

С.М. Черенько, О.А. Товкай, Л.В. Щекатурова, О.Е. Третяк

СУБКЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ КУШІНГА ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ХІРУРГІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Клінічно виражений синдром Кушінга як прояв тривалої дії значного надлишку глюкокортикоїдів є тяжким системним захворюванням із високим ризиком тяжких ускладнень і смерті та таким, що зазвичай діагностується на підставі типових фенотипових проявів. На відміну від класичного симптомокомплексу, викликаного значною гіперкортизолемією (був описаний детально Харвеєм Кушінгом понад 100 років тому), клінічні прояви помірного надлишку глюкокортикоїдів є часом майже непомітними, маскуються іншими поширеними захворюваннями (метаболічний синдром, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ожиріння, остеопороз) і вимагають ретельного клініко-лабораторного пошуку та підтвердження [1-6].

Кортизол – один з основних і найактивніших стероїдних гормонів, які виробляються клітинами кори надниркових залоз (НЗ), – діє через специфічний рецептор на безліч тканин і органів-мішеней, що пояснює розмаїття проявів хронічного надлишку цього гормону у вигляді специфічних змін і симптомів, наведених у таблиці 1 [3].

Деякі ознаки (і надто сукупність ознак) синдрому Кушінга є унікальними – це червонувато-фіолетові стрії, повнокров'я обличчя, проксимальна м'язова слабкість, витончення шкіри й остеопороз [1-3].

Відсутність поєднання найбільш характерних ознак вказаного симптомокомплексу або їх ізольовані прояви значно ускладнюють діагностику, відстрочують встановлення правильного діагнозу на роки, знижують шанси хворого на цілковите одужання, збільшують ризики летальних результатів, інсулінорезистентності та цукрового діабету, інсультів та інфарктів [1, 4].

Існує декілька споріднених термінів, які описують стан помірної гіперкортизолемії: субклінічний, передклінічний, прихований, стертий, м'який синдром Кушінга, проте всі вони відображають стан неповних або малих проявів захворювання за наявного лабораторного надлишку глюкокор-

тикоїдів. Це може бути початковою стадією розвитку «великого» синдрому Кушінга або тривалим малопомітним і незагрозливим станом без прогресії у часі [4, 5].

Клінічна межа між прихованим і легким (м'яким, стертим) симптомокомплексом Кушінга є досить відносною, натомість ці два стани можуть бути охарактеризованими набором доволі специфічних показників різних категорій. Типові поєднання ознак субклінічного та легкого синдрому Кушінга [4] наведено у таблиці 2.

Який же дійсний масштаб проблеми, що розглядається?

Клінічно явні варіанти хвороби та синдрому Кушінга є рідкісними ендокринними захворюваннями. Європейські популяційні дослідження повідомляють про частоту захворюваності в два-

Таблиця 1

Специфічні клінічні симптоми синдрому Кушінга

Ознаки/симптоми	Частота, %
Дорсоцервікальне ожиріння («горб буйвола»)	97
Округлість обличчя	89
Артеріальна гіпертензія	76
Витончення шкіри / гематоми без видимих травм	75
Цукровий діабет або порушення толерантності до вуглеводів	70
Гонадотропна дисфункція	69
М'язова слабкість	68
Гірсутизм/акне	56
Депресія	55
Остеопороз	40
Набряки	15
Полідипсія/поліурія	10
Грибкові захворювання	8

Типові поєднання ознак субклінічного та легкого синдрому Кушінга [4]

Ознака	Субклінічний синдром Кушінга	Легкий (стертий) синдром Кушінга
Стать	Незначна перевага жінок	Значна перевага жінок
Вік на момент діагностування	Зазвичай >50 років	Зазвичай <50 років
Особливості виявлення	Випадкове виявлення Радіологічні дані часто стають причиною подальших лабораторних тестів	Зазвичай виявляють на підставі клінічної підозри Ендокринологічні тести є підставою для візуалізаційної діагностики
Причина хвороби	Зазвичай – аденома НЗ	Зазвичай – аденома гіпофіза
Клінічна маніфестація	Один або більше компонентів метаболічного синдрому Наявність неспецифічних компонентів синдрому Кушінга (частіше деяка округлість обличчя)	Один або більше компонентів метаболічного синдрому Один або більше специфічних ознак Кушінг-синдрому (зазвичай від мінімального до легкого ступеня)
Біохімічні прояви	Порушена відповідь на ДМП ВКС зазвичай у нормі ОКС зазвичай у нормі АГТГ зазвичай низький	Порушена відповідь на ДМП ВКС зазвичай в нормі або злегка підвищений ОКС зазвичай підвищений АГТГ може бути різним
Перебіг хвороби	Зазвичай зрідка та повільно прогресує в явний синдром Кушінга Гіпокортицизм може розвинути після видалення пухлини НЗ	Зазвичай неухильно прогресує в явний синдром Кушінга Гіпокортицизм розвивається завжди після видалення пухлини

Примітка: ДМП – дексаметазонова проба; ВКС – вільний кортизол добової сечі; ОКС – кортизол слини опівночі; АКТГ – адренокортикотропний гормон сироватки.

три випадки на 1 мільйон жителів у рік і поширеність 1,2-5,5 на 100 000 популяції [4, 5].

Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, вік пацієнтів із вперше встановленим діагнозом – від 20 до 40 років, діагностика часто запізнена і здійснюється через 2-5 років від моменту маніфестації.

Водночас на патогенетично різноманітні приховані або субклінічні форми синдрому Кушінга може припадати у десятки разів більша кількість пацієнтів (за різними даними від 0,1 до 2% населення). До цього слід додати щонайменше 1% популяції, кому призначається приймання стероїдних гормонів у різних лікарських формах із лікувальною метою і в кого може розвинути ектогенний синдром Кушінга, а також стани, іменовані псевдо-Кушінг-синдромом, пов'язані зі скороминущою функціональною активацією кори НЗ або зниженням метаболізму стероїдних гормонів (хронічний стрес, перевтома, алкоголізм, ожиріння, депресія та інші психічні розлади, у тому числі анорексія, погано контрольований цукровий діабет тощо). Фізіологічним станом, пов'язаним із підвищеним рівнем кортизолу за відсутності синдрому Кушінга, є вагітність [1-3, 6].

Найбільш загрозливими та схильними до прогресування патогенетичними формами синдрому Кушінга є класичні його варіанти:

1) гіпофізарний (пов'язаний із розвитком кортикотропін-секретуючої пухлини гіпофіза), або власне хвороба Кушінга, що складає щонайменше 80% усіх випадків захворювання;

2) наднирковий синдром Кушінга (зумовлений автономною, тобто незалежною від стимулюючої дії кортикотропіну, гіперсекрецією кортизолу НЗ внаслідок їх пухлинного ураження або гіперплазії), що охоплює 15-20% випадків;

3) АКТГ-ектопічний синдром Кушінга (викликається позагіпофізарною нейроендокринною пухлиною, яка синтезує адренокортикотропний гормон або кортиколіберин). Цей рідкісний стан, зумовлений гіперкортизолемією, становить менше від 1% всіх випадків.

Відповідно до зазначених вище причин гіперкортизолемії розгортається і сценарій маніфестації синдрому Кушінга: за повільно зростаючих пухлин НЗ і гіпофіза він може тривати роками і навіть десятиліттями, а за АКТГ-ектопічного синдрому зазвичай прогресує бурхливо, призводячи за кілька

місяців до загрозливих для життя порушень метаболізму й ускладнень, таких як гіпокаліємія, інфекційні захворювання, геморагічні процеси, сепсис [2, 3, 6].

Отже, обговорюючи проблему прихованої гіперкортизолемії та шляхи її вирішення, слід виділяти два основні напрямки діагностики:

1) усі випадки виявлення інциденталом НЗ (або пацієнти з початковими гормонально неактивними утвореннями НЗ, які вже перебувають під спостереженням), а також випадково виявлені аденоми гіпофіза;

2) пацієнти, які за сукупністю своїх неспецифічних симптомів можуть занепокоїти лікарів стосовно можливого прихованого синдрому Кушінга як першопричини їх хворобливого стану (ожиріння, цукровий діабет, остеопороз, переломи, артеріальна гіпертензія, схильність до інфекцій тощо).

Імовірність випадкового виявлення пухлини НЗ зростає з віком. За даними комп'ютерної томографії та автопсії вона становить у середньому 4% серед дорослих пацієнтів (у молодих – від 1%, у літніх людей – до 10%). Частка пухлин, що супроводжуються гіперсекрецією кортизолу, серед таких інциденталом становить від 10% до 41% за даними різних авторів і залежно від суворо вибраних критеріїв гормональної активності. обов'язковим елементом лабораторної діагностики є не лише підтвердження надмірної секреції кортизолу корою НЗ, але й доказ автономності цієї секреції (тобто незалежності від стимулюючої дії кортикотропіну), що підтверджується низьким або нижньо-нормальним рівнем АКТГ у крові ранковими годинами. Ступінь цієї автономності буває різним, тому можна спостерігати як супресований, так і нормальний рівень АКТГ. Підвищена або верхньо-нормальна концентрація кортикотропіну свідчить про високу ймовірність аденоми гіпофіза та хвороби Кушінга. Різко підвищений (у 2-5 і більше разів) – свідчить більше на користь АКТГ-ектопічного синдрому Кушінга. Причому зрідка спостерігається зниження рівня АКТГ у відповідь на малу або велику дексаметазонову пробу через різке порушення механізму зворотного зв'язку в рецепторному апараті ектопічної нейроендокринної пухлини [3].

На користь актуальності проблеми прихованого перебігу варіантів гіпофізарного синдрому Кушінга (або хвороби Кушінга) свідчать дані про виявлення мікроаденом гіпофіза у 8% осіб, які за даними автопсії померли від різних причин, 10% виявлення мікроаденом гіпофіза за даними МРТ, а також дослідження, які свідчать про 1,5% ймовірності

виявлення хвороби Кушінга у пацієнтів із метаболічним синдромом [4-5].

Найбільш пильну увагу дослідників частоти субклінічного синдрому Кушінга привертає популяція хворих на діабет й остеопороз.

Ученими Ізраїлю проведено дослідження, яке показало досить високу поширеність субклінічного синдрому Кушінга (3,3%) серед пацієнтів з ожирінням і погано контрольованим цукровим діабетом.

Група французьких вчених провела дослідження оцінки поширеності субклінічного синдрому Кушінга серед пацієнтів із надмірною масою тіла та цукровим діабетом 2-го типу. Дослідження включало 200 госпітальних хворих із поганим метаболічним контролем, індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 25 кг/м², рівень HbA1c – 8%. Першим скринінговим кроком стало проведення нічної дексаметазонової проби з нижньою межею рівня кортизолу 1,8 мкг/дл. З них у 148 пацієнтів рівень кортизолу становив менше від 1,8 мкг/дл, а у 52 пацієнтів перевищив 1,8 мкг/дл. П'ятьох пацієнтів було виключено з дослідження, і для подальшого аналізу було відібрано 47 пацієнтів, для яких другим етапом було визначення рівня кортизолу у крові опівночі, циркадіанного ритму кортизолу, рівня АКТГ, добовий аналіз сечі на кортизол і нічна дексаметазонова проба. Третім кроком була топічна діагностика. За результатами другого етапу обстеження у 30 пацієнтів діагноз синдрому Кушінга не підтвердився, у 17 пацієнтів мали місце відхилення хоча б в одному з перерахованих вище досліджень. У 14 з них проведено візуалізаційні дослідження, які встановили наявність аденоми НЗ у 8 пацієнтів (у трьох зміни в НЗ не виявлено). Ще у 3 пацієнтів виявили аденому гіпофіза. Отже, навіть якщо брати до уваги лише підтверджений пухлинний генез гіперкортизолемії, діагноз субклінічного синдрому Кушінга було встановлено в 11 пацієнтів (5,5%) і ще у 3 пацієнтів (1,5%) діагностовано гіпофізарну хворобу Кушінга.

Дослідження, що проводилося серед хворих з остеопорозом, включало 219 амбулаторних пацієнтів з остеопорозом без клінічних проявів гіперкотицизму. Всім пацієнтам двічі проводилася нічна дексаметазонова проба. Субклінічний гіперкотицизм виявлено у 4,8% випадків. Частота субклінічного гіперкотицизму у пацієнтів з остеопорозом тяжкого ступеня та переломами в анамнезі склала 10,8% [5].

Деякі автори вважають скринінг на гіперкотицизм обов'язковим для всіх пацієнтів із

мінімальною клінічною підозрою. Водночас є автори, які пропонують обмежити популяційні дослідження лише пацієнтами з доведених груп ризику у зв'язку з високою частотою хибно позитивних тестів.

Мета роботи – дослідити за даними літератури та власних клінічних спостережень частоту виявлення субклінічного синдрому Кушінга серед окремих категорій пацієнтів ендокринологічного профілю та хворих із пухлинами НЗ, визначити найбільш доцільні лабораторні діагностичні критерії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Наразі основним діагностичним тестом виявлення автономної гіперсекреції кортизолу є нічний дексаметазоновий тест з 1 мг дексаметазону, що призначається перорально о 23-00, і вимірюванням кортизолу сироватки о 9-00 наступного ранку. Збільшення дози дексаметазону до 2 мг і 4 мг не показало підвищення діагностичної точності тесту. Порогове значення рівня кортизолу, яке свідчить на користь гіперкортизолемії, переглядалося останніми 10 роками у бік зниження – від 5 мкг/дл до 3 мкг/дл і до 1,8 мкг/дл (згідно з останніми рекомендаціями Американського товариства ендокринологів [1]). Слід зазначити, що результати, які перевищують 5 мкг/дл, завжди підтверджують діагноз, значення, менші за 1,8 мкг/дл, завжди виключають його. Проміжні значення супроводжуються більшою або меншою ймовірністю помилки. Таке посилення критерію, що збільшує чутливість тесту, відповідно знижує його специфічність, тобто веде до можливого збільшення хибно позитивних результатів (до 15%), проте дозволяє не пропустити непоміченими практично всі випадки субклінічного синдрому Кушінга. Так, за умов використання у нічному дексаметазоновому тесті найжорсткішого порогового рівня в 5 мкг/дл на практиці будуть отримані «нормальні» результати для 75% автономних гіперсекретуючих кортизол аденом НЗ, тобто 3/4 пацієнтів утратять можливість вчасно запобігти прогресуванню симптоматики синдрому Кушінга та його ускладнень.

Враховуючи циклічний і нерівномірний характер секреції кортизолу НЗ та їх пухлинами, багато хто з авторів рекомендують проведення повторних і додаткових тестів, а діагноз ставити на підставі двох і більше позитивних результатів. До числа додаткових лабораторних аналізів відносять визначення рівня вільного кортизолу в добовій сечі, дослідження добового ритму секреції кортизолу в

крові (серійне визначення кортизолу сироватки протягом доби), дослідження кортизолу крові опівночі, дослідження кортизолу в слині вночі (в Україні лише розпочато впровадження методики), дослідження метаболітів кортизолу в крові та сечі (застарілий метод), внутрішньовенний тест із 4 мг дексаметазону (видається більш жорстким і трудомістким) і застосовувану частіше інших малу дексаметазонову пробу з 2 мг дексаметазону за 48 годин.

Найінформативніший метод у випадку субклінічного синдрому Кушінга, яким вважається метод визначення вільного кортизолу в добовій сечі, мало застосовується через низьку чутливість. За даними А. Tabarin [5], лише 15% гіперсекретуючих аденом кори НЗ демонструватимуть підвищення рівня кортизолу в добовій сечі.

Багато авторів закликають до обережної інтерпретації результатів єдиного тесту на гіперкортизолемію. Це пов'язано як із варіативністю секреції гормону здоровими НЗ, так і з можливістю еволюції в синтезі кортизолу в обстежуваних пацієнтів.

Так, за результатами дослідження французькими вченими, у групі з 51 неоперованого пацієнта з інциденталомою НЗ щорічний контроль протягом 4 років показав, що гіперсекретуючі пухлини НЗ продовжували функціонувати надмірно, близько 20% спочатку функціонально неактивних пухлин набували рис субклінічного синдрому Кушінга, а 20% зберігали проміжний стан, коливаючись від неактивних до кортизол-секретуючих [5].

Ми віддавали перевагу нічному дексаметазоновому тесту на кортизол, доповнюючи його у більшості пацієнтів аналізом на кортизол у добовій сечі. Усім хворим визначали АКТГ сироватки о 8.00-9.00, а для частки пацієнтів протягом останнього року – кортизол слини опівночі [1, 8].

За період з 1995 по 2013 рр. у хірургічній клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України було прооперовано 824 хворих із патологією НЗ. 614 (74%) операції було виконано за допомогою лапароскопічної (ендоскопічної) техніки (починаючи з кінця 2003 р.). Більш ретельно було обстежено 622 пацієнти за останнє десятиріччя (період 2004-2013 рр.). У них переважали ураження кори НЗ. За гістологічною будовою зразки гіперпластичних змін в НЗ являли собою: аденокортикальні аденоми – 380 (61%), у т.ч. альдостероми – 167; вузлову гіперплазію кори НЗ – 91 (15%); феохромоцитому – 83 (14%); феохро-

мобластоми – 15 (2,4%); адренокортикальний рак – 10 (1,6%); мієлоліпоми – 9 (1,4%); кісти НЗ – 17 (2,8%); гематоми – 6 (1%); неврилемоми, нейробластоми – 6 (1%), а також метастази у НЗ – 5 (1%). Певна кількість пацієнтів мали поєднані захворювання надниркових залоз.

Консультативна поліклініка Центру приймає щорічно 35-80 тисяч пацієнтів, з яких 7% – хворі з підозрою на захворювання НЗ. Для багатьох із них актуальним стає питання наявності субклінічного синдрому Кушінга (пухлини НЗ, гіпофіза, клінічна підозра, ожиріння, цукровий діабет, підозра на ендокринну симптоматичну артеріальну гіпертензію). Було проаналізовано результати скринінгу субклінічного синдрому Кушінга серед 324 пацієнтів із метаболічним синдромом, 578 пацієнтів із підозрою на ендокринну гіпертензію та первинний гіперальдостеронізм.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед амбулаторних пацієнтів, яким було проведено комплексну лабораторну діагностику можливих причин симптоматичної артеріальної гіпертензії, первинний гіперальдостеронізм діагностовано у 58 з 578 осіб (10,03%), який супроводжувався субклінічним синдромом Кушінга у 14 (2,4%). В 11 з 14 пацієнтів гіперпродукцію кортизолу було зумовлено аденомою коркового шару НЗ, у трьох – вузловою гіперплазією (у 2 випадках – двобічною, в рамках АКГГ-незалежної макронодулярної гіперплазії НЗ, так званого АІМАН-синдрому).

У групі пацієнтів із клініко-лабораторними ознаками метаболічного синдрому (ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія) прихований синдром Кушінга (без явних типових фенотипових проявів) було виявлено у 9% випадків (29 із 324 обстежених). Подальшими візуалізаційними обстеженнями первинну патологію НЗ, тобто власне синдром Кушінга з м'яким перебігом, було доведено у 21 хворого (аденома у 17 та нодулярна гіперплазія у 4 пацієнтів). Для 8 пацієнтів було підтверджено гіпофізарний синдром Кушінга (хворобу Кушінга).

Аналіз клініко-лабораторних і гістологічних даних у групі пацієнтів, прооперованих із приводу пухлин НЗ, виявив високу поширеність синдрому Кушінга. Так, пухлини коркового шару займали основне місце серед причин адrenalектомій у 622 хворих: 380 доброякісних кортикостером (61%) і 10 випадків адренокортикального раку (1,6%). Частота гіперкортизолемії у них дорівнювала 24,1% (94 пацієнти), у тому числі явний Кушінг-синдром

виявлено у 35 осіб (9%) і його субклінічний варіант – у 59 (15,1%).

Крім того, варто врахувати, що навіть невеликий ріст аденоми кори НЗ у діаметрі надає вельми значний приріст пухлини в обсязі і, відповідно, збільшення кількості секретуючих клітин, що, як правило, виражається у появі ознак гіперпродукції кортикостероїдів навіть за відсутності субклінічного синдрому Кушінга спочатку. Це важливо у першу чергу для моніторингу невеликих (до 4 см) аденом НЗ без ознак малігнізації (тобто чітка округла форма, щільність нижче від 10 HU на нативних комп'ютерних знімках), які згідно з сучасною консенсусною настановою можуть залишатися під спостереженням без операції у разі відсутності гормональної активності.

Ми спостерігали таку конверсію «німих» пухлин у гормонально активні у 21 з 52 пацієнтів із невеликими (12-36 мм) доброякісними (за даними комп'ютерної томографії) пухлинами НЗ протягом 2-6 років (у середньому 3,2 року). Зростання пухлин було малоістотним (від 8 до 17 мм, 11 мм у середньому). Таких пацієнтів ми відбирали для хірургічного лікування шляхом лапароскопічної адrenalектомії.

Спостереження прооперованих хворих протягом 2-10 років (у середньому $7,4 \pm 2,3$ року) продемонструвало ослаблення проявів гіперкортизолемії у більшості з них. Так, артеріальна гіпертензія стала більш контрольованою в усіх хворих, а у пацієнтів з асоційованим гіперальдостеронізмом зникла у 46% випадків. Зниження маси тіла відбувалося протягом першого року та досягало нормальних меж у 67% випадків. Зникнення цукрового діабету спостерігалось у 14% пацієнтів, пом'якшення перебігу – у 96% хворих. Менш помітним було відновлення щільності кісток за даними денситометрії. Воно було зареєстровано лише у 8% обстежених, але період спостереження був недостатньо довгим, а охоплення рентгєнівською денситометрією неповним.

Надати відповідь на питання, наскільки суттєвим може виявитися для здоров'я субклінічний синдром Кушінга, допоможуть лише масштабні рандомізовані контрольовані проспективні дослідження. Таких до даного часу практично не проводилось. Усі опубліковані дані грішать певними недоліками – більшість із них мають ретроспективний характер, групи порівняння вибиралися довільно, використовувалися неоднакові критерії лабораторної діагностики. Водночас отримано досить однозначну відповідь на питання про шкоду для здоров'я

прихованої гіперкортизолемії. Тривалий надлишок кортизолу призводить до інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії та її ускладнень, підвищеного ризику кардіоваскулярних ускладнень, прогресування атеросклерозу, остеопорозу та підвищеного ризику переломів. Причому низка праць, спрямованих на дослідження ефекту адrenaлектомії за аденом НЗ і субклінічного синдрому Кушінга, переконливо демонструють можливість зворотного розвитку більшості з перерахованих проявів гіперкортизолемії, перш за все – нормалізації глікемії, артеріального тиску, ваги, мінеральної щільності кісток. Водночас доказів зниження ризику смерті у хворих, які перенесли операцію та залишилися під симптоматичним консервативним контролем, до сьогодні не отримано через брак кількості моніторингових пацієнтів і тривалості спостереження [4, 7].

На підставі викладених вище спостережень можна зробити висновок, що рішення про скринінг на гіперкортицизм має ухвалюватися на підставі клінічної картини захворювання. Згідно з останнім консенсусом Американської спілки ендокринологів було визначено клінічні рекомендації скринінгу пацієнтів на прихований синдром Кушінга [1]:

- пацієнти з нетиповими клінічними ознаками для їх віку (наприклад, остеопороз, артеріальна гіпертензія);
- хворі з численними та прогресуючими симптомами, надто ті, що мають велику ймовірність наявності синдрому Кушінга (наприклад, з міопатією, плеторою, червоними стріями, підвищеною травматичністю шкіри та м'яких тканин у молодих осіб);
- діти, які відстають у рості, і діти з надмірною масою тіла;
- пацієнти з інциденталомою НЗ, які мають візуалізовані ознаки аденоми.

Щодо клінічної тактики стосовно осіб із виявленою прихованою гіперкортизолемією та інциденталомою НЗ є логічною та раціональною схема, запропонована італійськими вченими [4]. Автори пропонують активну хірургічну тактику для пацієнтів, молодших за 50 років, і стриману для тих, кому понад 70 років. Хворих 50-70 років із супутніми патологічними проявами, які потенційно можуть пояснюватися гіперкортизолемією (судинні ускладнення, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, надмірна вага, остеопороз тощо), мають недавню історію виникнення, прогресують або погано піддаються контролю, також відносять до категорії пацієнтів, для яких адrenaлектомія може мати оче-

видну користь. Тривалий перебіг хвороби з глибокими незворотними змінами органів-мішеней у хворих старшого віку, як правило, пов'язано з високою клінічною ефективністю адrenaлектомії [4].

Цікавим є той факт, що поліпшення показників гемодинаміки, глікемії, ваги пацієнтів після односторонньої адrenaлектомії з приводу аденоми НЗ відзначено і у групі хворих із відсутністю лабораторного підтвердження субклінічного синдрому Кушінга. Це свідчить про відносність існуючих лабораторних критеріїв та індивідуальну варіативність чутливості тканин до гормонів НЗ [9].

ВИСНОВКИ

1. Субклінічний (або прихований) синдром Кушінга є досить частим і недооціненим клініцистами ендокринним порушенням, що вимагає націленого пошуку, перш за все у групах ризику.
2. До груп підвищеної ймовірності виявлення гіперкортизолемії входять хворі з випадково виявленими утвореннями в НЗ і гіпофізі, хворі з остеопорозом, цукровим діабетом, метаболічним синдромом, діти із затримкою росту та надмірною вагою.
3. Найбільш надійним і простим скринінговим тестом на приховану гіперкортизолемію є нічна дексаметазонова проба (з подальшим підтвердженням іншим тестом). Тест на кортизол у слині (опівночі) вимагає напрацювання досвіду практичного застосування та клінічної оцінки.
4. Хворі з гормонально неактивними аденомами НЗ повинні не рідше, ніж 1 раз на рік проходити контрольне обстеження у зв'язку з високою ймовірністю прояву гіперсекреції кортизолу за навіть невеликого зростання пухлини.
5. Лапароскопічна адrenaлектомія у пацієнтів із кортикальними аденомами НЗ приводить до поступового зменшення асоційованих з синдромом Кушінга порушень (ожиріння, гіпертонія, гіперглікемія, остеопороз тощо), нерідко навіть за відсутності лабораторного підтвердження вихідної гіперкортизолемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al.* The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (5). – P. 1526-1540.
2. *Morris D.G., Grossman A.B., Nieman L.K.* Cushing's syndrome, 5th ed. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 1. – P. 429-453.

3. *Boscaro M, Arnaldi G.* Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 3121-3131.
4. *Terzolo M, Pia A, Reimondo G.* Subclinical Cushing's syndrome: definition and management // *Clinical Endocrinology.* – 2012. – Vol. 76. – P. 12-18.
5. *Tabarin A, Perez P.* Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7 (8). – P. 445-455.
6. *Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T.* Cushing's disease // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2012. – Vol. 7. – P. 41. – <http://www.ajrd.com/content/7/1/41>.
7. *Lindsay J.R., Nansel T., Baid S. et al.* Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 447-453.
8. *Raff H.* Utility of Salivary Cortisol Measurements in Cushing's Syndrome and Adrenal Insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94 (10). – P. 3647-3655.
9. *Iacobone M., Mantero F., Basso S.M. et al.* Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH independent hypercortisolism in a series of fifty patients // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2005. – Vol. 28. – P. 327-332.

РЕЗЮМЕ

Субклинический синдром Кушинга и его значение в эндокринологии и хирургии надпочечников

С.М. Черенько, А.А. Товкай, Л.В. Щекатурова, Е.Э. Третьяк

В работе проанализированы распространенность и возможные клинические варианты субклинического синдрома Кушинга, их отличие от классического варианта болезни. На основании литературных данных и опыта клиники (с анализом

данных 622 пациентов, перенесших адrenaлэктомию, 324 больных с метаболическим синдромом и 578 больных с подозрением на первичный альдостеронизм) исследована частота скрытой гиперкортизолемии, инволюция симптомов после адrenaлэктомии. Предложен рациональный диагностический подход с предпочтением ночной дексаметазоновой пробы в качестве скринингового теста.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга, диагностическая тактика, лапароскопическая адrenaлэктомия.

SUMMARY

Subclinical Cushing's syndrome and its importance for endocrinology and adrenal surgery

S. Cherenko, O. Tovkay, L. Shchekaturova, O. Tretiak

Comprehensive analysis of various clinical variants and prevalence of subclinical Cushing's syndrome was done in the article as well as its differences with classical course of disease. On the basement of literature and own clinical data (622 patients with adrenal masses who were underwent adrenalectomy, 324 patients with metabolic syndrome and 578 patients with suspected primary hyperaldosteronism) the rate of hidden hypercortisolemia was studied. Involution of symptoms after adrenalectomy was followed up. The topic was illustrated by literature review and own experience of 129 patients. The relevant diagnostic approach was proposed with emphasis on 1 mg overnight dexametasone test as most reliable screening analysis.

Key words: subclinical Cushing's syndrome, diagnostic and tactics, laparoscopic adrenalectomy.

Дата надходження до редакції 23.04.2014 р.