

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

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

(Окончание. Начало в ЗЖ №4, 2016 г.)

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

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

Общие рекомендации по выбору тестов

Оценка уровня кортизола является основой всех диагностических тестов выявления данной патологии. Клиницисту необходимо 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. На сегодняшний день помимо широко известных лабораторных методов определения гормона РИА, иммунного анализа (ELISA) все чаще начинают использовать методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тандемной 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 определенные методами иммунного анализа. Для акушеров-гинекологов необходимо учитывать, что эстрогены увеличивают уровни синтеза кортизолсвязывающего глобулина (КСГ). Это приводит к тому, что у 50% женщин, принимающих эстрогенсодержащие КОК, наблюдаются ложноположительные результаты по уровню кортизола в крови, и поэтому, по возможности не менее чем за 6 нед до обследования, они должны быть отменены (по возможности) 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, то есть 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 СYP 3A4, увеличивая клиренс дексаметазона, и тем самым снижают его концентрацию в плазме. 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 практической медицине. Особое внимание необходимо обратить на высокую вероятность получения ложноположительных результатов в тесте подавления с 1 мг дексаметазона у женщин, применяющих препараты с эстрогенным компонентом (50% женщин, принимающих КОК, 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, которые ускоряют метаболизм дексаметазона за счет индукции СYP 3A4: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, примидон, рифампин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон.
2. Препараты, которые замедляют метаболизм дексаметазона путем ингибирования СYP 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, повышающие уровень кортизола в суточной моче: карбамазепин (повышение), фенофибраты (повышают, если измерять с помощью ВЭЖХ), некоторые синтетические глюкокортикоиды, препараты, блокирующие 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу тип 2 (11 β -HSD2), – сододка, карбенексолон.

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

Разработка данного теста является важным шагом вперед по сравнению с определением уровня 17-оксикортикостероидов (17ОКС) в моче, который отражает уровни кортизола и его метаболитов. Это ведет к высокому проценту как

ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, и поэтому определение 17ОКС не рекомендовано для тестирования при подозрении на наличие синдрома Кушинга у пациентов. Тест определения свободного кортизола в моче позволяет оценить секрецию кортизола за 24 ч. Учитывая, что оценивается не связанная с КСГ фракция гормона, это позволяет избежать влияния на уровень кортизола целого ряда условий и лекарств (например, прием эстрогенсодержащих препаратов). Например, у здоровых женщин, принимающих данные препараты, может быть увеличен уровень КСГ и соответственно будет определяться повышенный уровень кортизола в крови, но уровень в моче кортизола будет нормальным. Тест определения кортизола в суточной моче считается положительным в отношении данной патологии при получении значений, 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 состояниях, 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, особенно у детей.

Особенности проведения теста для определения уровня кортизола в слюне

У здоровых людей циркадность ритма синтеза кортизола связана с циклом сон–бодрствование. Уровень сувороточного кортизола начинает расти в 3.00–4.00 ночи и достигает пика в 7.00–9.00 утра, а затем снижается в течение дня до очень низкого уровня с минимальным уровнем в полночь. Потеря циркадного ритма продукции кортизола с отсутствием ночного снижения уровня до минимальных значений является биохимическим признаком наличия синдрома Кушинга. Эта разница в физиологии продукции гормона при патологии является основанием для рекомендации измерять кортизол 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 сопровождается соответствующим изменением концентрации кортизола в слюне в течение нескольких минут. Различные методы используют для измерения кортизола в слюне, наиболее точные методы – это иммунный анализ (ELISA) и LC-MS/MS. Уровни кортизола в слюне, измеренные в период между 23.00 и 24.00, в норме – менее 145 нг/дл (4 нмоль/л). Согласно данным различных исследований, диагностическая чувствительность этого теста составляет 92–100%, а специфичность – до 93–100% в отношении синдрома Кушинга. Использование данного теста в педиатрии показало высокую чувствительность (100%) и специфичность (92,5%).

Время, рекомендованное для сбора слюны, – с 23.00 до

24.00. Процедура сбора слюны описана в руководстве для двух вариантов техники сбора: либо пассивным слюноотечением в пластиковую трубку, либо путем размещения ватного тампона в полости рта с дальнейшим 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-лаборатории. Отчеты свидетельствуют о хорошей корреляции 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 слюноотечении, но лучше коррелировали с уровнем в крови.

При оценке результатов необходимо иметь ввиду несколько факторов: учитывая, что слюнные железы вырабатывают 11 β -HSD2, которая преобразует биологически активный кортизол в неактивный кортизон, применение солодки или жевательного табака (содержащих ингибитор) может привести к ложно повышенным результатам уровня кортизола. Курение увеличивает уровень кортизола в слюне, поэтому его необходимо исключить в день сбора материала. Учитывая возможность влияния кортикостероидов, входящих в состав лосьонов и гелей, на уровень гормона, рекомендовано исключить их применение в день сбора материала. Примесь крови, как установлено 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. Время приема дексаметазона рекомендовано с 23.00 до 24.00 с дальнейшим измерением уровня кортизола в крови в 8.00–9.00 следующего утра. Точка отсечения для положительных в отношении наличия синдрома Кушинга уровней 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 данного теста специалисты предлагают более низкую точку отсечения сывороточного кортизола – 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 с 1 мг дексаметазона. Использование данного теста наиболее оправданно при обследовании пациентов с ожирением, сахарным диабетом, алкоголизмом, психическими нару-

шениями, когда определение кортизола в суточной моче менее эффективно.

Данный вариант был впервые описан Liddle в 1960 году. Изначально проводили оценку уровня 17ОКС в моче как индикатора подавления кортизола. Однако, используя определение или 17ОКС, или свободного кортизола в моче, отмечали низкие 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 более 95% для взрослых пациентов и 94% для педиатрических пациентов). Диагностическая специфичность в некоторых исследованиях составила только 70% для синдрома Кушинга, поэтому в руководстве отмечается, что данный тест имеет аналогичную или несколько меньшую диагностическую точность по сравнению с другими тестами, рекомендованными для первичного тестирования.

Алгоритм проведения данного теста включает в себя: прием дексаметазона по 0,5 мг в течение 48 ч, начиная с 09.00 утра с 6-часовыми интервалами (9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 ночи). Уровень кортизола в крови оценивается через 48 ч – в 9.00 (через 6 ч после введения последней дозы дексаметазона). Яновский и соавторы предложили другой протокол: прием дексаметазона, начиная в 12.00, с оценкой уровня кортизола в крови в 8.00 утра (через 2 ч, а не 6 ч, как в обычном протоколе, после последнего приема дексаметазона). Данная доза дексаметазона рекомендована для взрослых и детей от 40 кг, для детей с меньшей массой тела – 30 мкг/кг в сутки. 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, теста толерантности к инсулину, данные исследования в первичном тестировании пациентов с подозрением на синдром Кушинга не рекомендованы. Тесты, используемые для выявления причины возникновения синдрома Кушинга (заболевания гипофиза или надпочечников), такие, как уровень АКТГ, тест подавления с 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 сложность проведения данного теста, он не рекомендован как тест первичного тестирования при подозрении на данную патологию, однако при некоторых клинических ситуациях является оправданным. Порог отсечения для синдрома Кушинга уровня кортизола в 24.00 1,8 мкг/дл (>50 нмоль/л) имеет практически 100% чувствительность, 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% этого 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 более 1,8 мкг/дл увеличивает вероятность наличия синдрома. И наоборот, у пациентов с низкой вероятностью патологии и получением уме-

ренно повышенные уровни кортизола в моче и отсутствие подавления в пробе с 1 мг дексаметазона значения 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 сегодняшний день нет, поэтому данный тест может рассматриваться как дополнение к основному алгоритму тестирования пациентов с подозрением на это заболевание. Забор крови для оценки уровня кортизола в 24.00 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 синдромом 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 II и III триместрах, – это связано с физиологической гиперкортизолемией, обусловленной физиологическими изменениями во время беременности. В руководстве отмечается, что только значения уровня кортизола в моче во II или III триместрах, 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 ночным уровнем гормона. При патологии изменения циркадности происходят, однако диагностические пороги для кортизола в слюне и крови в 24.00 в отношении синдрома Кушинга для беременных на сегодняшний день 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 СYP 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 или в крови в 24.00.

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 отсечения 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 обусловлены эпизодичностью гиперсекреции кортизола, пики которого могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев. Именно это приводит к нерациональности использования теста подавления дексаметазоном, так как 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 является менее чувствительным тестом по сравнению с тестом подавления 1 мг дексаметазона. Супрессия уровня АКТГ или ДГЭА-с у пациентов с выявленной аденомой надпочечника

могут подтверждать синдром Кушинга, при этом отмечается, что определение данных гормонов у пациентов с клиникой синдрома Кушинга не рекомендовано в качестве теста первичной диагностики, но полезно для выявления гиперфункции надпочечников у данных пациентов.

ВЫВОДЫ

Опираясь на мировой опыт, можно однозначно сказать, что проблема гиподиагностики синдрома Кушинга существует, 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 установления диагноза значительно снижает эффективность лечения, ухудшает качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может приводить и к трагическим последствиям. Использование современных лабораторных тестов позволит вовремя заподозрить данную патологию, установить правильный диагноз и провести адекватное лечение.

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

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

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

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

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

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

Статья поступила в редакцию 16.05.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



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



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

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