

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(21)

2019 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.19
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 110 экз.
Усл. печ. л. 20,5. Уч.-изд. л. 11,8.
Зак. 20.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Велякин (к.б.н., доцент),
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.),
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),
А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),
А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент),
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н.),
Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор),
Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.),
А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент),
А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор),
А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

Редакционный совет

В.И. Жарко (Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск),
О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск),
С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),
Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва),
М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск),
В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск),
В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2019

№ 1(21)

2019

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Редакторская колонка

- А.В. Рожко, Е.Л. Богдан**
 ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе минимизации медицинских последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС 6

Обзоры и проблемные статьи

- Е.М. Бредихин, А.В. Величко**
 Субклинический синдром Кушинга. Современные подходы к диагностике и лечению 11
- Г.Н. Фильченков, Е.Г. Попов, И.А. Чешик, Е.Ф. Конопля**
 Физиология стероид-транспортных белков крови в процессе старения (обзор) 21

Медико-биологические проблемы

- О.Н. Антипенко**
 Эффективность нового ферроцианид-содержащего сорбента 30
- К.Н. Буздалькин**
 Метод оперативной оценки доз облучения персонала, ожидаемых в результате ингаляции радионуклидов при тушении пожаров 36
- Н.Г. Власова**
 Радиационные аварии 43
- Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова**
 Метод индивидуализации дозы внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненной территории, при недостатке или отсутствии данных СИЧ-измерений 51
- Д.В. Кононенко, Т.А. Кормановская**
 Оценка риска для здоровья населения субъектов Российской Федерации при равномерном пожизненном облучении радоном 56

Editorial column

- A.V. Rozko, E.L. Bogdan**
 SI «The republican research center for radiation medicine and human ecology» in a system of minimizing the consequences of the chernobyl accident

Reviews and problem articles

- E.M. Bredihin, A.V. Velichko**
 Subclinical Cushing syndrome. Modern approaches to diagnosis and treatment
- G.N. Filchenkov, E.H. Popoff, I.A. Cheshyk, E.F. Konoplya**
 Physiology of steroid-specific transport proteins during aging (review)

Medical-biological problems

- O.N. Antipenko**
 The efficacy of the new ferrocyanide-containing sorbent
- K.N. Bouzdalkin**
 A method for rapid assessment of radiation exposure of personnel is expected as a result of the inhalation of radionuclides in case of fighting fires
- N.G. Vlasova**
 The radiation accidents
- E.A. Drozd, N.G. Vlasova**
 A method of internal dose individualization to population living on a contaminated territory in the absence of data from WB-measurements
- D.V. Kononenko, T.A. Kormanovskaya**
 Risk assessment for the population of the regions of the Russian Federation from constant lifelong exposure to radon

- Т.А. Кормановская, Н.А. Королева, Е.С. Кокоулина, Т.А. Балабина**
Природное облучение работников неураниевых отраслей промышленности в Российской Федерации 62
- Е.Ф. Мицура, Л.И. Волкова**
Значение гематологических показателей в диагностике наследственного сфероцитоза у детей первого года жизни 68
- И.В. Орадовская, Т.Т. Радзивил**
Мониторинг иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината при наличии хронических заболеваний. Зависимость от возраста, сроков контакта с факторами профвредности и дозы облучения 73
- И. М. Хмара, Н.А. Васильева, Н.С. Корытко**
Композиция тела у женщин с нормальной и избыточной массой тела в различные периоды репродуктивного здоровья 86

Клиническая медицина

- В.В. Зарецкий, С.А. Игумнов, Н.В. Коренский, Ю.В. Блыш**
Био-психо-социальные особенности отклоняющегося поведения у подростков, характеризующихся сочетанным употреблением психоактивных веществ 98
- М.В. Белевцев, М.Г. Шитикова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарапова, Ю.С. Жаранкова, А.С. Купчинская, С.Н. Алешкевич, А.П. Саливончик, И.С. Сакович, Е.А. Полякова, Т.А. Углова, О.В. Алейникова**
Иммунологические и генетические особенности общей варибельной иммунной недостаточности (ОВИН) у детей и взрослых в Республике Беларусь 104
- Е.В. Власова-Розанская**
Медицинская реабилитация пациентов с системной красной волчанкой 112
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, А.А. Ковалевич, Л.А. Смирнова**
Иммунофенотипические маркеры CD56, CD117, CD33, CD20 и их роль при моноклональной гаммапатии неопределенного генеза и множественной миеломе у пациентов гомельского региона 117

Clinical medicine

- V.V. Zaretsky, S.A. Igumnov, N.V. Karenski, Y.V. Blysh**
The bio-psycho-social features of the adolescents with deviant behavior who using combined psychoactive substances
- M. Belevtsev, M. Shytikova, I. Gurianova, S. Sharapova, J. Zharankova, A. Kupchinskaja, S. Aleshkevich, A. Salivonchik, I. Sakovich, E. Poliarova, T. Uglova, O. Aleinikova**
Immunological and genetic features of common variable immune deficiency (CVID) in children and adults in the Republic of Belarus
- E.V. Vlasova-Rozanskaya**
Medical rehabilitation of patients with systemic lupus erthematosus
- Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, A.A. Kavalevich, L.A. Smirnova**
Significance of the expression of tumor antigens CD56, CD117, CD33, CD20 as prognostic factors in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

- С.А. Лихачев, Н.Н. Усова, А.Н. Цуканов, Д.А. Голубова, А.А. Мельников**
Объективизация хронического болевого синдрома у пациентов с сахарным диабетом 124
- Ya. Navmenova, I. Savasteeva, M. Rusalenko, E. Mahlina, N. Holupko, T. Gavrylenko**
Assessment of possible risk factors for the development of anxiety disorders in patients with diabetes mellitus type I 131
- Е.В. Родина, Н.И. Корженевская, Д.П. Саливончик, Д.И. Гавриленко**
Роль предикторов электрической нестабильности миокарда предсердий в ранней диагностике пароксизмальной фибрилляции предсердий и их связь со структурно-функциональными изменениями сердца 138
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Н. Козарь, В.В. Кошкевич, А.В. Воропаева, А.А. Силина, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко**
Молекулярно-генетическая и клинико-лабораторная характеристики пациентов с идиопатическим миелофиброзом 144
- С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Е.Ф. Мицура**
Клиническая манифестация иммунной тромбоцитопении у детей 150

Обмен опытом***Experience exchange***

- С.А. Иванов, В.А. Кривенчук, Д.Д. Редько, И.Д. Шляга, В.С. Волчек**
Реконструкция крыла носа носогубным лоскутом и модифицированным пазл-лоскутом: сравнительная характеристика косметических результатов 156
- S.A. Ivanou, V.A. Krivenchuk, D.D. Radzko, I.D. Shlyaga, V.S. Volchek**
Nasal ala reconstruction with nasolabial flap and with modified «puzzle» flap: comparative study of cosmetic outcomes

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

По некоторым данным субклинический синдром Кушинга является самой часто встречаемой гормонально активной опухолью среди инциденталом надпочечников, причиной развития метаболического синдрома и патологией, увеличивающей риск развития его осложнений. В настоящее время в мировой литературе и клинических рекомендациях нет единого мнения по диагностике, оценке клинических проявлений и рисков, разнятся подходы к ведению, показания к хирургическому лечению. В данной статье представлен обзор литературных данных по субклиническому синдрому Кушинга. Проведен анализ современных подходов к диагностике, тактике ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга, гиперкортизолемиа, опухоли надпочечников

Введение

Опухоли надпочечников – одни из самых распространенных опухолей у человека, выявляемые при аутопсиях [1]. На современном этапе отмечается рост выявления опухолей надпочечников при обследовании по поводу не связанных с ними заболеваний. Это связано с развитием и широким внедрением визуализирующих технологий, таких как УЗИ, РКТ, МРТ. Все это привело к выделению таких образований в отдельную группу – «случайно найденных опухолей надпочечников», или инциденталом. В настоящее время инциденталомы, часто называемые «болезнью современных технологий», представляют довольно серьезную клиническую проблему [2]. Большинство инциденталом – это доброкачественные, гормонально неактивные образования. Стоит отметить, что в понятие инциденталомы не включают образования, выявленные при диагностике злокачественных опухолей, и образования с явной гормональной активностью [3]. Вторая большая группа инциденталом – это образования, для которых характерны автономная, независимая от влияния гипоталамо-гипофизарных механизмов, гиперпродукция кортизола без явных фенотипических проявлений гиперкор-

тицизма – т.н. субклиническим синдромом Кушинга (ССК). Его частота, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 30% (по данным аутопсий 1,8-8,7% в общей популяции) среди всех инциденталом [4]. Такой большой разброс частоты встречаемости обусловлен отсутствием единых критериев диагностики ССК, трудностями при его лабораторной верификации. Соответственно и в вопросах лечебной тактики при ССК не существует единых подходов. В данном обзоре мы представим и систематизируем современные взгляды на диагностику и лечебную тактику при ССК.

Определение

Субклиническая гиперсекреция кортизола надпочечниковыми инциденталомами впервые описана Beierwaltes в 1974. Сообщалось о двух пациентах с односторонним накоплением ¹³¹I-19-йодохолестерина (NP-59) надпочечниковыми аденомами, что указывало на их гиперфункцию, хотя клинических и биохимических проявлений синдрома Кушинга у них не было. Данный феномен сочли аналогичным обнаружению горячих узлов в щитовидной железе при отсутствии тиреотоксикоза. Однако дальнейшие исследования [5] выявили наличие субкли-

нической секреции кортизола у пациентов с надпочечниковыми инциденталоматами, и для обозначения данного состояния был предложен термин «преклинический синдром Кушинга». Но, в связи с тем, что трансформации «преклинического синдрома Кушинга» в манифестный выявлено не было, в дальнейшем стал использоваться термин «субклинический синдром Кушинга». Недавно предложенный термин – субклиническая автономная гиперсекреция глюкокортикоидов (САГГ, subclinical autonomous glucocorticoid hypersecretion (SAGH)) для определения автономной секреции кортизола аденомой надпочечников у пациентов без симптомов синдрома Кушинга. Его введение объясняется тем, что многие симптомы гиперкортизолизма, особенно гипертония, ожирение и диабет, не являются специфическими и не всегда их развитие обусловлено именно гиперпродукцией кортизола [6]. В настоящее время наиболее часто используемым термином остается «субклинический синдром Кушинга». Таким образом «субклинический синдром Кушинга» – это автономная (АКТГ независимая) гиперпродукция кортизола доброкачественной опухолью надпочечника, не приводящая к клиническим проявлениям синдрома Иценко-Кушинга, но выявляемая с помощью лабораторных тестов и обуславливающая развитие таких патологических состояний как артериальная гипертония, сахарный диабет, остеопороз, дислипотеинемия, ожирение.

Этиология

Этиологических факторов, ответственных за развитие автономных кортизолпродуцирующих опухолей надпочечников, не установлено. В настоящее время опубликован ряд исследований, в которых доказана повышенная экспрессия мРНК генов CYP17 и CYP11B1 в ткани удаленных кортизол-продуцирующих опухолей надпочечников, которые регулируют выработку стероид-экспрессирующих ферментов. Ген CYP17 кодирует фермент цитохром P450c17 α , который регулирует активность как 17 α -гидроксилазы, так и

17,20-лиазы в пути биосинтеза стероидов. CYP11B1 ответственен за синтез фермента 11-бета-гидроксилазы. Этот фермент синтезируется в надпочечниках и входит в состав ферментов цитохрома P450. Эти ферменты участвуют в образовании и расщеплении различных молекул внутри клеток. 11-бета-гидроксилаза регулирует преобразование 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. В норме эти процессы запускаются адренкортикотропным гормоном (АКТГ). При ССК гиперэкспрессия вышеуказанных генов может приводить к автономной (АКТГ независимой) гиперкортизолемии и нарушению суточного ритма секреции [7]. Так же есть исследования, связывающие мутации гена PRKACA и развитие ССК. PRKACA – ген, кодирующий одну из каталитических субъединиц протеинкиназы А, которая ответственна за ЦАМФ-зависимое фосфорилирование белков, что важно для многих клеточных процессов, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [8]. Так же авторы вышеуказанных исследований отмечают, что они проведены на малом количестве материала, и требуются дальнейшие исследования.

Клинические проявления ССК

Так как при ССК имеет место субклиническая автономная гиперпродукция кортизола, нарушение его суточного ритма секреции, то клинические проявления, свойственные для манифестного синдрома Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, характерный «кушингоидный» тип ожирения, стрии, гиперпигментация, гирсутизм), не характерны. При ССК же выявляются неспецифические нарушения, характерные для метаболического синдрома, это – артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, дислипотеинемия, ожирение, остеопороз.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Развитие при ССК т.н. кортизол-индуцированной гипертонии отмечено в

большом количестве исследований [9, 10]. По некоторым данным – при нацеленном скрининге и своевременной диагностике скрытая гиперкортизолемиа может быть выявлена у 5,7% пациентов с артериальной гипертензией [11]. Основными факторами в её генезе считаются дефицит оксида азота, обусловленный супрессивным влиянием кортизола на эндотелиальную синтазу оксида азота (endothelial nitric oxide synthase (eNOS)), задержка натрия почками, повышение вазоконстрикторной чувствительности к глюкокортикоидам, увеличение уровня эндотелина-1 (эндогенный стимулятор синтеза ГКС и роста клубочковой зоны надпочечников). Ряд авторов утверждает, что для ССК характерна длительно текущая, стойкая, трудно поддающаяся медикаментозной коррекции артериальная гипертензия. Однако практически все исследователи отмечают, что отсутствие единых критериев диагностики ССК может приводить к искажению результатов исследований и сложностям при проведении метаанализов [12]. Наличием иной этиологии гипертензии и вторичным поражением почек объясняется наличие определенного процента пациентов с ССК, у которых хирургическое лечение не привело к положительной динамике АД.

В настоящее время существует ряд работ, в которых выявлено значимое преобладание ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ССК по сравнению с гормонально неактивными опухолями [12]. Потенциальные механизмы патогенеза ИБС при субклиническом гиперкортицизме включают в себя морфологические и функциональные изменения в гладких мышцах сосудов, эндотелиальных клеток, миокарда; дисфункция левого желудочка. Кроме того, известно, что кортизол оказывает ингибирующее действие на ангиогенез. Стимуляция ангиогенеза в ответ на гипоксию является одним из важнейших компонентов гомеостаза различных тканей, в том числе и миокарда. Реализуется она посредством выработки гипоксией индуцируемого фактора 1 α (HIF-1), который через сти-

муляцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) запускает процессы ангиогенеза. Как показывают данные исследований, в процессе патологической перестройки миокарда, его гипертрофии, а затем дилатации с развитием сердечной недостаточности, одну из ключевых ролей играет HIF-1 [13, 14]. Гиперсекреция кортизола подавляет VEGF опосредованный ангиогенез, что быстрее приводит к дезадаптации процессов компенсации сердечной деятельности и развитию тяжелых форм ИБС [14]. Учитывая вышеперечисленное, дальнейшее изучение связи ИБС и субклинического гиперкортицизма видится крайне перспективным направлением.

При ССК определяется стойкое увеличение уровней гомоцистеина и альфа-1 антитрипсина, достоверное снижение активности X и XI факторов свертывания, что приводит к клинически значимой гиперкоагуляции, а соответственно, и более высокому риску венозных и артериальных тромбозов.

Нарушения углеводного обмена

О том, что при гиперкортизолемиа любой этиологии будут наблюдаться нарушения углеводного обмена, несложно предположить, зная влияние глюкокортикоидов на глюконеогенез, инсулин-зависимый метаболизм глюкозы, секреторную активность В-клеток поджелудочной железы [15]. На настоящий момент проведено и проводится довольно большое количество исследований, направленных на выявление характерных для ССК нарушений углеводного метаболизма. Однако полученные данные довольно противоречивы. Связь ССК, диабета 2 типа и нарушения толерантности к глюкозе выявлялась в 5-69% случаев [16]. Так же существуют данные по встречаемости ССК у 0-9,4% пациентов с СД 2 типа. Такая высокая вариабельность результатов может быть объяснена тем, что данные исследования проводились на протяжении 20 лет, а за это время значительно изменились подходы к диагностике как диабета, так и ССК. В итоге, при анализе вышеуказанных

данных, связь между ССК и нарушениями углеводного метаболизма очевидна, однако степень влияния именно длительной автономной субклинической гиперкортизолемии на генез сахарного диабета 2 типа и нарушения толерантности к глюкозе требует дальнейшего исследования.

Ожирение и дислиппротеинемия

В исследовании Debono et al. [17], выявлено, что у пациентов с ССК частота висцерального ожирения, с характерным «кушингоидным» фенотипом, значительно выше, чем у пациентов с гормонально неактивными образованиями надпочечников, найденными при помощи компьютерной томографии. Несколько работ показывают связь ССК и гиперхолестеринемии, снижение уровня холестерина, ЛПВП и гипертриглицеридемии в сравнении с группой неактивных инциденталом. Papanastasiou et al. показали увеличение частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ССК [18]. Но, не глядя на то, что влияние гиперкортизолизма на жировой обмен не подвергается сомнению и выявление схожих нарушений при ССК ожидаемо, в вышеперечисленных исследованиях выявлена скорее ассоциация, нежели причинно-следственная связь между ССК и нарушениями жирового обмена.

Остеопороз

Влияние глюкокортикоидов на метаболизм костной ткани довольно хорошо изучено. У пациентов с эндогенным и экзогенным гиперкортицизмом наблюдается т.н. глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГИО). ГИО – представляет собой комплекс нарушений, проявляющихся увеличением резорбции костной ткани и замедлением процессов остеогенеза, приводящий к увеличению частоты переломов позвоночника. Его развитие обусловлено стойким гиперкортизолизмом при манифестном синдроме Кушинга независимо от этиологии. Соответственно и при изучении ССК многие исследователи уделяли большое внимание костно-

му метаболизму. В их работах была отмечена связь субклинического гиперкортизолизма и остеопороза, в частности увеличение частоты переломов позвоночника по сравнению с группами пациентов с гормонально неактивными инциденталомами и группами контроля. Чаше всего это переломы грудных позвонков, и их частота при ССК сопоставима с их частотой при манифестном синдроме Кушинга. Отмечено, что при ССК нарушения костного метаболизма развиваются не независимо от пола пациентов. В ряде работ была выявлена связь между соотношением «кортизол/дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-S04, ДЭА-С, Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S), которое является известным маркером гиперкортицизма (в руководстве американской ассоциации эндокринологов и эндокринных хирургов по менеджменту надпочечниковых инциденталом, сниженный уровень DHEA-S является диагностическим критерием ССК) [18]. Таким образом, пациенты с ССК имеют значительно большую частоту остеопорозиндуцированных переломов позвоночника, и гиперкортизолизм, даже субклинический, является важным фактором риска их развития. Снижения уровня DHEA-S также может влиять на развитие нарушений костного метаболизма [19].

В нескольких публикациях отмечается влияние ССК на структуру и функцию центральной нервной системы. Guldiken et al. [20] предполагают, что субклинический гиперкортизолизм может приводить к развитию быстро прогрессирующей, метаболической деменции.

Влияние на смертность

В исследованиях Debono et al. (2014 г.) было показано увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ССК в сравнении с нефункционирующими надпочечниковыми инциденталомами [17]. Было доказано, что именно уровень кортизола является предиктором роста смертности. Однако малая выборка в данном исследовании не позволяет заявлять о четко до-

казанном увеличении риска смертности у пациентов с ССК, что показывает необходимость проведения дальнейших больших, мультицентровых исследований.

В заключении хочется отметить, что в настоящее время доминирующей позицией становится та, что ССК является серьезным самостоятельным заболеванием, приводящим к развитию метаболического синдрома и его осложнений. При ССК отмечены повышенные риски развития осложнений, влияющих как на качество жизни пациентов, так и на смертность. Соответственно, при ССК необходимы разработка единых, эффективных методов диагностики и тактики лечения.

Диагностика

Диагностика ССК базируется на выявлении субклинического АКТГ-независимого гиперкортицизма и/или нарушений его циркадного ритма секреции, и методов, визуализирующих опухоли надпочечников.

Лабораторная диагностика

Малая ночная дексаметазоновая проба (МНДП, ночной подавляющий тест с дексаметазоном, dexamethasone suppression test (DST), overnight dexamethasone suppression test). Показывает снижение чувствительности цепи обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к глюкокортикоидам у пациентов с гиперкортицизмом. У здоровых людей введение экзогенного глюкокортикоида (дексаметазона) приводит к подавлению секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), что приводит к супрессии секреции эндогенного кортизола. При отсутствии супрессии кортизола в утренней пробе крови можно говорить о наличии АКТГ-независимого гиперкортицизма. Возможно применение 1, 2, 3 или 8 мг дексаметазона для проведения пробы, однако в большинстве рекомендаций отмечается, что оптимальным является применение 1 мг дексаметазона, т.к. применение больших доз не повышало чув-

ствительность теста [21, 22, 23, 24]. Тем не менее, между всеми вышеперечисленными рекомендациями имеются разногласия по определению пороговых диагностических значений (cut-off points). В американском гайдлайне принято считать верхней границей 138 нмоль/л, что существенно увеличивает специфичность метода. Однако существует ряд публикаций, где отмечено, что в норме уровень кортизола после МНДП снижается ниже 50 нмоль/л, а в исследовании Piaditis et al. [25] показано, что у пациентов с интактными надпочечниками по результатам КТ утренний кортизол снижался ниже 30,1 нмоль/л. Опираясь на эти данные, европейское общество эндокринологов и японское общество эндокринологов [22, 24] рекомендуют разделять результаты на 3 группы. Выше 138 нмоль/л – подтвержденный ССК, 138-50 нмоль/л – подозрительный ССК (серая зона), 50 нмоль/л – нет данных, подтверждающих ССК.

Уровень кортизола плазмы крови в полночь считается специфичным тестом. Основным его недостатком является необходимость госпитализации. Является основным критерием нарушения циркадного ритма секреции кортизола, что, в свою очередь, – ранним маркером гиперкортицизма. Определение же вечернего уровня кортизола слюны хорошо зарекомендовало себя при диагностике манифестного синдрома Кушинга, но при ССК имеет низкую специфичность. Определение утреннего уровня АКТГ (ниже 10 пг/мл), уровень кортизола суточной мочи, уровень ДНЕА-S не показывают высокой чувствительности и специфичности и рекомендуются к использованию как дополнительные тесты при дообследовании подозрительных на ССК результатов МНДП.

И все же следует отметить, что предлагаемые в вышеперечисленных руководствах схемы диагностики крайне неоднородны, что затрудняет возможности при проведении метаанализа данных, полученных из различных исследовательских центров. Вторая проблема – отсутствие исследования гормональных тестов у лиц с подтвержден-

ным отсутствием поражения надпочечников, что, в свою очередь, приводит к неоднородности пороговых диагностических значений. Поэтому в настоящее время существует значимая необходимость в стандартизации диагностических критериев ССК и проведения исследований на их основе.

Методы визуализации

Инциденталомы надпочечников выявляются с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (контрастной и безконтрастной) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). И хотя эти методы полезны для выявления и определения тканевой принадлежности образований надпочечников, исследований возможности оценки функциональных характеристик образований с их помощью практически не проводилось. Только в исследовании Olsen et al. была проведена попытка определить преобладающие радиологические характеристики образований надпочечников у пациентов с лабораторными критериями ССК (МНТП выше 50 нмоль/л, АКТГ ниже 10 пг/мл) [26]. В этой группе пациентов преобладали образования с размерами более 2,5 см и НУ ниже 1 (45%). И хотя в исследовании отмечена его мультицентричность, а также неполные лабораторные данные у примерно 1/3 пациентов, оно показывает, что рентгенологические данные могут быть полезны при диагностике функционального состояния опухолей надпочечников. Применение же МРТ и сцинтиграфии с ¹³¹I-19-иодхолестеролом, позитронно-эмиссионная томография полезно лишь в случаях затруднений при визуализации образований надпочечников обычными методами и данных об их использовании для оценки функционального состояния нет.

Лечебная тактика

В настоящее время существуют 4 основные клинические рекомендации по ведению пациентов с ССК. Это: гайдлайн Clinical Guidelines Subcommittee (CGS) of The Endocrine Society (США, Великобри-

тания); руководство Американской ассоциации клинических эндокринологов и эндокринных хирургов (AAACE/AAES); рекомендации Национального института здоровья (The National Institutes of Health Consensus Development Program (NIH)); и гайдлайн Европейского общества эндокринологов и Европейской сети по изучению опухолей надпочечников (European Society of Endocrinology, European Network for the Study of Adrenal Tumors (ESE/ENSAT)) [21, 22, 27, 28, 29]. Все это руководства по ведению инциденталом надпочечников, частью которых являются рекомендации по лечению и диагностике ССК. Как и предполагалось, рекомендации, предлагаемые в данных руководствах, разнятся, причем некоторые из них высказывают диаметрально противоположные мнения. Практически единственная позиция, в которой сходятся все гайдлайны – это использование МНТП с 1 мг дексаметазона и уровня АКТГ крови как скрининга автономной гиперкортизолемии. Однако при определении пороговых диагностических значений рекомендации начинают расходиться. ESE/ENSAT считают результат менее 50 нмоль/л нормой, более 138 нмоль/л – подтвержденным ССК; AAACE/AAES и NIH пороговой величиной считают 138 нмоль/л, а все, что ниже – нормой. ESE/ENSAT при ведении пациентов с «возможным ССК» предлагают выбирать тактику лечения в зависимости от возраста, выявленной патологии и рисков, и только группе пациентов, которые готовятся для оперативного лечения, рекомендуют определять утренний уровень АКТГ крови для подтверждения автономной гиперкортизолемии. В общеевропейском гайдлайне не рекомендуется использование ночного уровня кортизола крови или слюны, хотя более ранние руководства Французского и Итальянского обществ эндокринологов рекомендовали эти тесты в качестве скрининга и подтверждающих анализов [29], AAACE/AAES и NIH в качестве подтверждающих тестов рекомендуют большую дексаметазоновую пробу, уровень АКТГ кро-

ви и определения DHEA-S. Кортизол суточной мочи и скинтиграфия надпочечников как дополнительные тесты рекомендовались лишь в руководстве Французского общества эндокринологов.

ААСЕ/ААЕС и ЕСЕ/ЕНСАТ при подтвержденном ССК рекомендуют оперативное лечение с операцией выбора – лапароскопической адреналэктомией (трансперитонеальной или ретроперитонеоскопической), а при наличии противопоказаний (выраженное ожирение, риск кровотечения, послеоперационный спаечный процесс в брюшной полости) открытую адреналэктомию. NIH не рекомендует хирургию в качестве тактики выбора из-за отсутствия подтвержденного эффекта от нее.

В качестве лечебной тактики предлагается консервативное лечение метаболического синдрома и наблюдение. Адреналэктомия же рекомендуется при наличии иных (размер, онкоопасность, явные гормональные нарушения) показаний. Предоперационную терапию ГКС рекомендуют ААСЕ/ААЕС; послеоперационную терапию ГКС и дальнейшее лабораторное наблюдение рекомендуют все руководства, но протоколы лечения, схемы и сроки наблюдения значительно варьируют. Этиотропного консервативного лечения данной пато-

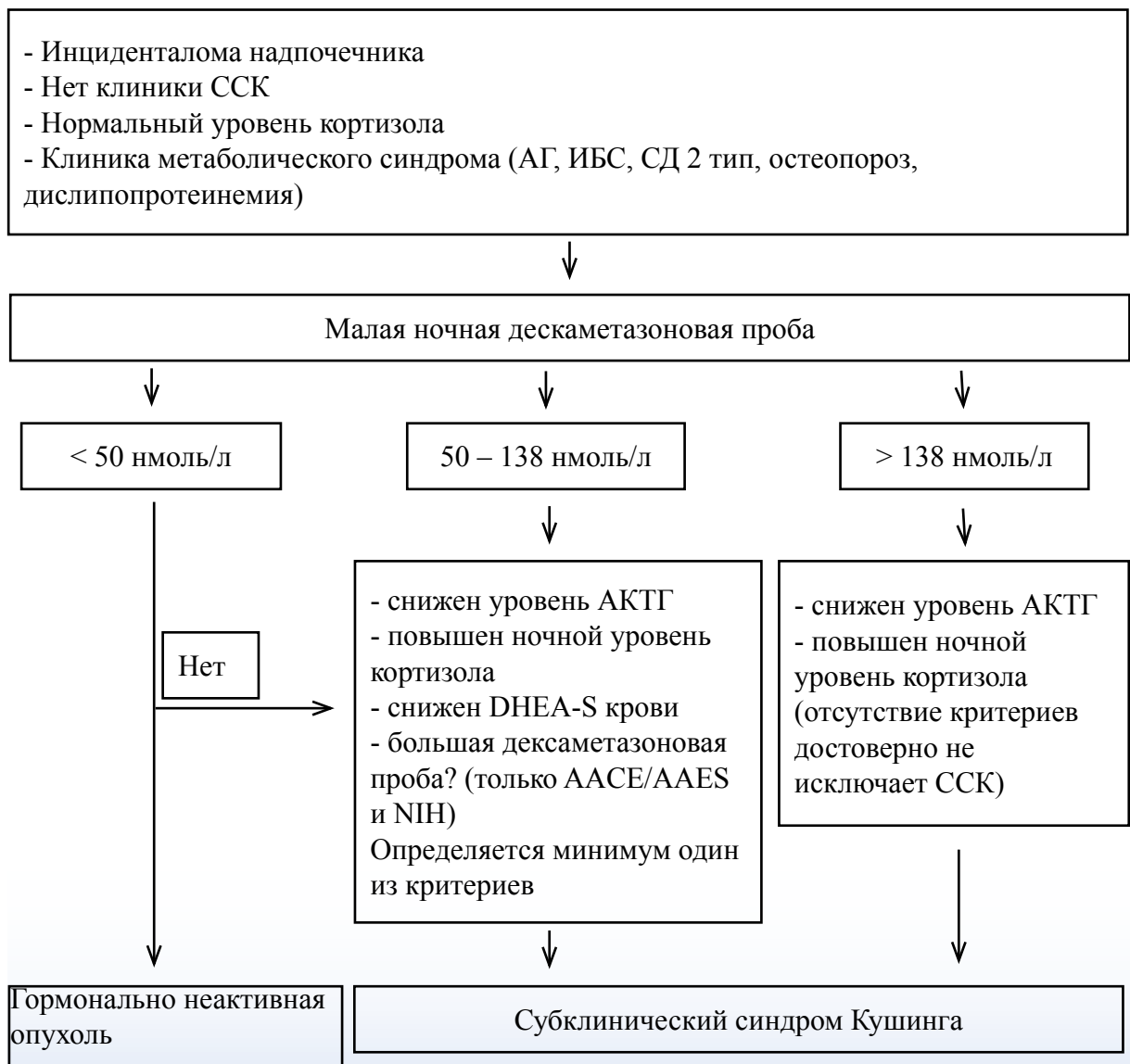


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики ССК (на основе 4 основных клинических рекомендаций)

логии не существует, что отмечается в ряде руководств и публикаций.

Несмотря на наличие 4 клинических руководств, при анализе их качества в соответствии со стандартами AGREE-II и ИОМ, проведенного Shen et al. (руководство ESE/ENSAT было разработано позже), было показано, что все они были недостаточны ввиду различий в выборе методов и методик, диагностических критериев, интерпретации результатов, состава рабочих групп и руководящих принципов [30]. У всех исследований отмечено крайне скудное количество контрольных групп, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Так же отмечено, что единственным способом решения проблемы ССК является проведение больших, международных, стандартизированных многоцентровых исследований и разработка на основе их данных единых рекомендаций по менеджменту пациентов с ССК.

Выводы

В заключении хочется еще раз подчеркнуть, что ССК – это серьезное, самостоятельное заболевание, частая причина развития метаболического синдрома, сопряженного не только с риском развития осложнений, существенно влияющих на качество жизни и требующих длительной, затратной, зачастую малоэффективной терапии, но и заболевание, имеющее более высокую в сравнении с общей популяцией смертность. ССК – это патология, которая ввиду своего субклинического течения, маскировки под метаболический синдром, зачастую пропускается и соответственно малоэффективно лечится. Причина этого в недостаточном внимании, уделяемом данной патологии, отсутствии единого, стандартизированного подхода между группами исследователей. Соответственно, этим обусловлено отсутствие четких диагностических критериев и подходов к лечению. Выход из сложившейся ситуации видится не только в дальнейшем проведении международных, многоцентровых исследований, разработке единых и четких рекомен-

даций по ведению пациентов с ССК, но и в смене отношения врачей к данной патологии, настороженности в отношении ССК при ведении пациентов с клиническими проявлениями метаболического синдрома.

Библиографический список

1. Commons, R.R. Adenomas of the adrenal cortex / R.R. Commons, C.P. Callaway // Archives of internal medicine. – 1948. – №81. – P. 37-41.
2. Кузнецов, Н.С. Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы / Н.С. Кузнецов, О.В. Тихонова. // Эндокринная хирургия. – 2015. – №1. – P. 22-35.
3. Terzolo, M. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management / M. Terzolo, A. Pia, G. Reimondo // Clinical endocrinology. – 2012. – №76. – P. 12-18.
4. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's Syndrome / M. Reincke [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1992. – №75(3). – P. 826-832. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517373
5. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone / J. Hensen [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – №68. – P. 608-614.
6. Ross, N.S. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease / N.S. Ross // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 1994. – №23. – P. 539-546.
7. In vitro release of aldosterone and cortisol in human adrenal adenomas correlates to mRNA expression of steroidogenic enzymes for genes CYP11B2 and CYP17 / U. Enberg [et al.] // World Journal of Surgery. – 2001. – №25. – P. 957-966.
8. Novel somatic mutations in the catalytic subunit of the protein kinase as a cause of adrenal Cushing's syndrome: A european multicentric study / G. Di Dalmazi [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Me-

tabolism. – 2014. – №99(10). – P. 2093-2100. doi: 10.1210/jc.2014-2152

9. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden / H. Olsen [et al.]. // *Endocrine*. – 2012. – №42. – P. 164-173. doi:10.1007/s12020-012-9622-2

10. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study / V. Morelli [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – №99. – P. 827-834. doi:10.1210/jc.2013-3527

11. Третьяк, Е.Э. Скрининг субклинического синдрома Кушинга у пациентов с артериальной гипертензией / Е.Э. Третьяк, С.М. Черенко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2018. – №1(61). – P. 25-32. doi: 10.24026/1818-1384.1(61).2018.126905

12. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk / L. Tauchmanova [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – №87. – P. 4872-4878. doi:10.1210/jc.2001-011766

13. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition / K. Holmes [et al.] // *Cell Signal*. – 2007. – №19. – P. 2003-2012. doi:10.1016/j.cellsig.2007.05.013

14. Артемова, Е.В. Особенности синтеза, активации и дезактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях / Е.В. Артемова // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – №14(2). – P. 48-52. doi: 10.14341/omet2017248-52.

15. Activity of selected coagulation factors in overt and subclinical hypercortisolism / R. Swiatkowska-Stodulska [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2015. – №62(8). – P. 687-694. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0539.

16. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study / G. Di Dalmazi [et al.] // *The European Journal of Endocrinology*. – 2005. – № 166. – P. 669-677.

17. Visceral fat accumulation and post-dexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma / M. Debono [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – № 98. – P. 2383-2391. doi:10.1210/jc.2012-4276

18. Nonalcoholic fatty liver disease in subjects with adrenal incidentaloma / L. Papanastasiou [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – № 42. – P. 1165-1172. doi:10.1111/j.1365-2362.2012.02707

19. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study / I. Chiodini [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – №94. – P. 3207-3214. doi:10.1210/jc.2009-0468

20. Subclinical Cushing's syndrome is a potential cause of metabolic dementia and rapidly progressive Alzheimer-type dementia / S. Guldiken // *Medical Hypotheses*. – 2008. – №71. – P. 703-705.

21. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma guidelines / A. Martha [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2009. – №15. – Suppl 1.

22. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors / M. Fassnacht [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – №175. – P. G1-G34.

23. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome / I. Chiodini [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – №56(2). – P. 262-266. doi: 10.1007/s12020-016-1017-3.

24. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: Opinion from the Japan Endocrine Society / T. Yanase [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2018. – № 1. – P. 206-217. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0456

25. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas / G.P. Piaditis [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – №71. – P. 772-778. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03551

26. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a

- multicenter study from Southern Sweden / H. Olsen [et al.] // *Endocrine*. – 2012. – №42. – P. 164-173. doi:10.1007/s12020-012-9622-2
27. AME Position Statement on adrenal incidentaloma / M. Terzolo [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2011. – №164. – P. 851-870.
28. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – № 93. – P. 1526-1540. doi:10.1210/jc.2008-0125
29. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus / A. Tabarin [et al.] // *Annales d'Endocrinologie*. – 2008. – №69. – P. 487-500. doi:10.1016/j.ando.2008.09.003
30. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? / J. Shen [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2014. – №171. – P. 421-431

E.M. Bredihin, A.V. Velichko

SUBCLINICAL CUSHING SYNDROME. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

According to some data, subclinical Cushing's syndrome is the most frequently encountered hormonally active tumor among the adrenal incidentalomas, the cause of the development of the metabolic syndrome and the pathology that increases the risk of developing its complications. At present, there is no consensus in the world literature and clinical recommendations on the diagnosis, assessment of clinical manifestations and risks, approaches to management, indications for surgical treatment differ. This article presents a review of literature data on subclinical Cushing syndrome. The analysis of modern approaches to diagnostics, tactics of managing patients with this pathology has been carried out.

Key words: *subclinical Cushing syndrome, hypercortisolemia, adrenal tumors*

Поступила 28.01.2019