



## КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

УДК 616.4

DOI: 10.30914/M15

**И. В. Мадянов**

*Институт усовершенствования врачей Минздрава Чувашии,  
Российская Федерация, г. Чебоксары*

### РАЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

**АННОТАЦИЯ.** Клинические проявления избытка глюкокортикоидов в организме принято объединять в синдром гиперкортицизма (СГК). Анализ эпидемиологических исследований показывает, что СГК встречается в медицинской практике значительно чаще, чем диагностируется. Врачи амбулаторного звена зачастую первыми из медицинских специалистов сталкиваются с клиническими проявлениями СГК у своих пациентов. Поэтому важно, чтобы они владели подходами к рациональной диагностике этого синдрома.

В лекции освещены современные подходы по диагностике СГК на амбулаторном этапе. Указано на необходимость в первую очередь исключить в качестве причины СГК прием препаратов глюкокортикоидов, широко используемых в клинической практике при многих заболеваниях. Описаны основные тесты, используемые при диагностике синдрома эндогенного гиперкортицизма (СЭГК): малая дексаметазоновая проба, определение свободного кортизола в суточной моче, оценка концентрации кортизола в сыворотке крови в ночное время, исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером. Указывается, что для установления СЭГК оправдано проведение, как минимум, двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23.00, и определение кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00).

Лекция ориентирована преимущественно на врачей первого контакта — терапевтов и врачей общей практики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кортизол, глюкокортикоиды, синдром эндогенного гиперкортицизма, диагностика гиперкортицизма.

**I. V. Madyanov**

*Institute for Advanced Training of Doctors of the Ministry of Health of Chuvashia,  
Russian Federation, Cheboksary*

### RATIONAL DIAGNOSIS OF HYPERCORTISOLISM ON AN OUTPATIENT BASIS

**ABSTRACT.** Clinical manifestations of excess glucocorticoids in the body are usually combined into hypercortisolism syndrome (HCS). Analysis of epidemiological studies shows that FH occurs in medical practice much more often than it is diagnosed. Outpatient physicians are often the first medical specialists to encounter the clinical manifestations of GCS in their patients. Therefore, it is important that they have knowledge of approaches to rationally diagnosing this syndrome. The lecture covers modern approaches to diagnosing SGC at the outpatient stage. The need to first exclude the use of glucocorticoid drugs, which are widely used in clinical practice for many diseases, as a cause of GCS was indicated. The main tests used in the diagnosis of endogenous hypercortisolism syndrome (EHS) are described: a small dexamethasone test, determination of free cortisol in 24-hour urine, assessment of the concentration of cortisol in the blood serum at night, study of free cortisol in saliva collected in the evening. It is indicated that at least two first-line tests are justified to establish SEGC (determination of cortisol in saliva collected at 23.00, and determination of cortisol in serum taken in the morning after taking 1 mg of dexamethasone the previous day at 23.00). The lecture is aimed primarily at first-contact physicians — therapists and general practitioners.

**KEYWORDS:** cortisol, glucocorticoids, endogenous hypercortisolism syndrome, diagnosis of hypercortisolism.

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают многогранное действие на организм, основная биологическая роль которых заключается в обеспечении адаптации организма к изменяющимся условиям внешней среды. Основным представителем ГК у человека является кортизол (гидрокортизон). Именно с избытком в организме этого гормона и близких ему по биологическим эффектам соединений связано развитие синдрома гиперкортицизма (СГК), характеризующегося чрезвычайным клиническим полиморфизмом. Последнее определяет сложность своевременной диагностики СГК и серьезно ухудшает прогноз этого синдрома. Согласно современным данным, при отсутствии адекватного лечения смертность при СГК в первые 5 лет от начала заболевания достигает 30–50 %. Врачи амбулаторного звена зачастую первыми из медицинских специалистов сталкиваются с клиническими проявлениями СГК у своих пациентов. Поэтому важно, чтобы они владели подходами к рациональной диагностике этого синдрома. В этой связи нельзя не отметить, что на современном этапе развития отечественной медицины у врачей первичного звена появилась возможность уже на амбулаторном этапе путем проведения несложных исследований диагностировать СГК, а в некоторых случаях и существенно приблизиться к выяснению его причин.

**Целью** данной лекции явилось ознакомление врачей первичного звена с подходами к рациональной диагностике СКГ на амбулаторном этапе.

**Определение.** СКГ — комплекс клинических проявлений, обусловленный избыточным и длительным воздействием на организм ГК.

**Эпидемиология.** Среди клинически значимых форм наиболее часто встречается экзогенный гиперкортицизм, что связано с широким использованием ГК в клинической практике. Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ), при котором имеет место избыточная продукция ГК в самом организме, встречается реже, но не настолько, как считалось раньше. Активный скрининг среди пациентов с плохо компенсированной артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), остеопорозом и низкотравматичными переломами обнаруживает ЭГ в 3–5 % случаев, а это с учетом широкого представительства этих состояний среди контингента поликлиники указывает на высокую вероятность встречи с этой патологией любого врача первичного звена.

**Классификация.** В зависимости от природы гиперкортицизма выделяют:

1. Уже упомянутый ЭГ, обусловленный повышенной выработкой кортизола вследствие органических причин: патологии гипофиза, приводящей к избыточной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ), опухолей надпочечников, эктопической продукции АКТГ.

2. Экзогенный гиперкортицизм, возникающий при лечении ГК в дозах, превышающих физиологическую потребность.

3. Функциональный гиперкортицизм, который формируется при адекватном функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси как результат её стимуляции при различных соматических (ожирение, метаболический синдром, СД и др.), а иногда и физиологических (беременность, чрезмерные физические нагрузки) состояниях.

С учетом серьезной прогностической значимости и разнообразных клинических проявлений важно, чтобы врач первого контакта сначала, как минимум, заподозрил наличие СКГ у больного, а затем, исключив наиболее частую экзогенную природу заболевания, подтвердил или опровергнул наличие у него ЭГ.

Для установления экзогенной природы гиперкортицизма, безусловно, важное значение имеет тщательный опрос пациента, внимательное изучение его анамнеза и медицинской документации на предмет возможного приема ГК. При этом надо исходить из того, что больной может и не знать, что в составе применяемых им лекарственных средств содержится ГК-компонент. Необходимо иметь также в виду, что возможны случаи самостоятельного (без назначения врачей) приема этих препаратов. В этой связи заметим, что несанкционированный прием ГК занимает третье место из всех злоупотреблений гормональными препаратами у больных эндокринного профиля.

В сравнении с экзогенным гиперкортицизмом эндогенная продукция ГК имеет более выраженные клинические проявления и более существенные отрицательные последствия для организма. Показано, что ЭГ приводит к более быстрому развитию СД, остеопороза, отклонениям в системе гемостаза, АГ, нарушениям репродуктивной функции и патологическим сдвигам в психической сфере вплоть до манифестации стероидного психоза.

В зависимости от этиологии ЭГ делится на:

- АКТГ-зависимые формы (на их долю приходится до 80 % всех случаев ЭГ):
  - болезнь Иценко-Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза (кортикотропиномой) или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза (70 %);
  - АКТГ-эктопический синдром, вызванный опухолями эндокринной и других систем, которые секретируют кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) и/или АКТГ (15 %);
    - циклический синдром Кушинга;
- АКТГ-независимые формы (20 %):
  - синдром Кушинга, обусловленный опухолью коры надпочечника (доброкачественной кортикостеромой или аденокортикальным раком) (90 %);
  - синдром Кушинга, вызванный микроузловой гиперплазией коры надпочечника (<1 %);
  - синдром Кушинга, обусловленный макроузловой гиперплазией коры надпочечника (<1 %);
  - пре-Кушинг — «неполный» или «скрытый» синдром гиперкортицизма, который наблюдается

при «неактивных» опухолях надпочечника (инциденталом), когда у пациентов не выражена клиническая манифестация гиперкортицизма, но имеется полная автономность секреции кортизола опухолью.

Заметим, что определение природы ЭГ не входит в задачи врача первого контакта.

**Клиническая характеристика.** ЭГ характеризуется клиническим полиморфизмом. Обычно больные предъявляют жалобы на общую и мышечную слабость в сочетании с прибавкой массы тела и изменением внешности. Зачастую косметические проблемы, спровоцированные ЭГ, выходят на первый план. Обращают на себя внимание одутловатое (лунообразное) лицо с характерным багрово-цианотичным оттенком (матронизмом), появление на груди, плечах, животе, внутренней поверхности бедер красно-фиолетовых «растяжек» (стрий), которые в поперечнике могут достигать 2–3 см.

При опросе пациенты могут предъявлять жалобы на нарушения в половой сфере. Мужчины репродуктивного возраста нередко обращают внимание на признаки эректильной дисфункции, а женщины — на нарушения менструального цикла. В анамнезе вероятны низкотравматические переломы. Кроме АГ больные обнаруживают склонность к дислипидемии и формированию углеводных нарушений вплоть до развития СД. Нередко больные с ЭГ в течение длительного времени наблюдаются у различных специалистов (эндокринологов, кардиологов, невропатологов, гинекологов, травматологов и др.) по поводу заболеваний, развитие которых обычно не связывают с гиперкортицизмом, но явившихся в этих случаях его прямым следствием.

В нижеприведенной таблице представлены наиболее частые клинические проявления ЭГ.

#### Наиболее частые клинические проявления у больных с ЭГ

Клинические проявления	Частота встречаемости, %
Избыточная масса тела или ожирение	71–96
Жалобы на общую слабость	70,6
Мышечная слабость	64
Артериальная гипертензия	63–68
Матронизм (яркий румянец на щеках)	55
Яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т. д.)	48
Нарушения менструального цикла, снижение полового влечения	38–69
Низкотравматичные переломы	43
Дислипидемия	41
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Облысение	8–30
Сахарный диабет	31

Следует особо подчеркнуть, что ни один из перечисленных симптомов не является патогномичным для ЭГ. Поэтому, несмотря на, казалось бы, очевидную клиническую картину, выставить диагноз ЭГ на основании только жалоб и данных физикального обследования не представляется возможным. Необходимо лабораторное подтверждение ЭГ.

Согласно современным подходам, обследование на предмет наличия ЭГ особенно оправданно в следующих когортах пациентов:

- молодые люди с необычным для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, наличие СД, ожирения, АГ, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью);
- пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений;
- лица со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
- больные любого возраста с плохо контролируемым СД и/или АГ в сочетании с ожирением или прибавкой массы тела;
- пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами до 65 лет.

**Лабораторная диагностика.** С учетом стоимости, информативности, трудоемкости методик для первоначального скрининга ЭГ в амбулаторных условиях рекомендованы следующие тесты: малая дексаметазоновая проба, определение свободного кортизола в суточной моче, оценка концентрации кортизола в сыворотке крови в ночное время, исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером.

Остановимся на них этих пробах более подробно.

**Малая дексаметазоновая проба.** Цель пробы: оценить функционирование обратной отрицательной связи между продукцией АКТГ гипофизом и эндогенной секрецией кортизола.

Методика:

- первый день — в 23.00 пациент принимает 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг) дексаметазона внутрь;
- второй день — в 8.00 у пациента забирают кровь для определения содержания кортизола.

**Интерпретация.** У здоровых пациентов и при состояниях, не сопровождающихся ЭГ, после назначения дексаметазона (блокатора секреции АКТГ) содержание кортизола снижается в крови до  $\leq 50$  нмоль/л (положительная проба). При ЭГ такого снижения кортизола не происходит (отрицательная проба):

**Определение свободного кортизола в суточной моче.** Цель пробы: определить сверхнормативную продукцию кортизола в организме.

Методика. Сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собирают все порции мочи, в том числе первую утреннюю порцию на следующий

день. В течение сбора суточной мочи образец должен находиться в холодильнике, но не в морозильном отделении. Общий объем мочи измеряют с точностью до 50 мл.

**Интерпретация.** Содержание свободного кортизола в суточном объеме мочи, превышающее верхнюю границу нормального диапазона значений для соответствующего набора, указывает на повышенную продукцию кортизола.

**Оценка концентрации кортизола в сыворотке крови в ночное время.** Цель: оценить сохранность механизмов, обеспечивающих циркадный ритм секреции кортизола в зависимости от времени суток.

**Методика.** В ночное время (в 23.00–24.00) определяют концентрацию кортизола в сыворотке крови.

**Интерпретация.** В норме максимальный уровень кортизола крови наблюдается в утренние часы, минимальный — в ночное время. При ЭГ циркадность секреции кортизола нарушается, в результате в ночное время наблюдаются высокие его значения.

**Исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером.** Считается самым оптимальным в общей клинической практике методом диагностики ЭГ. Методика неинвазивная, занимает всего 2–3 минуты, легкого выполняется пациентом, не требует присутствия медицинского персонала, пробы достаточно стабильны и их хранение несложно. Правда, в России этот метод пока не нашел широкого применения, но число лабораторий, внедряющих его с использованием доступных и нетрудоемких тест-систем, стремительно растет.

**Методика.** Сбор слюны производится в 23.00 перед сном в спокойной обстановке в специальную пробирку. Эта процедура достаточно проста в выполнении. Важно предупредить пациента, что за сутки до сбора слюны нельзя употреблять алкоголь, а в течение 30 мин до сбора не есть, не курить, не чистить зубы, не пить что-либо, кроме простой воды. После сбора слюны пробирка со швабом помещается в холодильник (не в морозильное отделение). В таких условиях образец стабилен в течение 7 дней.

**Интерпретация.** Увеличение концентрации свободного кортизола сверх установленного для конкретной лаборатории норматива с высокой степенью вероятности указывает на наличие ЭГ.

Интригующими выглядят предварительные результаты исследований отечественных авторов по использованию для диагностики ЭГ определения кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. Однако эта проба пока не регламентирована и не внедрена в клиническую практику.

Учитывая, что в основе ЭГ лежит нефизиологическая, то есть не подчиняющаяся принципу обратной связи секреция кортизола, приоритет при его диагностике отдается пробам, которые тестируют эту связь. Это так называемые пробы первой линии,

к которым относятся определение кортизола в слюне, собранной в 23.00, и определение кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00.

Дело в том, что при наличии симптомов гиперкортицизма и лабораторного его подтверждения в отдельных тестах (например, обнаружение высокого уровня кортизола в крови утром и/или повышенной его экскреции с мочой) врач может ошибочно принять за ЭГ функциональный гиперкортицизм. Функциональный гиперкортицизм (или псевдокушингоидное состояние) — достаточно распространенное в клинической практике явление, которое может быть обусловлено увеличением периода полураспада ГК вследствие снижения скорости их дезактивации в печени (алкоголизм, заболевания печени и др.) и/или увеличением их внепочечного синтеза (метаболический синдром, ожирение). Принятие функционального гиперкортицизма за ЭГ может послужить поводом для необоснованных и сложных исследований, направленных на установление причин эндогенной продукции ГК.

Поэтому во избежание гипердиагностики ЭГ для его подтверждения оправдано проведение, как минимум, двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23.00, и определение кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23.00). При дискордантном результате этих тестов показано проведение дополнительных исследований — анализ свободного кортизола в суточной моче и определение кортизола крови в ночное время. Если оба эти теста окажутся отрицательны, ЭГ может быть исключен. И наоборот, присутствие высоких значений кортизола в этих пробах должно трактоваться в пользу наличия у обследуемого ЭГ.

**Дальнейшая тактика при выявлении ЭГ.** Уточнение диагноза, уровня поражения, обусловившего развитие ЭГ, а также его лечение должны осуществляться в специализированных медицинских центрах, технические возможности и компетенция персонала которых позволяют оказать этой категории больных адекватную, как правило, высокотехнологическую медицинскую помощь. Поэтому врач первичного звена, обоснованно заподозривший или установивший у пациента ЭГ, должен в первую очередь направить его к эндокринологу. Последний, руководствуясь федеральными рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи (маршрутизации), принятом в соответствующем регионе, должен продолжить наблюдение за этим пациентом и направить его на последующие этапы в другие лечебные учреждения.

**Заключение.** Уровень развития отечественной медицины и успешное внедрение современных методов лабораторного анализа в широкую диагностическую практику позволяют врачам первого

контакта уже на амбулаторном этапе внести существенный вклад в своевременное выявление и выяснение причин синдрома гиперкортицизма у своих

пациентов, обеспечивая тем самым минимизацию его осложнений и более лучший клинический прогноз.



1. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном / Ж. Е. Белая, А. А. Малыгина, Т. А. Гребенникова, А. В. Ильин, Л. Я. Рожинская, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов // Ожирение и метаболизм. — 2020. — № 17 (1). — С. 13–21.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — 2-е издание. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 432 с.
3. Мадянов И. В. Диагностика синдрома гиперкортицизма на амбулаторном этапе. В помощь терапевту и врачу общей практики // Здоровье Чувашии. — 2022. — С. 1. — С. 64–72. — DOI: 10.25589/GIDUV.2022.45.90.001.
4. Марова Е. И. Болезнь Иценко-Кушинга // Эндокринология: руководство для врачей / под ред. В. В. Потемкина. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2013. — С. 28–48.
5. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Федеральные клинические рекомендации / Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. Р. Вагапова, Н. И. Волкова, А. Ю. Григорьев, Е. Н. Гринева, Е. И. Марова, А. М. Мкртумян, Ю. Ю. Трунин, В. Ю. Чербило // Проблемы эндокринологии. — 2015. — № 2 (61). — С. 55–79.

#### ОБ АВТОРЕ

**Мадянов Игорь Вячеславович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий эндокринологическим отделением Республиканской клинической больницы; заведующий курсом эндокринологии Института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Чувашской Республики, Российская Федерация, г. Чебоксары.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Мадянов Игорь Вячеславович, e-mail: [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)

#### ABOUT THE AUTHOR

**Madyanov Igor Vyacheslavovich**, Dr. Habil. in Medical Sciences, Professor, Head of the Endocrinology department of the Republic Clinical Hospital of the Healthcare Ministry of the Chuvash Republic; Head of Endocrinology Course of the Postgraduate Doctors' Training Institute» of the Healthcare Ministry of the Chuvash Republic, Russian Federation, Cheboksary.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Madyanov Igor Vyacheslavovich, e-mail: [igo-madyanov@yandex.ru](mailto:igo-madyanov@yandex.ru)

#### Для цитирования:

Мадянов И. В. Рациональная диагностика гиперкортицизма на амбулаторном этапе // Вопросы клинической и фундаментальной медицины. — 2024. — Т. 1, № 2. — С. 40–44. — DOI: <https://doi.org/10.30914/M15>.