

М.Л. Кирилюк, Украинский научно-исследовательский центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Болезнь Иценко-Кушинга: современные подходы к диагностике и лечению

Синдром Кушинга (гиперкортицизм) включает большую группу признаков и прогрессирующих симптомов, которые отражают длительное и чрезмерно активное воздействие глюкокортикоидов на ткани. Несмотря на то что в большинстве случаев гиперкортицизм обусловлен ятрогенными факторами, эндогенный синдром Кушинга является редким расстройством. Согласно данным европейских популяционных исследований заболеваемость гиперкортицизмом составляет 2-3 случая на 1 млн населения в год. В США регистрируют от 0,7 до 2,4 новых случая болезни Иценко-Кушинга на 1 млн человек в год, то есть от 200 до 700 ежегодно.



М.Л. Кирилюк

При болезни Иценко-Кушинга в 90% случаев источником кортикотропина (адренокортикотропного гормона – АКТГ) является микроаденома гипофиза, в 5-7% – макроаденома, в остальных случаях выявляют гиперплазию клеток гипофиза.

Избыточная выработка кортизола, что является биохимическим признаком эндогенного синдрома Кушинга, может быть вызвана либо избыточной секрецией АКТГ (из гипофиза или другой эктопированной опухоли), либо независимой повышенной функцией надпочечников.

Болезнь Иценко-Кушинга чаще встречается у женщин детородного возраста, эктопический вариант – преимущественно у взрослых мужчин, надпочечниковый – у детей.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика

Главными и самыми ранними признаками синдрома Кушинга являются ожирение (86% больных) и артериальная гипертензия (68% пациентов). Кроме того, могут присутствовать такие симптомы: нарушение толерантности к углеводам (45% больных), вплоть до признаков сахарного диабета 2 типа, лунообразное лицо, багровый румянец (80% случаев), красно-фиолетовые стрии на животе, груди и внутренней поверхности бедер (50% женщин и 72% мужчин), вирилизация (гирсутизм, гипертрофия клитора, облысение висков) (65% пациентов), нарушение менструального цикла (60% больных), гипотрофия мышц конечностей и живота (миопатия) (45% женщин и 63% мужчин), петехии, кровоподтеки (32% женщин и 21% мужчин), остеопороз (31% женщин и 46% мужчин).

Другие, менее значимые симптомы включают слабость, изменения психики (34% женщин и 25% мужчин), гиперпигментацию кожи, наличие угревой сыпи, гипокалиемического алкалоза (21% женщин и 32% мужчин), нефролитиаза (6% женщин и 21% мужчин).

По данным скрининговых исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией, проведенных в 1994 и 2004 г., распространенность синдрома Кушинга составляет 0,5-1%. В одном из исследований, выполненном в 2002 г., из 86 больных с ожирением, направленных в эндокринную клинику по поводу сахарного диабета, гипертензии и/или синдрома поликистозных яичников, синдром Кушинга был обнаружен в 5,8% случаев. В исследовании 2003 года у 2-3,3% пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом хирургически был подтвержден диагноз синдрома Кушинга или легкого гиперкортицизма. Большинство этих больных страдало односторонними аденомами надпочечников. В исследовании, проведенном в 2007 г., у одного из 99 больных с впервые диагностированным сахарным диабетом хирургически было доказано наличие синдрома Кушинга. В другом исследовании, выполненном в том же году, неподозреваемый синдром Кушинга был обнаружен у 10,8% пациентов пожилого возраста с остеопорозом и переломом позвонков, у которых было проведено всестороннее обследование с целью поиска вторичных причин остеопороза.

В нетяжелых случаях диагностика болезни Иценко-Кушинга может быть затруднена, так как гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может наблюдаться и при отсутствии данного синдрома, в результате чего происходит перекрытие между физиологическими и патофизиологическими причинами гиперкортицизма.

Некоторые клинические признаки синдрома Кушинга могут обнаруживаться при таких состояниях, как беременность, депрессия и другие психические расстройства, алкогольная зависимость, резистентность к глюкокортикоидам, патологическое ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет.

Кроме того, у пациентов могут иметь место ряд патологических состояний или заболеваний, сопровождающихся умеренным избытком кортизола в крови, но считающихся обычным явлением среди населения в целом, например, ожирение, депрессия, диабет, гипертензия или нарушение менструального цикла. В результате происходит перекрытие в клинической картине у лиц с истинными расстройствами при синдроме Кушинга или без них.

Некоторые психические расстройства (депрессия, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство), слабо контролируемый сахарный диабет, алкоголизм могут ассоциироваться с умеренным гиперкортицизмом и приводить к ложным результатам тестов, указывающим на наличие синдрома Кушинга.

В клинической практике встречается вариант синдрома Кушинга с циклическим (волнообразным) течением, когда гиперкортицизм чередуется с периодами нормальных значений кортизола. В таких случаях внешние признаки синдрома Кушинга могут наблюдаться на фоне нормокортицизма.

Отдельного внимания заслуживает заболевание, носящее название «немой» кортикотропиномы. Заболевание проявляется повышенным уровнем АКТГ в крови без клинической картины болезни Иценко-Кушинга, хотя опухоль существует и может характеризоваться инвазией в окружающие ткани. Показано, что в «немых» кортикотропиномах отсутствует экспрессия фермента прогормон-конвертазы PC1/3.

Лабораторная и инструментальная дифференциальная диагностика

До проведения биохимического исследования рекомендуется получить подробный лекарственный анамнез, чтобы исключить чрезмерное воздействие экзогенных глюкокортикоидов.

У здоровых лиц со стабильными обычными циклами сна и бодрствования уровень кортизола в сыворотке начинает возрастать в 03:00-04:00 и достигает пика в 07:00-09:00, а затем уменьшается в течение дня до очень низкого уровня, если человек не подвергался стрессу и спал в полночь. Потеря циркадного ритма продукции кортизола с отсутствием самого низкого уровня в ночное время является значимой биохимической аномалией у пациентов с синдромом Кушинга. Эти различия в ритме секреции в норме и при патологии являются основанием для измерения ночного уровня кортизола.

Важно отметить, что циркадный ритм секреции кортизола снижается у многих пациентов с депрессией и у вахтовых рабочих и может отсутствовать у больных в критическом состоянии.

Для первоначального тестирования на наличие синдрома Кушинга (подтверждение либо исключение эндогенного гиперкортицизма) в клинических рекомендациях Европейского общества эндокринологов 2008 года предлагаются следующие биохимические тесты:

- 1) определение уровня свободного кортизола в моче (UFC; по меньшей мере 2 измерения);
- 2) определение ночного уровня кортизола в слюне (2 измерения);
- 3) короткий (ночной) супрессивный тест с дексаметазоном (короткая проба с дексаметазоном, DST) – 1 мг на ночь;
- 4) малый супрессивный тест с дексаметазоном (низкодозовый супрессивный тест (LDDST)) (2 мг/сут в течение 48 ч);
- 5) малый супрессивный тест с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортиколиберином.

Для дифференциальной диагностики разновидностей синдрома Кушинга применяют (рис. 2-4):

- 1) длинную супрессивную пробу с дексаметазоном (8 мг/сут в течение 48 ч);
- 2) пробу с кортиколиберином (CRH);
- 3) забор крови из нижних (задних) каменистых синусов.

Измерение уровня кортизола (в моче, сыворотке или слюне) и/или АКТГ в сыворотке является главной конечной точкой для каждого из рекомендуемых тестов. К сожалению, ни один тест не обладает оптимально высокой специфичностью. Первые четыре теста характеризуются приемлемой точностью для амбулаторных условий. У пациентов с высокой клинической предсказуемостью результата с целью ускорения диагностики можно выбрать одновременно выполнение двух тестов.

Нормальные диапазоны концентрации гормонов значительно варьируют в зависимости от используемого метода, поэтому важно интерпретировать результаты теста в контексте соответствующего нормального диапазона.

Свободный кортизол в моче (UFC). UFC обеспечивает комплексную оценку секреции кортизола в течение 24-часового периода. Он показывает уровень кортизола, который не связан с CBG (кортизол-связывающим глобулином), и выводится с почками в неизменном виде. Поэтому в отличие от сывороточного кортизола, который включает как кортизол, комплексированный с CBG, так и свободный гормон, на UFC не влияют некоторые состояния и лекарственные средства, изменяющие выработку и уровень CBG. Например, у здоровых женщин, принимающих оральные эстрогены, может отмечаться повышение уровня CBG и, следовательно, увеличение концентрации кортизола в сыворотке, однако уровень UFC у них остается в пределах нормы.

Ложноположительное повышение концентрации UFC можно наблюдать при значительном потреблении жидкости (>5 л/сут), что обуславливает значительное увеличение уровня UFC, любым физиологическим или патологическим состоянием, повышающим выработку кортизола. Ложноотрицательные результаты (ложнонизкое значение) анализа уровня кортизола в моче могут быть получены у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, когда СКФ снижается <60 мл/мин.

Ночной уровень кортизола в слюне. Этот простой в выполнении неинвазивный метод часто используется у детей для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга и простого ожирения.

Биологически активный свободный кортизол в крови находится в равновесии с кортизолом в слюне, а концентрация кортизола в слюне, по-видимому, не зависит от скорости выработки слюны. Увеличение содержания в крови кортизола отражается на его концентрации в слюне уже в течение нескольких минут.

Большинство клиницистов используют тест на определение ночного уровня кортизола в слюне. Концентрация кортизола в слюне в ночное время обеспечивает 92-100% чувствительность и 93-100% специфичность при диагностике синдрома Кушинга. Точность этого теста аналогична точности UFC. У пациентов, страдающих ожирением, обнаружена только 85% специфичность при использовании метода RIA, и 92% – при применении тандемной масс-спектрометрии.

Короткий (ночной) супрессивный тест с дексаметазоном (DST) (короткая проба с дексаметазоном). Тест предназначен для выявления гиперкортицизма.

Ночной супрессивный тест представляет собой простой амбулаторный тест. Обычно пациент принимает 1 мг дексаметазона в период между 23:00 и 24:00, а уровень кортизола измеряют в промежутке с 08:00 до 09:00 на следующее утро.

В норме назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов приводит к подавлению выработки АКТГ и кортизола. При эндогенном синдроме Кушинга любой этиологии подавление выработки АКТГ и кортизола, как правило, не происходит.

Определение ночного уровня сывороточного кортизола. В основе данного метода лежит факт потери у больных с синдромом Кушинга низшего уровня сывороточного кортизола в ночное время. Кровь необходимо взять на анализ в течение 5-10 мин после пробуждения пациента. Тест повышает точность UFC и DST до 1 мг. Так, при использовании у больных с высоким клиническим индексом подозрения на синдром Кушинга, но нормальным уровнем UFC и результатами супрессивной пробы с дексаметазоном ночная концентрация сывороточного кортизола во время сна >1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) или во время бодрствования >7,5 мкг/дл (207 нмоль/л) увеличивает вероятность наличия синдрома Кушинга. И наоборот, при низком клиническом индексе подозрения на синдром Кушинга, например, при простом ожирении, но при отрицательных результатах супрессивной пробы с дексаметазоном и умеренно повышенном уровне UFC ночной уровень сывороточного кортизола во время сна <1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) фактически исключает синдром Кушинга. Чувствительность метода составляет 100% при критерии оценки в 1,8 мкг/дл и более (>50 нмоль/л).

Малый супрессивный тест с дексаметазоном (2 мг/сут в течение 48 ч). Дексаметазон назначается в дозе 0,5 мг в течение 48 ч начиная с 09:00 в первый день с 6-часовым интервалом, то есть в 09:00, 15:00, 21:00 и 03:00. Уровень сывороточного кортизола измеряют в 09:00, через 6 ч после приема последней дозы дексаметазона. При строгом соблюдении условий тест можно проводить амбулаторно.

Для снижения вероятности ложноположительных результатов необходимо по крайней мере 2-недельное воздержание от употребления алкоголя.

Малый супрессивный тест с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортиколиберином (CRH). С целью улучшения чувствительности 48-часового теста (LDDST) (2 мг/сут), а также в случаях сомнительных результатов в отношении UFC разработан новый комбинированный тест со стимуляцией кортиколиберином.

Тест лучше проводить в стационаре. Выполняется малый супрессивный тест с дексаметазоном (2 мг/сут в течение 48 ч) с последующим введением CRH (1 мкг/кг, внутривенно, максимум 100 мкг) через 2 ч после приема последней дозы дексаметазона. Уровень кортизола в сыворотке измеряют через 15 мин после введения CRH.

Теоретически дексаметазон подавляет уровни сывороточного кортизола у лиц, не страдающих синдромом Кушинга, а также у небольшого количества больных с данной патологией. Однако если учитывать эффект введения CRH, то пациенты с синдромом Кушинга должны реагировать увеличением АКТГ и кортизола. Повышение уровня кортизола >1,4 мкг/дл (38 нмоль/л) подтверждает наличие эндогенного гиперкортицизма.

Длинная супрессивная проба с дексаметазоном. Тест используется для дифференциальной диагностики гиперкортицизма в стационарных условиях. Дексаметазон назначается в дозе 2 мг в течение 48 ч начиная с 09:00 в первый день с 6-часовым интервалом. Сывороточную концентрацию кортизола измеряют в 09:00, т.е. через 6 ч после приема последней дозы дексаметазона.

Проба основана на том, что при болезни Иценко-Кушинга аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (снижение выработки АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция АКТГ в ответ на введение кортиколибери-на), в то время как АКТГ-эктопическая опухоль или гормонально-активная опухоль надпочечника не обладают такими свойствами.

При гипофизарном синдроме Кушинга длительный прием дексаметазона должен снижать концентрацию UFC и кортизола в сыворотке более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем. Специфичность метода составляет 85%.

Проба со стимуляцией кортиколиберином и определение уровня АКТГ. Проба применяется для дифференциальной диагностики гиперкортицизма наряду с длинной супрессивной пробой с дексаметазоном в условиях специализированного стационара.

Если на фоне гиперкортицизма у больного обнаруживается минимальная концентрация АКТГ (базальный уровень более 5-10 пг/мл), то следует диагностировать гипофизарный или эктопический синдром Кушинга.

Метод обеспечивает лучшие результаты по сравнению с длинной пробой с дексаметазоном. Совпадение результатов положительной

Продолжение на стр. 4.

Болезнь Иценко-Кушинга: современные подходы к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 3.

большой дексаметазоновой пробы (длинной супрессивной пробы) и стимуляционного теста с кортиколиберином с чувствительностью 98-100% и специфичностью 88-100% свидетельствует о наличии болезни Иценко-Кушинга.

Забор крови из нижних (задних) каменных синусов. Данный метод используется для дифференциальной диагностики гипоталамического и эктопического синдрома Кушинга в нейроэндокринологическом стационаре. Взятие крови из правого и левого нижних каменных синусов с одновременным забором крови из периферической вены после стимуляции CRH (1 мкг/кг, внутривенно) с определением уровня АКТГ (на 3, 5, 10-й минутах) позволяет установить диагноз болезни Иценко-Кушинга в 96% случаев и локализацию аденомы гипофиза у 85% пациентов.

Повторное тестирование

Рекомендации относительно проведения дополнительного тестирования распространяются на больных с синдромом Кушинга с изначально нормальными результатами тестов, у которых появляются или прогрессируют признаки или симптомы синдрома Кушинга. Гиперкортизолизм может развиваться одновременно с прогрессированием клинического синдрома, что повышает вероятность положительных результатов повторных тестов. В данном случае речь идет о клинической предсказуемости результата дополнительного исследования.

Кроме того, необходимо повторное тестирование у пациентов с подозрением на циклический синдром Кушинга, поскольку у них могут быть получены нормальные результаты теста при бессимптомном течении заболевания.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на синдром Кушинга представлен в виде следующих шагов (рис. 1-3).

Не рекомендуется дальнейшее тестирование на предмет наличия синдрома Кушинга у лиц с согласованно отрицательными результатами двух различных амбулаторных тестов (кроме пациентов, у которых подозревается крайне редкий случай циклического течения заболевания).

У пациентов с согласованно положительными результатами двух различных амбулаторных тестов рекомендуется дополнительное обследование для определения причины синдрома Кушинга при условии отсутствия подозрения на наличие повышенного уровня кортизола, не связанного с синдромом Кушинга.

Инструментальная диагностика. Методом выбора диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области. Модифицированный протокол сканирования гипофиза предусматривает динамическое МРТ-сканирование (аппарат с напряженностью магнитного поля 3Т) с введением 1/2 дозы гадолиний-содержащего контрастного препарата. Может использоваться 1,5Т МРТ с различными вариантами стандартных импульсных последовательностей.

Компьютерная томография с внутривенным контрастированием менее эффективна по сравнению с МРТ в диагностике небольших аденом (менее 5 мм) и в верификации распространения больших опухолей, однако может быть использована, если проведение МРТ недоступно или противопоказано.

Ангиография повышает точность определения локализации аденомы при исследовании венозного оттока от гипофиза (см. тест со стимуляцией кортиколиберином).

Лечение. Методом выбора лечения болезни Иценко-Кушинга является хирургический. Вторая линия терапии включает проведение повторной операции, лучевой терапии, медикаментозной терапии, а также двусторонней адреналэктомии.

Методом выбора **хирургического лечения** болезни Иценко-Кушинга считается трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Показаниями к операции являются микроаденома (диаметр менее 1 см), кровоизлияние в опухоль, опухоль, прорастающая в клиновидную пазуху или сопровождающаяся истечением ликвора из носа, макроаденома с умеренным супра- или параселлярным ростом).

Стойкая ремиссия болезни Иценко-Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии достигается примерно в 65-98% случаев. С другой стороны, частота рецидивов заболевания после микрохирургической аденомэктомии может достигать 2-26% (5-10% в течение первых 5 лет после операции, 10-20% через 10 лет). Время возникновения рецидива колеблется от 0,5 года до 20 лет. При этом частота осложнений после трансфеноидальной аденомэктомии по поводу болезни Иценко-Кушинга значительно выше, чем после микрохирургического лечения больных с аденомами гипофиза в целом.

Хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга может быть симптоматическим, направленным на быстрое подавление избыточной продукции глюкокортикоидов. Может быть выполнена одно- или двусторонняя адреналэктомия, чрезкатетерная чрезвенная химическая деструкция надпочечников. В 5-10% случаев после двусторонней тотальной адреналэктомии развивается синдрома Нельсона.

Лучевая терапия. Фракционная лучевая γ -терапия может быть традиционно рекомендована после субтотальной резекции макроаденомы гипофиза, при рецидивах опухолей, при сохранении гиперсекреции АКТГ после операции. Доза на курс – 40-45 Гр. Клинико-биохимическая ремиссия после лучевой терапии достигается у 42-83% взрослых больных. Контроль роста опухоли варьирует от 93 до 100%.

При торпидном течении заболевания, когда состояние пациента позволяет ожидать отсроченного наступления ремиссии, в качестве метода лечения может быть выбрана стереотаксическая радиохирургия узкоколлимированными фотонными пучками (Gamma-Knife), высокоэнергетическим излучением с применением медицинских линейных ускорителей (LINAC), использование кибер-ножа (CyberKnife®), протонотерапия.

Комбинирование стереотаксической радиохирургии с другими видами лечения, в частности с односторонней адреналэктомией

и/или химической деструкцией надпочечников, позволяет, как правило, достигнуть клинического улучшения и ремиссии заболевания за более короткий промежуток времени.

Медикаментозное лечение. Медикаментозное лечение болезни Иценко-Кушинга направлено на подавление избыточной продукции АКТГ, глюкокортикоидов, блокаду действия гормонов на периферии. Его применяют в том числе в качестве предоперационной подготовки.

Терапия ингибиторами стероидогенеза

• **Кетоконазол**, ингибитор 20,22-десмолазы, является наиболее предпочтительным, вызывает малое количество побочных эффектов. Стартовая доза 400-600 мг (до 800 мг) в сутки титруется до 1200-1600 мг. Применяют в качестве монотерапии примерно у 70% больных.

• **Миготан** (хлоритан), ингибитор 18-бета-гидроксилазы и 3-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы, применяется в дозе 0,5-1 г/сут в течение 1-4 недель. Используется в виде монотерапии. В дозе 4 г/сут сохраняется в жировой ткани на протяжении 22 мес. Приводит фактически к медикаментозной адреналэктомии.

• **Метирапон**, ингибитор 11-гидроксилазы, доза от 0,5-1 до 6 г/сут. Осложнения – гипертония, гипокалиемия, гирсутизм. В США не используется.

• **Аминоплотетимид**, блокирует превращение холестерина в прегненолон, доза 1-2 г/сут. Используется в комбинации с другими методами лечения.

• **Этомидат** (вводится внутривенно), может применяться, если пероральный прием лекарственных средств невозможен.

Каберголин в дозе 3,5 мг (1,5-6 мг) в неделю у 30-40% пациентов отдельных групп способствует наступлению ремиссии заболевания на протяжении 2-5 лет наблюдения.

Пасиреотид – аналог соматостатиновых рецепторов (sst2, sst5), позволяет достичь полной ремиссии у 29-36% и частичной – у 15% пациентов до 6 лет. Эксперты FDA в 2012 году приняли положительное решение по заявке на регистрацию пасиреотида, основываясь на результатах клинического рандомизированного исследования III фазы. У части пациентов, принимавших лекарственное средство, было отмечено снижение уровня свободного кортизола в моче, а также у отдельной подгруппы участников исследования зафиксировали его нормализацию. У 26,3% пациентов, получавших пасиреотид подкожно в дозе 900 мкг 2 раза в сутки, и у 14,6% больных, получавших препарат подкожно в дозе 600 мкг 2 раза в сутки, средний уровень свободного кортизола в моче достиг нормальных значений. Данный терапевтический эффект наблюдался на шестом месяце терапии. Препарат назначают пациентам, которым не показана операция или же она неэффективна, а также в случае отказа больных от хирургического вмешательства. В сочетании с каберголином эффективность лечения (частота наступления ремиссии) повышается до 53%, а при тройной терапии (пасиреотид 250 мкг 3 раза в сутки, каберголин 0,5 мг 1 раз в неделю и кетоконазол 200 мг 3 раза в сутки) – до 88%.



Рис. 1. Шаг 1

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на наличие синдрома Кушинга. Все предложения являются рекомендациями, за исключением тех, которым предшествует предположение. Диагностические критерии, предполагающие наличие синдрома Кушинга, – это повышение уровня свободного кортизола в моче по сравнению с обычным диапазоном исследования, уровень кортизола в сыворотке >1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона и ночной уровень слюнного кортизола >145 нг/дл (4 нмоль/л). Dex-CRH – малый супрессивный тест с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортиколиберином (CRH) (L.K. Neiman et al., 2008)

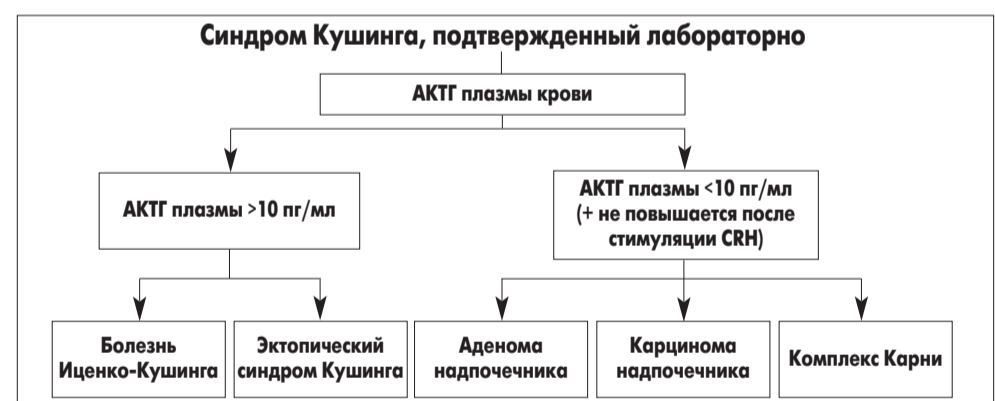


Рис. 2. Шаг 2. Лабораторное (биохимическое) определение подтипа синдрома Кушинга: АКТГ-зависимый versus АКТГ-независимый (L.K. Neiman et al., 2008).

Примечание: CRH – кортиколиберин.

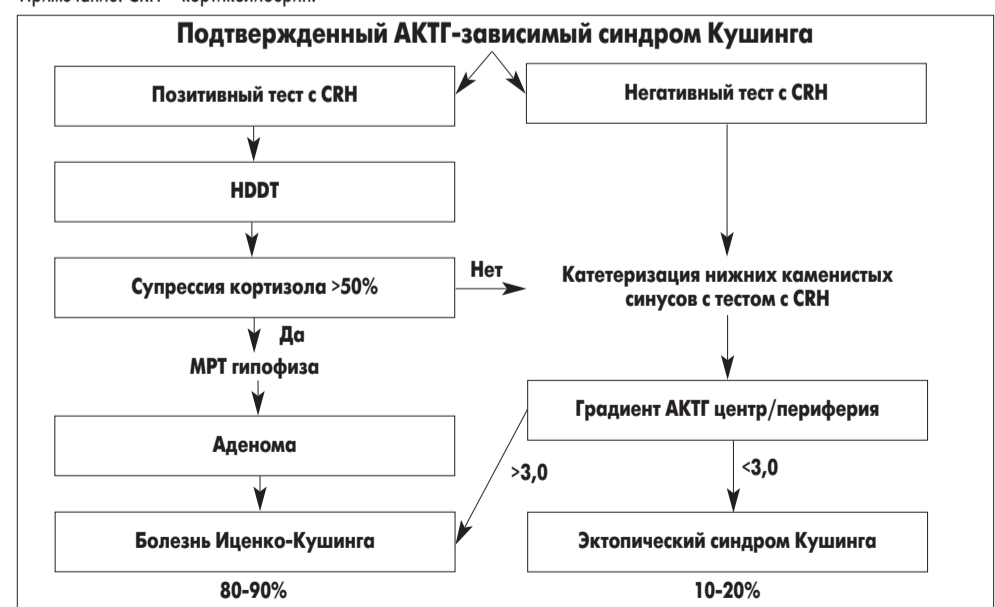


Рис. 3. Шаг 3. Лабораторное (биохимическое) определение подтипа АКТГ-зависимого синдрома Кушинга: eutopic versus ectopic (L.K. Neiman et al., 2008).

Примечание: CRH – кортиколиберин. HDDT – длинная супрессивная проба с дексаметазоном.