International Journal of Endocrinology

Огляд
/Review/

УДК 616.45:616-039.11 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.6.2021.243216

Рыбаков С.И.
г. Вашингтон, США

Субклинический синдром Кушинга: много вопросов — мало ответов

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2021;17(6):503-512. doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243216

Резюме. *В обзоре литературы приводится определение сущности субклинического синдрома Кушинга. Субклинический синдром Кушинга (субклинический гиперкортизолизм) — это патологическое состояние организма, которое характеризуется автономной избыточной секрецией глюкокортикоидов, чаще всего аденомой коры надпочечника; подавлением адренокортикотропной функции гипофиза и функционального состояния противоположного надпочечника. Подобное состояние может быть клинически бессимптомным или сопровождаться некоторыми неспецифическими признаками гиперкортицизма (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, остеопороз). Обращает на себя внимание большая вариабельность частоты его обнаружения, что, возможно, связано с использованием различных критериев для отнесения отдельных случаев к этой категории. В качестве базового скринингового теста для выявления субклинического гиперкортизолизма большинство исследователей считают наиболее приемлемой и эффективной ночную супрессивную пробу с 1,0 мг дексаметазона. Современные тактико-технические подходы к лечению субклинического синдрома Кушинга довольно разнообразны и чаще строятся на прагматических принципах, чем на достоверно обоснованных. Автор поднимает вопрос: не может ли субклинический синдром Кушинга быть плодом гиперфункции нормальных или диффузно увеличенных (гиперплазированных) надпочечников в результате каких-то нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой иерархии? И наконец, являются ли сопутствующие субклиническому синдрому Кушинга нарушения следствием гиперпродукции кортизола, хотя нередко и незначительной, или они могут быть причиной возникновения субклинического гиперкортизолизма? Для лечения субклинического гиперкортизолизма в настоящее время предлагается адреналэктомия, имеющая целью снизить поступление в организм больного избыточного количества глюкокортикоидов, приводящего к развитию названных нарушений. Известны медикаментозные способы подавления функции коры надпочечников — используя препараты хлодитан, митотан, кетоконазол.*

Ключевые слова: *субклинический синдром Кушинга; частота; диагностика; лечение; обзор*

В литературе последних нескольких десятилетий появляется все большее количество публикаций, посвященных субклиническому синдрому Кушинга. В них обсуждаются вопросы номенклатуры этого понятия, эпидемиология, клинические характеристики и, что особенно существенно, диагностика и лечение. Следует признать, что ни по одному из указанных вопросов согласие не достигнуто. Первые сведения об этой патологии появились в 70-е годы прошлого столетия, когда W. Beirwaltes et al. [1] сообщили о двух больных, у которых при сцинтиграфии с I^{131}-19-йодохолестеролом была обнаружена гиперфункционирующая аденома надпочечника со сниженным накоплением изотопа контралатеральной железой. Клинические признаки гиперкортицизма у больных отсутствовали. Эти факты явились основанием для зарождения представлений о субклиническом синдроме Кушинга. Некоторые исследователи отдают приоритет в описании этой патологии B. Charbonell et al. [2]. У больного с аналогичной сцинтиграфической картиной они обнаружили нормальные уровни кортизола, 17-ОКС, нарушение суточного ритма кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ), отрицательный тест с дексаметазоном и нарушенный ответ АКТГ на нагрузку инсулином и метирапоном. Через 8 месяцев после удаления аденомы указанные

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net
Full list of author information is available at the end of the article.

нарушения ликвидировались. Подобное наблюдение объяснили следующим образом: инсиденталома надпочечника с автономной нерегулируемой продукцией глюкокортикоидов, но без признаков, присущих клинически явному синдрому Кушинга.

В 1990-е годы появились данные о существовании достаточно многочисленных адренокортикальных аденом (инсиденталом), обнаруживаемых новыми методами топической диагностики (ультразвукового исследования — УЗИ, компьютерной томографии — КТ, магнитно-резонансной томографии — МРТ), с умеренно повышенной глюкокортикоидной функцией и без клинических признаков гиперкортицизма. У части больных эти нарушения носили временный, интермиттирующий характер. Была установлена также зависимость их от размеров обнаруженной опухоли [3–5]. Такая ситуация начала привлекать пристальное внимание клиницистов к этому явлению, что в конечном итоге привело к формированию концепции субклинического синдрома Кушинга. К этой категории сочли возможным относить не только случаи с отсутствием симптоматики гиперкортицизма, но и больных с наличием отдельных признаков синдрома Кушинга (считали неспецифическими) или их сочетаний, выраженных в различной степени (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, остеопороз).

Данное состояние классифицировали как пре-Кушинг, т.е. его рассматривали как раннюю стадию болезни Иценко — Кушинга. Подтверждением являлся тот факт, что у некоторых больных эти признаки ликвидировались или течение их смягчалось после адреналэктомии. Однако у большинства больных наблюдаемые расстройства не прогрессировали и статус их в плане развития симптомного гиперкортицизма оставался неизменным. Поначалу таких больных было достаточно много, до 15–20 % среди носителей обнаруживаемых инсиденталом [6–9]. На смену определению «пре-Кушинг» пришло понятие «субклинический синдром Кушинга», без четкого указания на возможность его превращения в болезнь Иценко — Кушинга. Решением конференции Национального института здоровья (США) было рекомендовано обозначать это состояние как синдром субклинической автономной глюкокортикоидной секреции [10]; как вариант используется более краткая формулировка: «субклинический гиперкортизолизм» или «субклинический синдром Кушинга».

К настоящему моменту можно попытаться дать определение сущности субклинического синдрома Кушинга в следующей форме. Субклинический синдром Кушинга (субклинический гиперкортизолизм) — это патологическое состояние организма, которое характеризуется автономной избыточной секрецией глюкокортикоидов, чаще всего аденомой коры надпочечника, подавлением адренокортикотропной функции гипофиза и функционального состояния противоположного надпочечника. Подобное состояние может быть клинически бессимптомным или сопровождаться некоторыми неспецифическими признаками гиперкортицизма (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, остеопороз).

Субклинический синдром Кушинга наблюдается среди 0,2–2,0 % взрослого населения и в основном встречается среди лиц с инсиденталомой надпочечника [3, 11, 12]. По суммарным данным 22 исследователей [13], среди 2622 больных с инсиденталомой надпочечника в 236 (9,0 %) случаях был выявлен субклинический синдром Кушинга при колебаниях этого показателя в пределах 1,1–47,3 % в отдельных сериях. Обращает на себя внимание большая вариабельность частоты его обнаружения, что, возможно, связано с использованием различных критериев для отнесения отдельных случаев к этой категории. Однако при более дифференцированной оценке в 10 сериях наблюдений встречаемость субклинического синдрома Кушинга среди носителей инсиденталом составила менее 10 % и в 10 сериях — от 10,5 до 20,0 %. Лишь в двух группах эта величина достигала 29,1 и 47,3 %. Приведенные данные позволяют ориентировочно считать, что примерно каждая десятая случайно обнаруженная аденома надпочечника обладает субклинической кортизолпродуцирующей активностью. Заслуживает внимания еще один серьезный факт: в однородных группах больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и с инсиденталомой надпочечника частота субклинического синдрома Кушинга была гораздо выше, чем среди больных без этих форм патологии.

Таким образом, при наличии представления о таком патологическом состоянии, как субклинический синдром Кушинга, возникает вопрос: **среди каких категорий лиц его следует подозревать и искать?** В первую очередь его следует искать среди больных с диагностированной аденомой надпочечника — инсиденталомой или обнаруженной планово, независимо от клинических проявлений [8, 10, 13–15]. Как указано выше, частота субклинического синдрома Кушинга в этих контингентах гораздо выше, чем в общей популяции. Подлежат обследованию больные с аденомой гипофиза при наличии у них возможных признаков гиперкортизолизма. Тотальный скрининг на предмет поиска субклинического синдрома Кушинга среди больных с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением вряд ли может быть оправдан из-за распространенности этих форм патологии, организационных сложностей массового проведения и экономических соображений. Некоторые исключения для этих групп больных могут иметь место. Наличие этих заболеваний у пациентов молодого возраста (до 50 лет), особенно в случаях их прогрессирующего течения, появления осложнений и отсутствия эффекта от проводимой целенаправленной квалифицированной терапии, должно являться стимулом для поиска субклинического синдрома Кушинга. Комбинации указанных заболеваний, опять же в случаях прогрессирующего течения и наличия осложнений, могут послужить основанием для поиска субклинического синдрома Кушинга [16–19].

Определившись с контингентами лиц, среди которых целесообразно проводить поиск субклинического синдрома Кушинга, следует решить, **какие тесты могут**

быть наиболее объективными для его диагностики. Существует достаточно большое количество различных лабораторных тестов, применяемых для диагностики гиперкортизолизма, в том числе субклинического. Каждый из них обладает определенной специфичностью и чувствительностью и может быть рекомендован при различных клинических ситуациях. Учитывая, что при субклиническом синдроме Кушинга возрастание абсолютных показателей секреции глюкокортикоидов чаще всего не достигает значительных величин, что затрудняет дифференцирование их от нормальных, предпочтение следует отдать некоторым функциональным пробам и методикам, учитывающим суммарную продукцию гормонов в течение определенного промежутка времени. Конкретно для диагностики субклинического синдрома Кушинга рекомендуются: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение кортизола в слюне в ночное время, свободного кортизола в суточной моче, кортизола в крови в вечернее время, в качестве дополнительных — исследование АКТГ и дегидроэпиандростерона-С (ДГЭА-С), суточных ритмов секреции кортизола и АКТГ [5–10, 14, 15, 20, 21].

В качестве базового скринингового теста для выявления субклинического гиперкортизолизма большинство исследователей считают наиболее приемлемой и эффективной ночную супрессивную пробу с 1,0 мг дексаметазона, принимаемого в 23 часа, и определение содержания кортизола в плазме в 8 часов утра. Чувствительность теста достигает 98,1 % и специфичность — 80,5–98,9 %. Снижение определяемого в 8 часов утра содержания кортизола в плазме менее референтной величины свидетельствует о сохранении нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Более высокие показатели могут указывать на наличие субклинического синдрома Кушинга. Нормальным результатом у здоровых лиц считается снижение уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л. Показатель выше 138 нмоль/л считается подтверждающим для субклинического синдрома Кушинга. Интервал от 50,0 до 138,0 нмоль/л (зона серой шкалы) предполагает возможность наличия автономного субклинического гиперкортизолизма, и для его подтверждения или исключения требуются дополнительные исследования. К сожалению, существуют расхождения между рекомендуемыми оптимальными дозами принимаемого дексаметазона (1, 3, 5, 8 мг) и соответствующими показателями пограничного результата пробы (50, 69, 83, 138 нмоль/л). Показатели выше пограничных результатов пробы в каждом из приведенных вариантов свидетельствуют в пользу субклинического синдрома Кушинга. J. Shen et al. [22] подвергли анализу пять национальных руководств, в которых содержатся рекомендации по проведению дексаметазоновой пробы и других тестов для диагностики субклинического синдрома Кушинга. Они установили наличие ряда расхождений, указанных выше, при оценке результатов, что свидетельствует об отсутствии теста (-ов) золотого стандарта для диагностики субклинического кортизолизма. Тем не менее большинство клиницистов предпочитают проводить пробу с 1 мг дексаметазона и критической величиной, выше которой верифицируется субклинический синдром Кушинга, считают уровень кортизола выше 138 нмоль/л. Наиболее полные на сегодняшний день рекомендации по лабораторной диагностике субклинического гиперкортизолизма содержатся в обзоре M. Scherlock et al. [21].

В упоминаемой выше сборной статистике работ 22 авторов [13] в 13 сериях больных проба с 1 мг дексаметазона использовалась как исходная для диагностики субклинического синдрома Кушинга, а в остальных применялась проба с 2 и 8 мг. В семи сериях проводили дополнительные исследования АКТГ, в пяти — содержания свободного кортизола в суточной моче, в четырех — суточного ритма секреции кортизола. Согласительная комиссия по инсиденталомам надпочечников при Национальном институте здоровья (США) [10] рекомендует проведение теста с 1 мг дексаметазона всем больным с инсиденталомой надпочечника в качестве первого этапа обследования. Аналогичное предложение содержится в рекомендациях Американского общества клинических эндокринологов [23].

К дополнительным лабораторным методам диагностики приходится прибегать, когда имеются неубедительные данные дексаметазонового теста, например величины кортизола в пределах серой шкалы. Наличие неспецифической симптоматики — артериальной гипертензии, сахарного диабета ожирения — является дополнительным стимулом для выяснения природы возможного гиперкортицизма. Уровень свободного кортизола в суточной моче отражает величину суммарной продукции глюкокортикоидов, которая при субклиническом синдроме Кушинга возрастает, хотя в большинстве случаев незначительно. Проведение теста предусматривает соблюдение строгих правил сбора мочи, отказ от приема некоторых препаратов, ограничение потребления жидкости (не более 4–5 л/сут). Почечная недостаточность может стать причиной искажения результатов теста. Чувствительность теста сравнительно невысокая.

Определение кортизола в слюне, собранной в вечернее время, — методически более простая процедура, не требующая соблюдения строгих режимов сбора образцов, госпитализации. Повышенные показатели имеют ценность при гиперкортицизме любой этиологии, но считается, что при болезни Иценко — Кушинга — более высокую, чем при субклиническом гиперкортицизме. Чувствительность теста колеблется в пределах 22–77 %, что также ограничивает его достоверность. Диагностическую значимость имеет определение содержания кортизола в плазме в вечерние часы. При гиперкортицизме нарушается суточный ритм секреции глюкокортикоидов, и на вечерние часы приходятся более высокие показатели по сравнению с утренними, когда они бывают в норме максимальными. Этот же факт отмечается при исследовании суточного ритма секреции кортизола или АКТГ. Последний тест более громоздкий, проводится в госпитальных условиях, требует больших затрат времени. Поэтому, оче-

видно, достаточно информативным будет исследование кортизола в вечерние часы. Данные исследования АКТГ не предоставляют дополнительной информации для диагностики субклинического синдрома Кушинга, так как фиксируемые изменения отражают факт нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции, имеющий место при гиперкортицизме вообще. Имеются сообщения о том, что низкий уровень ДГЭА-С может служить показателем автономной секреции кортизола. Еще одним диагностическим приемом является сканирование надпочечников с I^{131}-19-йодохолестеролом. Обнаружение повышенного накопления радиоизотопа в одной железе (чаще всего это аденома) и снижение или отсутствие его в контралатеральной может свидетельствовать о наличии гиперкортицизма.

Определяемые изменения показателей функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в различной степени и сочетаниях являются в принципе характерными для гиперкортизолизма, т.е. как для болезни Иценко — Кушинга, глюкостеромы, так и для субклинического гиперкортизолизма. Различия могут касаться абсолютных величин отдельных показателей и их сочетаний, но они не могут считаться объективными, так как зависят от ряда факторов (состояние больного, наличие сопутствующей патологии, длительность заболевания, методики исследований и пр.). Они свидетельствуют о том, присутствует ли гиперкортицизм вообще или его нет. Показатели теста с 1 мг дексаметазона позволяют исключить субклинический гиперкортицизм, когда они составляют < 50,0 нмоль/л, или подтвердить его при уровнях > 138,0 нмоль/л при отсутствии клинических признаков болезни Иценко — Кушинга. Все остальные промежуточные величины попадают в зону серой шкалы, когда для подтверждения или исключения диагноза требуются дополнительные исследования.

Ряд исследователей [15–17, 21, 24, 25] рекомендуют проведение дополнительных повторных исследований из числа названных выше, на основании суммарной оценки которых может быть верифицирован субклинический синдром Кушинга. При показателях в пределах серой шкалы диагноз может быть подтвержден при не менее чем двукратном супрессивном тесте с показателем кортизола, равным или выше 82,8 нмоль/л, АКТГ < 10 пг/мл, и повышенным содержанием кортизола в суточной моче. Диагноз субклинического синдрома Кушинга может быть отвергнут при результатах двукратного теста с 1 мг дексаметазона выше 82,8 нмоль/л кортизола, уровне АКТГ < 10 пг/мл и повышенном содержании кортизола в суточной моче.

На сегодняшний день субклинический синдром Кушинга известен в двух формах — бессимптомной и сопровождающейся неспецифическими для гиперкортизолизма признаками, которые перечислялись выше. Здесь, пожалуй, стоило бы кратко вспомнить о специфических и неспецифических симптомах и синдромах гиперкортицизма. В большинстве литературных источников специфическими для синдрома Кушинга считают характерное диспластическое ожирение, матронизм, кожно-трофические изменения. Такие симптомокомплексы, как синдромы артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, остеопоротический, расстройств репродуктивной функции, которые присутствуют практически во всех случаях заболевания, считаются неспецифическими. Можно согласиться, что подобные нарушения бывают характерны для многих других форм патологии. Однако при их отсутствии диагноз глюкокортикоидного гиперкортицизма был бы неправомочен. Очевидно, речь должна была идти о специфичности сочетаний этих расстройств, без которых не бывает болезни Иценко — Кушинга и определенной части субклинического синдрома Кушинга. Параллельно следует отметить, что такие специфические признаки, как ожирение, матронизм, кожные стрии, встречаются при других заболеваниях и состояниях, например при питуитарном базофилизме, экзогенном синдроме Кушинга. Поэтому следует быть осторожными с трактовкой специфических и неспецифических признаков гиперкортицизма применительно к субклиническому синдрому Кушинга.

Другим аспектом проблемы, заслуживающим внимания, является вопрос о материальном субстрате субклинического синдрома Кушинга. Снова обращаясь к литературе, можно убедиться, что он «привязывается» практически всегда только к случайно обнаруженным аденомам надпочечников, инсиденталомам. Однако определенная часть подобных больных может быть обнаружена при целенаправленных поисках адреналовой патологии, когда грамотный врач, зная о возможной причинной связи артериальной гипертензии с патологией надпочечников, назначает больному КТ или УЗИ надпочечников и обнаруживает аденому. Подобную аденому уже нельзя назвать инсиденталомой, и количество таких больных может быть значимым, если они будут попадать в руки грамотных специалистов. Здесь возникает еще один вопрос: встречается ли субклинический синдром Кушинга среди лиц с нормальными или гиперплазированными надпочечниками и если да, то как часто? К сожалению, подобные данные в литературе обнаружить не удалось, хотя такая ситуация возможна и наблюдается при патологии других эндокринных желез, например, субклинический гипертиреоз при диффузно увеличенной или нормальной щитовидной железе, субклинический гиперпаратиреоз при диффузной гиперплазии паращитовидных желез.

Вопрос о частоте и выраженности расстройств, сопровождающих субклинический синдром Кушинга, является одним из ключевых, так как он в конечном итоге определяет отношение к этой форме патологии: выбор методов лечения или режимов наблюдения. Наиболее частыми спутниками субклинического гиперкортизолизма являются артериальная гипертензия и связанные с нею сердечно-сосудистые расстройства, сахарный диабет 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе, остеопороз с признаками уменьшения плотности костной ткани и склонностью к переломам, ожирение, гиперлипидемия. Оценка частоты и выраженности этих расстройств возможна при рассмотре-

нии достаточно больших статистических результатов, обобщающих данные с характеристиками указанных осложнений. Следует отметить, что объективно и достоверно связать эти нарушения с субклиническим гиперкортизолизмом не всегда представляется возможным и в литературе очень часто их называют «сопутствующими». В качестве возможных причин подобной неопределенности указывают отсутствие достаточно репрезентативных групп обследованных, ретроспективный характер исследований, интермиттирующее течение гиперкортизолизма у части больных. Существенным моментом является то, что описываемые клинические расстройства наблюдаются чаще у больных преклонного возраста, когда они достаточно часты и без гиперкортизолизма.

По сводным данным [26] обследования 18 групп больных с субклиническим синдромом Кушинга, частота артериальной гипертензии колебалась в пределах 45–100 % в отдельных сериях наблюдений. В среднем этот показатель равнялся 73,2 %. Отражением возможной неупорядоченности полученных результатов является большой диапазон частоты артериальной гипертензии. Более конкретные величины возможно получить в группах с меньшим разбросом показателей. Частота синдрома в пределах 40–60 % отмечена в четырех сериях наблюдений, > 60–80 % — в восьми и > 80 — в шести. В ряде исследований подчеркивается наличие риска кардиоваскулярных заболеваний у этих категорий больных. Субклинический гиперкортизолизм может быть независимым фактором риска патологии коронарных сосудов и связанной с ней повышенной летальности [14, 21, 27]. При субклиническом синдроме Кушинга отмечена более высокая частота кардиомиопатии, инфаркта миокарда, заболеваний коронарных, мозговых сосудов по сравнению с лицами с нефункционирующими аденомами, а также зависимость их от степени выраженности гиперкортизолизма и длительности наблюдения [21, 28–30].

Известно, что избыток кортизола подавляет секрецию инсулина, усвоение глюкозы, синтез гликогена, снижает чувствительность тканей к инсулину и стимулирует глюконеогенез. В определенных условиях (достаточная длительность и интенсивность воздействия) это может приводить к расстройствам углеводного обмена — от нарушенной толерантности к глюкозе до сахарного диабета. Этот механизм в полной мере реализуется при субклиническом гиперокортизолизме. В указанной серии исследований [26] сахарный диабет 2-го типа/нарушенная толерантность к глюкозе наблюдались у 15,9–68,8 % больных в отдельных сериях; в среднем у 39,1 %. Частота этих расстройств до 30 % наблюдалась в пяти сериях, > 30–50 % — в 10 и > 50 % — в 3.

Ожирение при субклиническом синдроме Кушинга не достигает таких степеней, как при болезни Иценко — Кушинга, и не носит столь диспластический характер, но все же развивается нередко, преимущественно за счет висцерального перераспределения жировой ткани, повышения индекса массы тела [16, 31–33]. Частота ожирения в 11 группах больных [26] достигала 19–77,5 %, в среднем 46,2 %. В семи группах она колебалась в пределах 20–50 %, в трех — 67–77 % и в одной равнялась 19 %.

Синдром костных нарушений в виде различной степени остеопороза, вплоть до переломов, является неотъемлемой составной частью клиники болезни Иценко — Кушинга. Процесс распространяется в основном в трабекулярных костях и чаще всего демонстрируется компрессионными переломами позвонков и ребер. Исследования последних лет свидетельствуют, что аналогичные процессы наблюдаются при субклиническом гиперкортизолизме [34–37]. По данным восьми исследований, симптомы остеопороза регистрировались в 24–87,5 %, в среднем — 44 % случаев субклинического синдрома Кушинга. Сюда включались в основном случаи остеопороза различной степени и компрессии позвонков, чаще нижних грудных и поясничных.

Заслуживает внимания еще одна сборная статистика G. Dalmazi et al. [27]. В ней представлены сведения о 4324 инсиденталомах надпочечников, собранные 27 авторами. В этой когорте был выявлен 1191 (27,5 %) больной с субклиническим синдромом Кушинга. Частота артериальной гипертензии в отдельных сериях наблюдений колебалась в пределах 35–92 % и в среднем равнялась 66,5 %. В 16 группах больных с нефункционирующими аденомами частота артериальной гипертензии находилась в пределах 53–73 % и в среднем составляла 58,8 %, т.е. разница оказывалась несущественной. Частота сахарного диабета 2-го типа и нарушений толерантности к глюкозе в отдельных группах больных с субклиническим синдромом Кушинга колебалась в пределах 8–69 % и в среднем равнялась 30,4 %. Для нефункционирующих аденом эти показатели равнялись 9–32 % и 19,6 % соответственно (16 групп).

При обнаружении у больного субклинического синдрома Кушинга врач должен оценить степень тяжести его проявлений и по возможности **прогнозировать дальнейшее течение**. Первый вопрос, возникающий при подобных обстоятельствах: следует ли ожидать прогрессирования процесса и развития более тяжелого, клинически манифестного глюкокортикоидного гиперкортицизма? Так как большинство случаев субклинического синдрома Кушинга обнаруживаются у больных с аденомой надпочечника, выявленной случайно или планово, необходимо решить еще одну существенную задачу: определить вероятность ее злокачественности. Последнее бывает возможным при оценке размеров образования и некоторых его характеристик, обнаруживаемых при топической диагностике.

Достаточно большое количество публикаций свидетельствуют, что субклинический гиперкортизолизм очень редко приводит к развитию манифестного синдрома Кушинга. В качестве примера можно привести сборные материалы 13 статистических обзоров [13], обобщающих данные долгосрочного наблюдения 1394 больных с субклиническим гиперкортизолизмом в течение 24–72 месяцев (в среднем 37,5). В этой когорте было отмечено 11 (0,78 %) случаев превращения суб-

клинического в клинически явный синдром Кушинга. В отдельных сериях этот показатель колебался в пределах 0–5,8 %. Из 637 больных (6 групп), наблюдавшихся до 24 месяцев, синдром Кушинга возник в 2 (0,3 %) случаях. Из 757 (7 групп) больных, которые находились под наблюдением свыше 24 и до 72 месяцев, синдром Кушинга наблюдался у 9 (1,2 %). Таким образом, реальность подобного события крайне незначительна. Некоторое увеличение частоты трансформации субклинического гиперкортизолизма с течением времени является основанием для проведения тщательного долгосрочного наблюдения за подобными больными.

Приведенные данные свидетельствуют, что в настоящее время сформировались представления о такой форме патологии, как субклинический синдром Кушинга, но одновременно сохраняется ряд противоречий. Считают, что его происхождение связано с развитием автономной нерегулируемой гиперпродукции глюкокортикоидов, чаще всего обнаруживаемой в функционирующих аденомах надпочечников. Незначительно повышенная секреция кортизола и других стероидов в течение определенного промежутка времени может приводить к развитию ряда симптомов и признаков, характерных для клинически явных проявлений гиперкортизолизма, наблюдаемых при болезни Иценко — Кушинга и гормонально-активных опухолях коры надпочечников (глюкостерома). Обычно они проявляются не в полном объеме и не имеют столь ярких и выраженных характеристик, как при названных заболеваниях. К их числу относятся артериальная гипертензия с сопутствующими ей расстройствами, нарушения углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета, преимущественно 2-го типа, ожирение, остеопороз. Определенная часть случаев субклинического синдрома Кушинга протекает клинически бессимптомно и обнаруживается лишь при обследовании лиц со случайно выявленными аденомами надпочечников, инсиденталомами. Они характеризуются определяемыми лабораторно нарушениями функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в виде автономной гиперсекреции глюкокортикоидов обнаруженной аденомой, подавления АКТГ-функции гипофиза, нарушений суточных ритмов секреции гормонов, снижения гормонпродуцирующей функции контралатерального надпочечника.

Если для бессимптомного варианта субклинического синдрома Кушинга не возникает сомнений в плане целесообразности проведения наблюдения с периодическими контрольными обследованиями больных, то относительно субклинического гиперкортизолизма, который сопровождается указанными кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями в течение ряда лет, не ослабевают споры сторонников **активного хирургического лечения и выжидательной наблюдательной тактики** с симптоматическим лечением сопутствующей патологии. Предлагаемый вариант хирургического лечения предусматривает выполнение адреналэктомии с опухолью (аденомой). В значительном числе публикаций доказывается, что адреналэктомия имеет ряд преимуществ по сравнению с медикаментозным лечением. Они особенно наглядны при оценке динамики артериального давления и в меньшей степени — при учете сдвигов метаболических нарушений [38–41]. Так, Y. Erbit et al. [42] показали, что в плане коррекции артериального давления адреналэктомия оказывается более эффективной, чем при манифестном гиперкортизолизме. M. Tsuki et al. [43] отмечали улучшение показателей артериального давления и гликемии после операции по сравнению с неоперированными больными, у которых они частично ухудшались. I. Chiodioni et al. [44] отмечали, что после операции улучшались показатели артериального давления и уровня глюкозы в крови не только у больных с субклиническим синдромом Кушинга, но и у пациентов с нефункционирующими аденомами. Данные этих и многих других подобных исследований все же не являются полностью убедительными по причинам некоторых методических отклонений, недостаточного количества больных, ретроспективного характера исследований. Возможно, более демонстративные и четкие показатели могут быть получены при анализе достаточно большого количества наблюдений. При рассмотрении результатов адреналэктомии, выполненной в 13 группах больных с субклиническим синдромом Кушинга [26], было установлено снижение артериального давления в среднем во всех группах на 68,7 %, при колебаниях в отдельных сериях в пределах 50–100 %. Улучшение показателей углеводного обмена суммарно имело место у 41,7 % (22,2–100 %) больных. Почти с одинаковой частотой отмечено снижение массы тела в 11 группах больных; в среднем у 48,3 % (0–100 %). По данным обследования двух групп пациентов изменения показателей остеопороза не отмечалось.

Современные тактико-технические подходы к лечению субклинического синдрома Кушинга довольно разнообразны и чаще строятся на прагматических принципах, чем на достоверно обоснованных. В руководстве, опубликованном Национальным институтом здоровья (США) [10], указывается, что адреналэктомия или тщательное наблюдение с симптоматической терапией по показаниям в равной степени правомерны при субклиническом синдроме Кушинга. В руководстве Американской ассоциации эндокринологов и эндокринных хирургов [45] хирургическое лечение рекомендуется при безуспешности консервативной терапии и ухудшении показателей артериального давления и метаболизма. В рекомендациях Итальянского общества эндокринологов [14] предлагается хирургическое лечение резервировать для больных с коротким анамнезом и/или ухудшающимся состоянием. Синтезируя приведенные данные, можно рекомендовать адреналэктомию для лиц более молодого возраста, в основном моложе 50 лет, если прослеживается связь выявляемых расстройств с субклиническим гиперкортизолизмом или при неуспехе консервативного лечения. Для пожилых больных при исключении злокачественного характера аденомы рекомендуется консервативное лечение. Оно также показано для больных любого возраста при наличии у них серьезных

нарушений гомеостаза (осложненное течение артериальной гипертензии, нестабильное течение сахарного диабета, почечно-печеночная недостаточность, выраженный атеросклероз и пр.).

Хирургическое лечение — адреналэктомия с опухолью — проводится по общепринятым принципам открытым или лапароскопическим методом. При операции у подобных больных следует иметь в виду опасность развития послеоперационной адренокортикальной недостаточности в связи с частым подавлением функции контралатерального надпочечника в процессе заболевания. Подобным больным рекомендуется в послеоперационном периоде проведение заместительной терапии глюкокортикоидами с последующей коррекцией в процессе наблюдения.

Важными являются вопросы **наблюдения и ведения больных** с субклиническим синдромом Кушинга. В указанных выше клинических руководствах, а также в большом количестве частных публикаций содержатся основные рекомендации по режимам сопровождения лиц с субклиническим гиперкортизолизмом. Они предусматривают проведение клинико-гормонального обследования больных, выполнение пробы с 1 мг дексаметазона, использование визуализирующих методик (КТ, МРТ) через определенные временные интервалы. Все эти процедуры рекомендуется повторять в течение 2–5 лет, после чего при отсутствии отрицательной динамики больной может быть снят с учета. По истечении этих сроков вероятность прогрессирования гиперкортизолизма считают маловероятной [10, 14, 21, 45–47].

Даже поверхностное знакомство с такой сравнительно новой формой патологии, как субклинический синдром Кушинга, порождает много вопросов, задать которые, а тем более ответить на них в рамках журнальной публикации не представляется возможным. В литературе, почти повсеместно, синдром субклинического гиперкортизолизма рассматривается лишь при инсиденталомах надпочечников и не сообщается, как часто он обнаруживается при планово диагностированных аденомах и других формах адреналовой и висцеральной патологии. Известно много работ об исследовании функции надпочечников при гипертонической болезни, сахарном диабете, ожирении, в которых описывается повышение их функциональной активности и улучшение ее показателей при успешном лечении этих заболеваний. Но параллелизма с субклиническим гиперкортизолизмом в них не усматривается. Повсеместно указывается, что названные формы патологии являются сопровождающими, но нигде не сказано, что они являются следствием нарушений функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При клинически манифестном синдроме Кушинга эти синдромы и ряд других встречаются практически всегда, совместно, с различной степенью выраженности. Не встречается болезнь Иценко — Кушинга, которая проявляется только артериальной гипертензией или сахарным диабетом. Странным и непонятным является нередко многолетнее существование субклинического гиперкортизолизма без признаков прогрессирования, тогда как болезнь Иценко — Кушинга или глюкостерома, возникнув, нередко бурно прогрессируют и приводят к неблагоприятному исходу за сравнительно короткий промежуток времени.

Кора надпочечников продуцирует около 40 стероидов. Достаточно широко известен и изучается субклинический гиперкортизолизм, но почему-то мало, вернее, почти ничего не известно о субклиническом гиперальдостеронизме, субклинической продукции надпочечниковых андрогенов, хотя секреция альдостерона тоже частично регулируется АКТГ. В связи с этим возникает вопрос, не может ли субклинический синдром Кушинга быть плодом гиперфункции нормальных или диффузно увеличенных (гиперплазированных) надпочечников в результате каких-то нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой иерархии. И наконец, являются ли сопутствующие субклиническому синдрому Кушинга нарушения следствием гиперпродукции кортизола, хотя нередко и незначительной, или они могут быть причиной возникновения субклинического гиперкортизолизма, т.е. что было первичным — курица или яйцо? Ведь и артериальная гипертензия, и сахарный диабет, и ожирение являются стрессорными факторами длительного действия, предъявляющими повышенные требования к системам организма для обеспечения их нормального функционирования. В подобной ситуации можно ожидать повышения кортизолпродуцирующей функции надпочечников. Этот процесс, протекающий длительно, может вызвать подавление АКТГ-функции гипофиза и возникновение признаков автономии секреторной деятельности коры надпочечников.

Для лечения субклинического гиперкортизолизма в настоящее время предлагается адреналэктомия, имеющая целью снизить поступление в организм больного избыточных количеств глюкокортикоидов, приводящих к развитию названных нарушений. Известны медикаментозные способы подавления функции коры надпочечников — используя препараты хлодитан, митотан, кетоконазол, но они почему-то не нашли применения. Следует учесть, что клинический гиперкортизолизм чаще наблюдается у лиц пожилого возраста, с расстройствами и осложнениями, связанными с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, и адреналэктомия, наркоз сами по себе несут для них высокие риски осложнений и неблагоприятного исхода. Отсутствует ясность в отношении бессимптомных форм субклинического синдрома Кушинга, диагностируемых только лабораторными методами: следует ли их лечить или ограничиться наблюдением?

Возможно, на эти и еще ряд других невысказанных вопросов ответы будут получены по мере углубления и совершенствования знаний о такой форме патологии, как субклинический гиперкортизолизм. Автор пытался описать их в меру своих представлений, которые могут не совпадать с общепринятыми, но это уже, как говорили братья Стругацкие, совсем другая история.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, Ice RD. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. J Nucl Med. 1974 Apr;15(4):246-51.

2. Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? J Nucl Med. 1981 Dec;22(12):1059-61.

3. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003 Mar 4;138(5):424-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013.

4. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 May;70(5):674-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x.

5. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):827-34. doi: 10.1210/jc.2013-3527.

6. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994 Sep;23(3):539-46.

7. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000 Mar;29(1):43-56. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8.

8. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4106-13. doi: 10.1210/jc.2010-0457.

9. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jan;76(1):12-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x.

10. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25.

11. Terzolo M, Pia A, Alì A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J Clin Endocrinol Metab. 2002 Mar;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277.

12. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;26(4):497-505. doi: 10.1016/j.beem.2012.02.001.

13. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003 Oct;149(4):273-85. doi: 10.1530/eje.0.1490273.

14. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011 Jun;164(6):851-70. doi: 10.1530/EJE-10-1147.

15. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.

16. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Apr;85(4):1440-8. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515.

17. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med. 2007 Oct 16;147(8):541-8. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00006.

18. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1223-36. doi: 10.1210/jc.2010-2722.

19. Gungunes A, Sahin M, Demirci T, et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. Endocrine. 2014 Dec;47(3):895-900. doi: 10.1007/s12020-014-0260-8.

20. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):637-44. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.

21. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal Incidentaloma. Endocr Rev. 2020 Dec 1;41(6):775–820. doi: 10.1210/endrev/bnaa008.

22. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? Eur J Endocrinol. 2014 Oct;171(4):421-31. doi: 10.1530/EJE-14-0345.

23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.

24. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med. 2003 Jun 17;138(12):980-91. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010.

25. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Aug;73(2):161-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03794.x.

26. Zografos GN, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: current concepts and trends. Hormones (Athens). 2014 Jul-Sep;13(3):323-37. doi: 10.14310/horm.2002.1506.

27. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M61-71. doi: 10.1530/EJE-15-0272.

28. Tauchmanovà L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):4872-8. doi: 10.1210/jc.2001-011766.

29. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. Eur J Endocrinol. 2012 Apr;166(4):669-77. doi: 10.1530/EJE-11-1039.

30. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 May;2(5):396-405. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.

31. Caetano MS, Silva Rdo C, Kater CE. Increased diagnostic probability of subclinical Cushing's syndrome in a population sample of overweight adult patients with type 2 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Oct;51(7):1118-27. doi: 10.1590/s0004-27302007000700015.

32. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. Eur J Clin Invest. 2011 May;41(5):552-60. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02436.x.

33. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. Endocrine. 2012 Jun;41(3):415-23. doi: 10.1007/s12020-012-9628-9.

34. Osella G, Reimondo G, Peretti P, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):604-7. doi: 10.1210/jcem.86.2.7178.

35. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5337-41. doi: 10.1210/jcem.86.11.8022.

36. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3207-14. doi: 10.1210/jc.2009-0468.

37. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. J Bone Miner Res. 2011 Aug;26(8):1816-21. doi: 10.1002/jbmr.398.

38. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jun;54(6):797-804. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x.

39. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J. 2003 Aug;50(4):399-408. doi: 10.1507/endocrj.50.399.

40. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery. 2007 Dec;142(6):900-5; discussion 905.e1. doi: 10.1016/j.surg.2007.10.001.

41. Miyazato M, Ishidoya S, Satoh F, et al. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. Int Urol Nephrol. 2011 Dec;43(4):975-81. doi: 10.1007/s11255-011-9950-9.

42. Erbil Y, Ademoğlu E, Ozbey N, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. World J Surg. 2006 Sep;30(9):1665-71. doi: 10.1007/s00268-005-0681-x.

43. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. Endocr J. 2008 Aug;55(4):737-45. doi: 10.1507/endocrj.k07e-177.

44. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2736-45. doi: 10.1210/jc.2009.

45. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2009 Jul-Aug;15(5):450-3. doi: 10.4158/EP.15.5.450.

46. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):601-10. doi: 10.1056/NEJMcp065470.

47. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010 Oct;7(10):754-73. doi: 10.1016/j.jacr.2010.06.013.

Получено/Received 05.08.2021
Рецензировано/Revised 02.09.2021
Принято в печать/Accepted 15.09.2021

Information about author
Stanislav Rybakov, MD, PhD, DSc, Professor Emeritus, Washington, USA; e-mail: dr.rybakov@comcast.net

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and his own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of his manuscript.

S.I. Rybakov
Washington, USA

Subclinical Cushing's syndrome: lots of questions — little answers

Abstract. The literature review provides a definition of the essence of subclinical Cushing's syndrome. Subclinical Cushing's syndrome (subclinical hypercortisolism) is a pathological condition of the body characterized by an autonomous, excessive secretion of glucocorticoids, most often an adrenal cortex adenoma, suppression of the adrenocorticotropic function of the pituitary gland and the functional state of the opposite adrenal gland. Such a condition may be clinically asymptomatic or be accompanied by some nonspecific signs of hypercortisolism (arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, osteoporosis). Noteworthy is the large variability in the frequency of its detection, which is possibly due to the use of various criteria for assigning individual cases to this category. As a basic screening test for the detection of subclinical hypercortisolism, most researchers consider the most acceptable and effective night suppressive test with 1.0 mg of dexamethasone. Modern tactical and technical approaches to the treatment of subclinical Cushing's syndrome are quite diverse and are more often based on pragmatic principles than on reliably substantiated ones. The author raises the question: could subclinical Cushing's syndrome be the result of hyperfunction of normal or diffusely enlarged (hyperplastic) adrenal glands as a result of some disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal hierarchy. And, finally, are the disorders "accompanying" subclinical Cushing's syndrome a consequence of the overproduction of cortisol, although often insignificant, or can they be the cause of the onset of subclinical hypercortisolism? For the treatment of subclinical hypercortisolism, adrenalectomy is currently proposed, with the aim of reducing the intake of excessive amounts of glucocorticoids into the patient's body, leading to the development of these disorders. Known drug methods of suppressing the function of the adrenal cortex — drugs chloditan, mitotane, ketoconazole.

Keywords: subclinical Cushing's syndrome; frequency; diagnosis; treatment; review

Рибаков С.І.
м. Вашингтон, США

Субклінічний синдром Кушинга: багато питань — мало відповідей

Резюме. В огляді літератури наводиться визначення сутності субклінічного синдрому Кушинга. Субклінічний синдром Кушинга (субклінічний гіперкортизолізм) — це патологічний стан організму, що характеризується автономною надмірною секрецією глюкокортикоїдів, найчастіше аденомою кори надниркa; пригніченням адренокортикотропної функції гіпофіза і функціонального стану протилежної надниркової залози. Подібний стан може бути клінічно безсимптомним або супроводжуватися деякими неспецифічними ознаками гіперкортицизму (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, остеопороз). Звертає на себе увагу велика варіабельність частоти його виявлення, що, можливо, пов'язано з використанням різних критеріїв для віднесення окремих випадків до цієї категорії. Як базовий скринінговий тест для виявлення субклінічного гіперкортизолізму більшість дослідників вважають найбільш прийнятною і ефективною нічну супресивну пробу з 1,0 мг дексаметазону. Сучасні тактико-технічні підходи до лікування субклінічного синдрому Кушинга досить різноманітні й частіше будуються на прагматичних засадах, ніж на вірогідно обґрунтованих. Автор ставить питання: чи не може субклінічний синдром Кушинга бути плодом гіперфункції нормальних або дифузно збільшених (гіперплазованих) надниркoвих у результаті якихось порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-надниркoвій ієрархії? І нарешті, чи є супутні субклінічному синдрому Кушинга порушення наслідком гіперпродукції кортизолу, хоча нерідко і незначної, або вони можуть бути причиною виникнення субклінічного гіперкортизолізму? Для лікування субклінічного гіперкортизолізму на сьогодні пропонується адреналектомія, що має на меті знизити надходження в організм хворого надлишкової кількості глюкокортикоїдів, що приводить до розвитку названих порушень. Відомі медикаментозні способи пригнічення функції кори надниркових залоз — використовуючи препарати хлодитан, мітотан, кетоконазол.

Ключові слова: субклінічний синдром Кушинга; частота; діагностика; лікування; огляд