, 50). СКМ избирательно отражает уровень синтеза кортизола за 24-часовой период. Определяется свободная фракция кортизола, который не связан с КСБ. В этом состоит отличие метода от исследования кортизола сыворотки, которое определяет и свободную фракцию и связанную с КСБ. СКМ не зависит от лекарственных взаимодействий и иных условий, оказывающих влияние на уровень КСБ. У женщин, принимающих эстрогены, отмечается более высокий уровень кортизола сыворотки из-за повышенного уровня КСБ, но на уровне СКМ это не сказывается. Поскольку количество свободного кортизола при синдроме эндогенного Кушинга выше, это отражается в виде повышенного СКМ.

Как и при любом другом тесте, чувствительность и специфичность СКМ зависит от уровня диагностических значений (cut-off). Если в качестве диагностической точки используется верхняя граница нормы для взрослых, то диагностическая точность метода в отношении эндогенного гиперкортицизма высокая (2, 51). Чувствительность для синдрома Кушинга у детей ~89 % (30).

Для достижения высокой чувствительности СКМ в качестве диагностической точки рекомендуется использовать верхнюю границу нормальных значений, снижает специфичность СКМ повышение уровня креатинина и перегрузка жидкостью. Для детей могут использоваться взрослые диапазоны нормальных значений, потому что большинство детей имеет взрослый вес (то есть >45 кг).

Ложно-положительные результаты СКМ возможны при нескольких условиях. Повышенное потребление жидкости (>5л/сутки) значительно повышает СКМ (52). Любое физиологическое или патологическое состояние, которое увеличивает продукцию кортизола, увеличивает уровень СКМ (таб. 2). Полученный в этой ситуации нормальный результат СКМ можно считать более надежным, чем повышенный.

Ложно-отрицательные результаты сбора СКМ в диапазоне нормальных значений возможны при снижении почечной фильтрации при ХПН, при уменьшении клиренса креатинина меньше чем 60 мл/минуту, амплитуда снижения кортизола в СКМ коррелирует с тяжестью ХПН (53). Уровень СКМ может быть нормальным при синдроме циклического Кушинга, когда сбор мочи производится в фазу ремиссии. Нормальный уровень СКМ отмечается у некоторых пациентов с мягким течением гиперкортицизма, в этих наблюдениях более целесообразным является тест с определением ночного кортизола слюны (54).

Методика сбора СКМ. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости полноценного 24-часового сбора мочи. Первую порцию утренней мочи сливают, сбор начинается с пустого мочевого пузыря. Все последующие порции в течение дня и ночи собираются и сохраняются в охлажденном виде (но не замороженном), включая первую утреннюю порцию мочи на второй день. В день сбора мочи пациенты не должны потреблять большого количества жидкости и любых форм кортикостероид-содержащих препаратов (в т.ч. и для наружного применения). Поскольку уровень СКМ у пациентов с синдромом Кушинга достаточно вариабелен, необходим, как минимум, двукратный забор мочи. Данная рекомендация особенно актуальна для детей (в этой группе отмечается низкая воспроизводимость метода).

Комментарий для определения ночного кортизола слюны

У здоровых людей с обычным циклом сна и отдыха, уровень кортизола сыворотки начинает повышаться в 3–4 часа, достигает пика в 7–9 часов утра, и затем снижается в остальную часть дня до очень низкого уровня, минимален к началу сна и в полночь (55). Потеря циркадного ритма с отсутствием ночной наименьшей точки кортизола — наиболее стабильное биохимическое отклонение при синдроме Кушинга (56, 57). Эта физиологическая особенность является основанием для определения плазменного или уровня кортизола слюны в полночь.

Биологически активный свободный кортизол в крови находится в равновесии с кортизолом в слюне, и концентрация последнего не зависит от количества производимой слюны. Кроме того, увеличение кортизола крови приводит к однонаправленному изменению в слюне в течение нескольких минут (58). Для измерения кортизола слюны используются различные методы с различными диапазонами референсных значений, что отражается на различии в чувствительности и специфичности (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Наиболее позитивно зарекомендовал себя метод определения ELISA (используется в США), и ТМСМ (28). При использовании этих методов у здоровых лиц уровень кортизола во время сна, или между 23 и 24 часами меньше чем 145 нг/дл (4 нмоль/л). Большое число исследований в разных странах показали высокую диагностическую ценность определения уровня ночного кортизола слюны для диагностики синдрома Кушинга: чувствительность - 92-100 %, специфичность 93-100 % (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Для взрослых точность этого теста аналогична СКМ (2). Тест неинвазивен, легко выполним. Сообщено о высокой чувствительности (100%) и специфичности (95.2%) теста ночного кортизола слюны при дифференцировании у детей синдрома Кушинга и банального ожирения (68).

До конца не установлено влияние пола, возраста, и сопутствующих заболеваний на ночную концентрацию кортизола слюны. Важно отметить, что циркадный ритм нарушен при депрессии и суточном графике работы (69, 70) и может быть получен ложноположительный результат (71). Liu и др. (72) сообщил о ложно-положительных результатах (по крайней мере, однократно выявлено повышение ночного кортизола слюны) у 20% мужчин старше 60, и у 40% больных с диабетом и гипертензией. Vaid и др. (28) при использовании верхней границы нормы в качестве диагностической точки — отмечает

специфичность 85% для метода ночного кортизола слюны, определенного RIA, и 92 % при использовании тандемной масс-спектрометрии.

Большинство клиницистов, использующих ночной слюнный тест рекомендуют пациентам собирать образцы слюны дважды (в разные дни) между 23 и 24 часами. Слюна собирается или в пробирку или при пережевывании хлопчатобумажного платка в течение 1-2 минут. Образец слюны может храниться при комнатной температуре или в холодильнике в течение нескольких недель и может быть отправлен по почте в лабораторию. Отмечается достаточная корреляция уровней кортизола сыворотки и слюны у здоровых (73, 74). Были более высокие концентрации кортизола слюны получены при пассивном сборе слюны в пробирку, чем при жевании салфетки, но в последнем случае результаты лучше соответствовали уровню кортизола плазмы (74).

Необходимо учесть ряд факторов при интерпретации слюнного теста. Слюнные железы вырабатывают 11 - гидроксистероиддегидрогеназу 2 типа (11b-HSD-2), которая преобразовывает биологически активный кортизол в неактивный кортизон (75). Теоретически возможно, что у людей, потребляющих солодку или жующих табак (которые содержат 11b-HSD2), может быть ложноположительное повышение ночного слюнного кортизола. У курящих пациентов ночной уровень кортизола слюны, выше чем у некурящих (76). В связи этим рекомендовано в день анализа воздержаться от курения. Возможно прямое попадание в слюну стероид-содержащих лосьонов или гелей для полости рта. Для пациентов с ненормированным сном (например, при суточном графике работы) выбор времени сбора слюны должен соответствовать середине сна. Похожий феномен развивается при резкой смене часовых поясов. Наконец, предшествующий сбору слюны стресс физиологически может увеличить слюнный кортизол (64).

Теоретически, попадание крови может увеличить уровень кортизола слюны.

Комментарии к ДПТ-1

У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением АКТГ и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит (78).

Ночной тест достаточно прост и выполним в амбулаторных условиях. 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 часами, кортизол измеряется в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 часами. Более высокие дозы (1.5 или 2 мг) значительно не улучшают точность теста (49).

Для РИА диагностическими точками считают подавление кортизола сыворотки от 3.6 до 7.2 мг/дл (100–200 нмоль/л) (79). Наиболее широко используемое диагностическое значение менее 5 мг/дл (<140 нмоль/л) (7, 80). Однако, при таком уровне cut-off у части пациентов с болезнью Иценко-Кушинга отмечается подавление кортизола в ответ на прием 1 мг дексаметазона, ложноотрицательный ответ возможен у 15% таких пациентов (81, 82). Поэтому, чтобы увеличить

чувствительность, диагностическая точка для подавления кортизола сыворотки была снижена до менее, чем 1.8 мг\дл (50 нмоль\л), при этом отмечено повышение чувствительности больше чем 95% (83). При использовании cut-off 1.8 мг\дл специфичность составляет 80%; специфичность увеличивается при диагностическом 5 мг\дл (140 нмоль\л) (7). Так как на этапе первичной диагностики необходимо использование теста с высокой чувствительностью - рекомендовано использование более строгого диагностического порога в 1.8 мг\дл.

В исследованиях с низкой распространенностью синдрома Кушинга среди взрослых, продемонстрирована такая же эффективность ДПТ-1 при первичной диагностике, как и у других тестов (2). Хотя ДПТ-1 используется как скрининг-тест у детей, достоверных данных относительно его точности и интерпретации в этой выборке нет.

Комментарии к ДПТ-2

В связи более высокой специфичностью по сравнению с ДПТ-1 некоторые эндокринологи предпочитают использовать тест с приемом 2 мг дексаметазона в день в течение 48 часов (всего 4 мг). Возможно амбулаторное применение метода, если пациент получил адекватные письменные инструкции. При состояниях, описанных выше, которые приводят к активации ГГНС и функциональному (без признаков автономной секреции) гиперкортицизму (депрессия, тревога, мания, морбидное ожирение, алкоголизм, диабет), в качестве первичного теста применение ДПТ-2 предпочтительнее СКМ. Для уменьшения числа ложноположительных результатов рекомендовано в течение, как минимум, 2 недель воздерживаться от алкоголя (84). Описанный Liddle (85) в 1960 тест в качестве индикатора подавления кортизола при ДПТ-2 использовал уровень 17-ГКС мочи. Однако, при использовании СКМ и 17-ГКС чувствительность и специфичность метода снижается до 70-80%. Использование нижней границы уровня кортизола сыворотки является более простым и диагностичным показателем (78).

При использовании критерия подавления менее 50 нмоль\л (1.8 мг\дл), чувствительность ДПТ-2 для взрослых больше 95% (86). При указанном уровне cut-off чувствительность для синдрома Кушинга у 36 педиатрических пациентов составила 94% (87). В другом исследовании при понижении порога кортизола [38 нмоль\л (1.4 мг\дл)] чувствительность составила 90% (9). В последующих исследованиях отмечена невысокая диагностическая точность ДПТ-2 (7, 88, 89, 90). Так, у 92 здоровых лиц в отношении синдрома Кушинга специфичность ДПТ-2 составила 70% (95%-ый доверительный интервал 69-87%). Таким образом, ДПТ-2 имеет несколько меньшую диагностическую точность чем другие тесты первичной диагностики синдрома гиперкортицизма (2).

Пояснения для ДПТ-2

В дополнение к общим замечаниям по тестам первичной диагностики с использованием дексаметазона, необходимы дополнительные методические комментарии для ДПТ-2. Дексаметазон назначается в дозе 0.5 мг, первый

прием в 9.00 на первый день с последующим приемом через каждые 6 часов в течение 48 часов, т.е. в 9.00, 15.00, 21.00, и 03.00 часа. Кортизол сыворотки определяется в 9.00, через 6 часов после получения последней дозы дексаметазона. Yanovski и др. (9) предложили изменить протокол: назначение в течение 48 часов 0,5 мг дексаметазона через 6-часовые интервалы, начало приема в 12.00 часов, забор крови на кортизол производят в 8.00, через 2 часа после приема последней дозы (а не через 6 часов, как в обычном протоколе). Для детей весом больше 40 кг, используется вышеописанный взрослый протокол и порог для нормального подавления [используется значение <50 нмоль\л (1.8 мг\дл)]. Для пациентов, весящих меньше 40 кг, доза приема дексаметазона из расчета 30 мг/кг в день (разделить на 4 приема) (8).

3.5. Для диагностики гиперкортицизма НЕ рекомендуется использование следующих тестов (1 | 000):

- случайные точки кортизола или АКТГ плазмы;
- 17-кетостироиды мочи;
- инсулинотолерантный тест;
- тест с лоперамидом;
- тесты, разработанные, для дифференциальной диагностики причин гиперкортицизма (методы топической диагностики (УЗИ, КТ, МРТ), большая дексаметазоновая проба (ДПТ-8)).

Диагностическая точность различных методов, применявшихся ранее для диагностики синдрома Кушинга (17-кетостероиды мочи, случайные точки кортизола, тест инсулинотолерантности) слишком невысока для использования при первичном тестировании (49). У других тестов, таких как тест с лоперамидом, недостаточно данных для оценки их диагностической точности. Перечисленные тесты используются для дифференциального диагноза причин гиперкортицизма в комплексе с топическими данными о гипофизе, надпочечниках, эктопированных опухолях, с определением АКТГ, стимулирующим тестом с КРГ, ДПТ-8. Однако эти тесты могут неправильно трактоваться у здоровых людей и при функциональном гиперкортицизме, поэтому не используются для первичной постановки диагноза (78).

3.6. Наблюдение эндокринолога и повторное обследование для подтверждения или исключения гиперкортицизма рекомендуется при получении нормальных результатов первичных тестов для пациентов с высокой вероятностью гиперкортицизма (например, с клиническими проявлениями гиперкортицизма в сочетании с инциденталомой надпочечника, или при циклическом гиперкортицизме) (1 | 000).

3.7. У пациентов с низким риском гиперкортицизма и нормальными результатами тестов при появлении симптомов гиперкортицизма и их прогрессировании предлагается повторное обследование через 6 месяцев (2 | 000)

Рекомендация о повторном обследовании больных прогрессирующим гиперкортицизмом с первоначально нормальными лабораторными результатами, констатирует высокую вероятность повторных положительных тестов при очевидных клинических признаках. Аналогично, при подозрении на циклический Кушинг, вероятность ложноотрицательного результата в латентную фазу заболевания диктует

необходимость динамического лабораторного обследования (93).

3.8. При результате теста, не позволяющем исключить гиперкортицизм, рекомендовано эндокринологическое обследование для подтверждения или исключения диагноза (1 | 000).

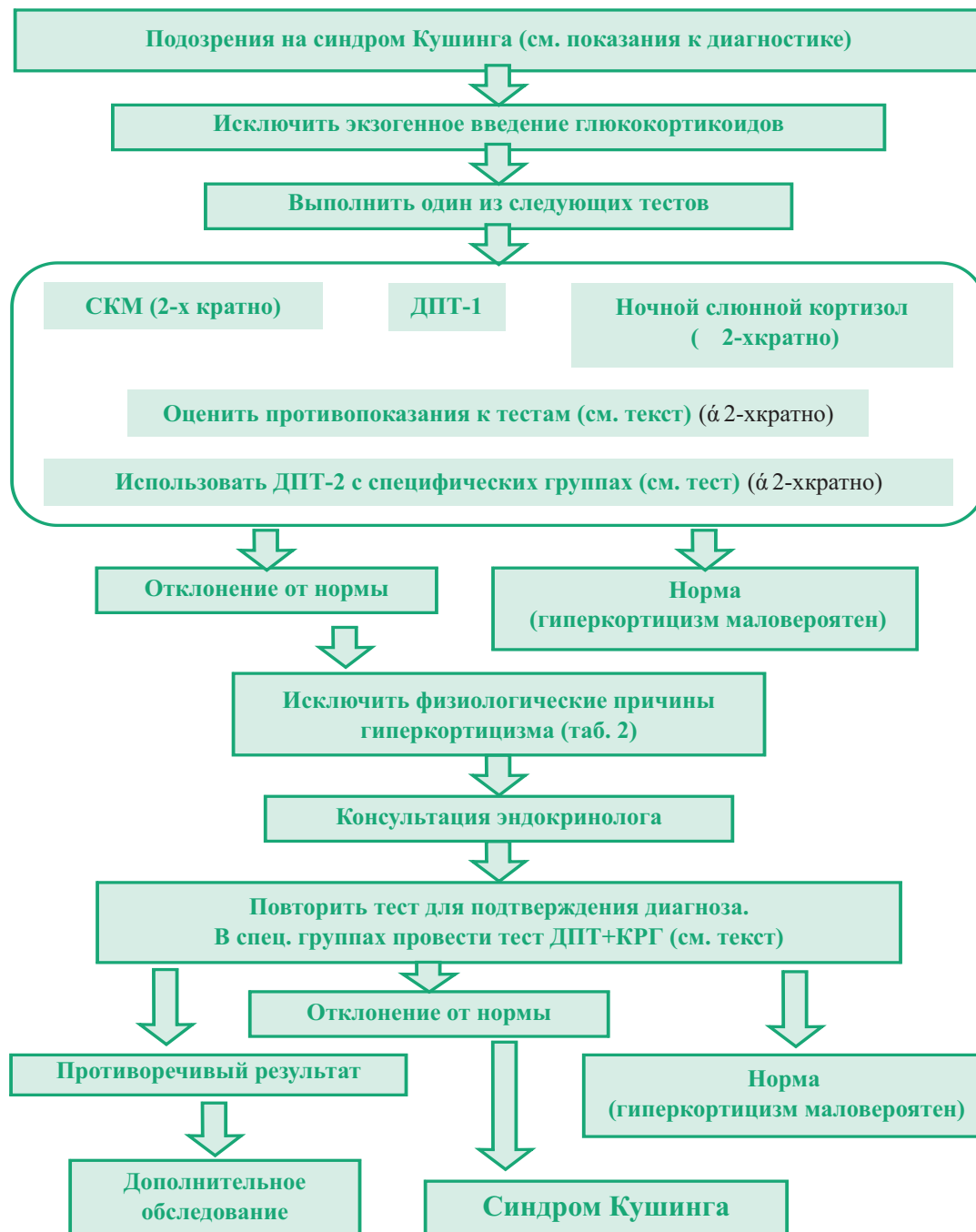


Рисунок 1. Алгоритм обследования при подозрении синдрома Кушинга. Диагностические критерии, синдрома Кушинга для СКМ больше верхней границы нормы, на ДПТ-1 - кортизол сыворотки, больше 1.8 мг/дл (50 нмоль/л), и ночной слюнной кортизол больше 145 нг/дл (4 нмоль/л).

Последующее углубленное тестирование и интерпретация синдрома Кушинга требует подтверждения и дифференциального диагноза причины гиперкортицизма, возможно — хирургического лечения или ответственного заверения пациента об отсутствии у больного заболевания. В связи с этим, направление пациентов для углубленной диагностики в специализированные центры связано с лучшими диагностическими и лечебными результатами.

Рекомендация о дополнительном тестировании при противоречивых результатах связана с одной стороны с возможностью мягкого течения эндогенного гиперкортицизма или циклического синдрома Кушинга, с другой — с тем, что у некоторых больных без синдрома Кушинга могут быть изменения, при которых потребуются исключение гиперкортицизма. Дифференциальный диагноз между этими группами является сложным, единой корректной диагностической стратегии на этот счет нет. Валидность полученных результатов должна быть оценена индивидуально для каждого конкретного теста. Например, повышенный кортизол при СКМ должен быть проверен повторно, если объем порции суточной мочи и креатинин предполагают ложноположительный результат. Состояния, которые могут обуславливать умеренную гиперкортизолемию (таб. 2), требуют повторного тестирования и подтверждения. Отсроченное повторное тестирование может позволить выявить изменения при прогрессии клинических и биохимических проявлений. Пациент должен быть заверен, что при умеренной гиперкортизолемии такая тактика представляет минимальную угрозу.

УГЛУБЛЕННАЯ ДИАГНОСТИКА

3.9. При подозрении на гиперкортицизм по результатам первичного тестирования - для подтверждения диагноза рекомендовано выполнение еще одного, метода исследования (отличного от первого, из списка рекомендованных тестов - рис. 1) (1 | 000).

При повышении уровня кортизола по результатам первичных тестов должна быть рассмотрена вероятность ложноположительного результата. И, напротив, в случаях, в которых есть высокая вероятность синдрома Кушинга, необходимо использование дополнительного альтернативного теста.

3.9.1. В некоторых ситуациях предлагается дополнительное определение ночного кортизола или тест с кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ) (рис.1) (1 | 000).

Диагностическая ценность объединенного теста ДПТ-2+КРГ

Для увеличения чувствительности ДПТ-2, предлагается объединенный тест ДПТ-2+стимуляция КРГ. В теории дексаметазон подавляет уровень кортизола сыворотки у здоровых лиц, подавление может отмечаться у небольшого числа пациентов с мягким течением гиперкортицизма, но при выполнении стимуляции КРГ у больных с синдромом Кушинга отмечается увеличением АКТГ и кортизола. Структура теста соответствует

методике ДПТ-2, КРГ вводится внутривенно из расчета (1 мг\кг) через 2 часа после получения последней дозы дексаметазона в рамках ДПТ-2. Кортизол измеряется через 15 минут после инъекции КРГ.

Первые результаты объединенного теста были достаточно обнадеживающими (92, 94). У 8 из 59 пациентов с доказанной болезнью Кушинга и подавлением кортизола на ДПТ-2 менее 1.4 мг\дл (<38 нмоль\лг; чувствительность 86 %), отмечен положительный результат после назначения КРГ.

Последующие сообщения показали более низкую диагностическую точность объединенного теста (7, 88, 89, 90). При обследовании 92 пациентов без синдрома Кушинга специфичность ДПТ-2 составила 70 % (95%-ый доверительный интервал - 69-87%), для объединенного теста ДПТ-2+КРГ - 60% (95%-ый доверительный интервал - 59-79%). У 59 пациентов с гиперкортицизмом чувствительность ДПТ-2 составляла 96% в сравнении с 98% для объединенного теста.

Причины различий в ответе на изолированный и объединенный тест не ясны. При любом варианте дексаметазоновых тестов возможны как ложноположительные, так и ложно-отрицательные результаты в условиях, когда существует влияние на метаболизм дексаметазона или лабораторную методику.

Примечания для объединенного теста ДПТ-2+КРГ

Объединенный тест наиболее целесообразен у больных с сомнительными результатами СКМ. Для того, чтобы исключить ложноположительный результат, во время введения КРГ должен быть измерен уровень дексаметазона, определение кортизола сыворотки должно быть высокоточным при низком уровне кортизола. Очень важно соблюдение 2-х часового интервала между приемом дексаметазона и введением КРГ.

В США доступен овечий КРГ (ACTHRELTM; Корпорация Ferring, Malmo, Швеция). В Европе широко распространен человеческий КРГ (Ferring), но препарат обладает более слабым стимулирующим эффектом, чем овечий КРГ (95).

Диагностическая ценность определения вечернего (ночного) кортизола.

Основанием для проведения теста является отсутствие естественного сниженного уровня кортизола в ночное время у больных с эндогенным гиперкортицизмом. Поскольку тест связан с забором крови в поздние часы, то его использование в начальном тестировании на синдром Кушинга не предлагается. Однако, тест может рассматриваться в определенных ситуациях. Вечерний (ночной) кортизол сыворотки может быть исследован как во сне, так и при бодрствовании, однако должны использоваться различные диагностические критерии. Как при любом тесте, использование более жесткого диагностического критерия снижает чувствительность, но увеличивает специфичность.

Исследование ночного кортизола во время сна. В одном из исследований этот метод единственный имел 100% чувствительность в отношении синдрома Кушинга при использовании точки cut-off 1.8 мг\дл (> 50нмоль\л)(96). Последние исследования продемонстрировали очень

низкую специфичность теста для этого критерия (20.2 %), с точкой cut-off 7.5 мг\дл специфичность повышается до 87%(7).

У 105 детей с синдромом Кушинга исследование ночного кортизола во время сна имело более высокую чувствительность, чем СКМ (99 против 88 %) (30). У пациентов с высоковероятным диагнозом и нормальным СКМ, полным подавлением при тестировании дексаметазоном — при уровне ночного кортизола во время сна >1.8 мг\дл или, при уровне вечернего кортизола во время бодрствования >7.5 мг\дл риск наличия синдрома Кушинга оценивается, как более высокий (96). И наоборот, при низком клиническом индексе подозрения, (например, при ожирении), при отсутствии полного подавления кортизола при ДПТ и незначительном увеличении СКМ — при уровне ночного кортизола во время сна <1.8 мг\дл — диагноз эндогенного гиперкортицизма маловероятен(7). Определение уровня ночного кортизола сыворотки во время сна применяется для исключения синдрома Кушинга (при уровне менее 1.8 мг\дл) при ложноположительных результатах ДПТ во время лечения антиконвульсантами — (97). Исследований по диагностической точности ночного кортизола сыворотки при бодрствовании не представлено. В целом, исследования на взрослых пациентах малочисленны и непоследовательны, тем не менее понятно, что его применение увеличивает точность СКМ и ДПТ-1 (2).

Исследование ночного кортизола во время бодрствования. Метод проще предыдущего. В некоторых исследованиях начального периода продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность (более 96 %) при уровне кортизола более 7.5 мг\дл (> 207 нмоль\л)(98, 99). Однако, при ожирении специфичность составляла только 83% (100). Чтобы повысить специфичность были предложены более жесткие критерии диагностических значений (что, неизбежно, привело к снижению чувствительности) : у при уровне более 8.3–12мг\дл чувствительность составила 90–92%, специфичность — 96% (63, 101).

Примечания для исследования ночного кортизола

Для избежания ложноположительных результатов определение ночного кортизола во сне необходим стационар не менее чем на 48 часов, забор крови должен производиться в пределах 5–10 минут пробуждения пациента, или через заранее установленный катетер (96). У маленьких детей может быть индивидуальная наименьшая точка кортизола, ранее чем, в обычное время ночного забора крови. У детей предварительная катетеризация наиболее актуальна.

3.9.2. Без дополнительных показаний применение теста с десмопрессином нецелесообразно (2 | 000)

Стимулирующий тест с десмопрессином включает исходное определение АКТГ и через 10, 20 и 30 минут после внутривенного введения 10мг 1-дезамино-8-D-аргинин- вазопрессина. Обычно пациенты с болезнью Кушинга отвечают увеличением АКТГ, здоровые лица и пациенты с иными (негипофизарными) вариантами эндогенного гиперкортицизма - не реагируют повышением АКТГ (7, 22, 102). Чувствительность для пациентов с болезнью Кушинга составляет 82-87%; в общей группе больных с эндогенным гиперкортицизмом

чувствительность снижается до 63-75%. Специфичность колеблется от 85 до 91%. В связи с этими данными тест ограничен в применении для первичной диагностики синдрома Кушинга.

3.9.3. При отрицательных результатах двух тестов дальнейшее обследование на наличие гиперкортицизма не показано (кроме редких вариантов циклического гиперкортицизма) (1 | 000)

3.9.4. При положительных результатах двух тестов рекомендовано проведение дифференциального диагноза причины гиперкортицизма (если нет сомнений в симптоматическом происхождении гиперкортицизма) (табл. 2) (1 | 00)

3.9.5. Проведение дальнейшего обследования рекомендовано в отношении тех редких групп пациентов с противоречивыми результатами первичного и подтверждающего теста, у которых предварительная вероятность диагноза гиперкортицизма высока (клиническая картина и т.д.) или есть подозрение на циклическое течение гиперкортицизма. (2 | 000)

4.0. ДИАГНОСТИКА В СПЕЦИФИЧЕСКИХ ГРУППАХ

4.1. Беременность: в первичной диагностике гиперкортицизма у беременных женщин рекомендовано определение СКМ, не рекомендовано использование ДПТ (1 | 0)

При беременности диагностика гиперкортицизма затруднена, наиболее сложно интерпретировать данные обследования во втором и третьем триместре. В первом триместре экскреция СКМ у здоровых лиц не имеет особенностей; тем не менее, в дальнейшем может отмечаться 3-х-кратное увеличение СКМ, сравнимое с показателями у пациенток с синдромом Кушинга (103). Таким образом, во втором и третьем триместре в качестве диагностического критерия синдрома Кушинга рассматривается повышение СКМ свыше 3-х-кратного от верхнего предела нормальных значений. Циркадный ритм кортизола у беременных сохраняется, однако вечернее снижение уровня кортизола имеет относительно большее значение. Потеря циркадного ритма кортизола характерна для синдрома Кушинга, однако диагностические критерии для уровня ночного (вечернего) и слюнного кортизола у беременных на настоящий момент не определены (103, 104). Кроме того, физиологическое подавление уровня кортизола сыворотки и мочи при проведении дексаметазоновых проб при беременности отмечается в гораздо меньшей степени(105). Таким образом, при беременности у дексаметазоновых тестов отмечается высокий потенциал ложноположительных результатов.

4.2. Эпилепсия: у пациентов, получающих антиэпилептические средства (увеличивающие выведение дексаметазона) не рекомендовано использование ДПТ, вместо этого целесообразно определение кортизола в крови, слюне, или моче (1 | 0)

Как обсуждалось выше (см. комментарии к пункту 3.4), обычно используемые противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбита, карбмазепин) — для которых

характерно ферментативное расщепление дексаметазона в печени, опосредованного через СУР 3А4 - могут быть причиной ложноположительных результатов при выполнении дексаметазоновых тестов. Отсутствуют достоверные данные о необходимой длительности отмены противосудорожных препаратов, после которой будет отмечена нормальная метаболическая активность печеночных ферментов в отношении дексаметазона, тем более, что прекращение лечения не всегда возможно по клиническим соображениям. Использование других противосудорожных средств может исправить эту ситуацию, но более практичным выходом для исключения синдрома Кушинга у этих пациентов является использование другого диагностического теста: ночного сывороточного или слюнного кортизола (97).

4.3. Почечная недостаточность: не рекомендовано определение СКМ, рекомендовано использование ДПТ-1 (2| 000)

Как отмечено выше (см. 3.4.1), отмечается сниженный уровень экскреции СКМ при уменьшении клиренса креатинина <60 мл/минуту или еще меньше — 20 мл/минуту (53). Несмотря на то, что в одном исследовании (106) представлены данные о наличии циркадного ритма кортизола у больных с ХПН — не производилась оценка ночного сывороточного или слюнного кортизола при этой патологии. Отмечено повышение уровня свободного кортизола сыворотки в течение всего 24-часового периода измерения (106). В результате низкий ночной кортизол сыворотки с высокой вероятностью исключает синдром Кушинга, но в настоящий момент диагностический порог ночного(вечернего) кортизола в этой группе больных неизвестен. При исследовании как абсорбции и метаболизма 1 мг дексаметазона, так и ответов кортизола по некоторым сообщениям (107, 108, 109) были отмечены как физиологические результаты, так и ложноположительные ответы. Подавление уровня кортизола на назначение 3 и 8 мг дексаметазона было полным не у всех больных с ХПН (106, 108). При отсутствии дополнительных данных подавление кортизола при проведении ДПТ-1 с высокой вероятностью исключает синдром Кушинга при ХПН; отсутствие подавления кортизола не является диагностическим.

4.4. Синдром циклического гиперкортицизма: рекомендовано определение СКМ или определение ночного кортизола, не рекомендовано использование ДПТ (2| 000)

Число больных с эпизодической гиперсекрецией кортизола достаточно невелико, при этом промежутки между пиками варьируют от нескольких дней до многих месяцев (93). Поскольку результаты ДПТ могут быть нормальными у пациентов с циклическим Кушингом, то эти тесты не рекомендуются для больных с подозрением на циклический гиперкортицизм. В этих наблюдениях экскреция СКМ или уровень слюнного кортизола являются наиболее выгодным тестом. При нормальных тестах и обоснованном подозрении на циклический вариант гиперкортицизма рекомендуется повторное тестирование, по возможности скорректированное по времени с манифестацией или усилением клинических признаков.

4.5. Инциденталомы надпочечника: при подозрении на синдром субклинического гиперкортицизма рекомендовано использование ДПТ-1 или определение ночного кортизола, исследование СКМ нецелесообразно (2| 00)

При инциденталомы надпочечников определение СКМ обладает меньшей чувствительностью в сравнении с ДПТ-1 и ночным сывороточным кортизолом (20, 21, 22, 23). В настоящий момент при инциденталомы нет лучших предложений по диагностическому алгоритму и диагностическому критерию, чем ДПТ-1. Подавленный уровень АКТГ и/или ДГА-сульфата подтверждают диагноз синдрома Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников (20, 21, 22, 23). Измерение АКТГ и ДГА-сульфата не является методом первичной диагностики, однако может служить косвенным признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

5. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Низкое качество доказательности изложенных рекомендаций связано с ограниченностью данных связывающих диагностические стратегии с лечебными результатами. Этот феномен связан с редкостью заболевания и отсутствием унифицированности диагностических методов. В дополнение к этому, публикуемые данные больших территориальных референсных центров, основанные на диагностике большого числа создает впечатление о большей распространенности заболевания и простоте его диагностики. Эти проблемы выдвигают на первый план потребность в дальнейшем исследовании диагностических критериев гиперкортицизма. Предлагаемые направления работы могут улучшить результаты лечения больных гиперкортицизмом:

1. Объединение информации. Создание национальными и международными эндокринными организациями базы данных пациентов, проверенных на синдром Кушинга, учитывая предполагаемое объединение диагностической информации. Эта объединенная информация помогла бы определить дифференциально-диагностические признаки и обосновать точные стратегии тестирования.

2. Стандартизация исследований. Диагноз синдрома Кушинга критически зависит от качества лабораторной диагностики кортизола в биожидкостях RIA, ELISA, или LC-MS/MS. Клиницисты нуждаются в большей специфичности методов, точности публикуемых диагностических критериев (cut-off). Национальные референсные лаборатории должны использоваться в трудных случаях.

3. Улучшенные качества клинических данных и проспективные клинические исследования. Первичная диагностика гиперкортицизма должна отвечать конечной цели любой диагностики — оказывать положительное влияние на лечебные результаты. Необходимо изучение результатов лечения, проведенного по современным лечебным стратегиям. В частности, существуют противоречия о необходимости оперативного лечения синдрома субклинического гиперкортицизма, выявленного у больных с инциденталомой надпочечника. Необходимо выполнение рандомизированных клинических испытаний, для выработки оптимальной лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА*:

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1490
2. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1553–1562
3. Swiglo BA, Mürad MH, Schünemann HJ, Künz R, Vigersky RA, Güyatt GH, Montori VM 2008 A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the GRADE system. *J Clin Endocrinol Metab* 93:666–673
4. Etxabe J, Vazquez JA 1994 Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:479–484
5. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J 2001 Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:117–123
6. Nugent CA, Warner HR, Dunn JT, Tyler FH 1964 Probability theory in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 24:621–627
7. Pecori Giralardi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, Colao A, Toja PM, Lombardi G, Cavagnini F 2007 The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:251–257
8. Ross EJ, Linch DC 1982 Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 2:646–649
9. Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK 1993 Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 269:2232–2238
10. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Gallucci W, et al 1986 Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiology and diagnostic implications. *N Engl J Med* 314:1329–1335
11. Cushing H 1932 The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137–195
12. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C 1952 The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 13:597–614
13. Swearingen B, Biller BM, Barker 2nd FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT 1999 Long-term mortality after transphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 130:821–824
14. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G 1999 Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2664–2672
15. Wei L, MacDonald TM, Walker BR 2004 Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 141:764–770
16. Bourdeau I, Bard C, Noel B, Leclerc I, Cordeau MP, Belair M, Lesage J, Lafontaine L, Lacroix A 2002 Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1949–1954
17. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW 1995 Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2859–2865
18. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK 2006 Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab* 91:447–453
19. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK 2000 Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropic. *J Clin Endocrinol Metab* 85:42–47
20. Reincke M 2000 Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:43–56
21. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A 2004 Subclinical Cushing's syndrome. *Pituitary* 7:217–223
22. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N 2006 Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest* 29:471–482
23. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder WH, 3rd, Nwariaku FE 2007 "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* 142:900–905
24. Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, Plowman PN, Grossman AB, Savage MO 2005 Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:466–472
25. Storr HL, Mitchell H, Swords FM, Main KM, Hindmarsh PC, Betts PR, Shaw NJ, Johnston DI, Clark AJ, Reznick RH, Grossman AB, Savage MO 2004 Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:553–559
26. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP 1994 Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1082–1085
27. Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA 2005 Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4394–4398
28. Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK 2007 Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3102–3107
29. Mann M, Koller E, Murgu A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M 1997 Glucocorticoid-like activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med* 157:1651–1656
30. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA 2007 Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics* 120:e575–e586
31. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wangberg B, Ahren B 2006 Adrenal incidentaloma—follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 154:419–423
32. Libe R, Dall'Asta C, Barbeta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B 2002 Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 147:489–494
33. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A 2003 Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5808–5813
34. Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassone F, Bovio S, Borretta G, Angeli A, Terzolo M 2007 Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:225–229
35. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM, Niven M, Weiss E, Shapiro MS, Shenkman L 2002 Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. *Obes Res* 10:1217–1221
36. Anderson Jr GH, Blakeman N, Streeten DH 1994 The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 12:609–615
37. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T 2004 Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27:193–202
38. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A 2007 Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 147:541–548
39. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U 2007 Factors influencing the adrenocorticotropic test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1326–1333
40. Findling JW, Pinkstaff SM, Shaker JL, Raff H, Nelson JC 1998 Pseudohypercortisoluria: spurious elevation of urinary cortisol due to carbamazepine. *Endocrinologist* 8:51–54
41. Meikle AW, Findling J, Kushnir MM, Rockwood AL, Nelson GJ, Terry AH 2003 Pseudo-Cushing syndrome caused by fenofibrate interference with urinary cortisol assay by high-performance liquid chromatography. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3521–3524
42. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC 1997 Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:151–155
43. Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, Stenman UH 1997 Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clin Chem* 43:1386–1391
44. Nickelsen T, Lissner W, Schoffling K 1989 The dexamethasone suppression test and long-term contraceptive treatment: measurement of ACTH or salivary cortisol does not improve the reliability of the test. *Exp Clin Endocrinol* 94:275–280
45. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, Barnes SC, Powrie JK, Thomas SM, Carroll PV 2007 The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:632–635

* с полным списком литературы Вы можете ознакомиться на сайте www.innohealth.ru