

С.М. Черненко, д.м.н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, г. Киев

# Скрытый и субклинический варианты синдрома Кушинга: распространенность, диагностика, лечебная тактика

Клинически выраженные и типичные по сочетанию классических симптомов варианты эндокринных заболеваний зачастую являются «легкой добычей» для врачей-эндокринологов. Даже врачи других, порой очень узких специальностей часто радуют коллег-эндокринологов справедливо заподозренным диагнозом гиперпродукции того или иного гормона. Это случается при тиреотоксикозе, особенно если присутствует экзофтальм, вирильном синдроме, несахарном и тяжелом сахарном диабете, выраженном синдроме Кушинга. Такой, часто только визуальный, диагноз зависит от хорошего базисного медицинского образования, наблюдательности и личного врачебного опыта. В то же время ряд очень серьезных эндокринных заболеваний не имеет ярких фенотипических проявлений (например, первичный гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм или феохромоцитома), а многие болезни характеризуются комбинацией непатогномоничных симптомов, которые могут натолкнуть на правильный диагностический алгоритм лишь очень опытных специалистов.

Бурное развитие лабораторной и визуализационной диагностической медицинской базы способствовало переоценке традиционных представлений как о распространенности ряда эндокринных болезней, так и их клиническом течении. Литература последних десятилетий пестрит заголовками об «эпидемии» узлов и рака щитовидной железы, первичного гиперпаратиреоза, гиперальдостеронизма, случайно выявленных опухолей надпочечников – так называемых инциденталом. Характерным для своевременной диагностики и прогностической оценки этих состояний является акцент на использовании стандартизированных лабораторно-диагностических подходов для выяснения истинной опасности для здоровья таких находок, определения гранично-допустимых отклонений в продукции гормонов, обнаружения объективных признаков малигнизации.

Яркий пример такого эндокринного заболевания – умеренная гиперкортизолемиа, которая не вызывает типичной фенотипической картины синдрома Кушинга, однако может служить причиной многих серьезных метаболических расстройств (прежде всего нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, ожирения), артериальной гипертензии, сосудистых нарушений и остеопороза.

Кортизол, являясь одним из основных и наиболее активных стероидных гормонов, вырабатываемых клетками коры надпочечников, действует через специфический рецептор на множество тканей и органов-мишеней, что объясняет разнообразие проявлений хронического избытка этого гормона в виде специфических изменений и симптомов, приведенных в таблице 1.

Признаки/симптомы	Частота, %
Дорсоцервикальное ожирение («горб буйвола»)	97
Лунообразное лицо	89
Артериальная гипертензия	76
Истончение кожи/гематомы без видимых травм	75
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам	70
Гонадотропная дисфункция	69
Мышечная слабость	68
Гирсутизм/акне	56
Депрессия	55
Остеопороз	40
Отеки	15
Поллипидия/полиурия	10
Грибковые заболевания	8

Примечание: данные приведены из J Clin Endocrinol Metab 94; 3121-3131, 2009.

Некоторые признаки синдрома Кушинга (особенно если таковые присутствуют вместе) уникальны – красновато-фиолетовые стрии, полнокровие лица, проксимальная мышечная слабость, истончение кожи и остеопороз.

Отсутствие сочетания наиболее характерных признаков данного симптомокомплекса или их изолированное проявление значительно усложняет диагностику, отсрочивает постановку верного диагноза на годы, снижает шансы больного на полное выздоровление, увеличивает риски фатальных и нефатальных осложнений, таких как переломы костей, необратимая инсулинорезистентность и сахарный диабет, инсульты, инфаркты.

Когда в основе диагностического процесса, связанного с подозреваемой гиперкортизолемией, лежит первичное обнаружение инциденталомы надпочечника (то есть случайное выявление путем сонографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии опухолевидного образования без каких-либо очевидных клинических проявлений), принято говорить о **субклиническом синдроме Кушинга** (иногда применяют менее точный термин «доклинический» или «преклинический», который как бы подразумевает обязательный переход в клинически явное состояние с течением времени). Более широким понятием, охватывающим все варианты скрытого протекания заболевания, часто под маской сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии или остеопороза, является **скрытый симптомокомплекс Кушинга**, либо **скрытая гиперкортизолемиа**.

Клиническая грань между скрытым и легким (мягким, стертым) симптомокомплексом Кушинга весьма относительна,

однако эти два состояния могут быть охарактеризованы набором довольно специфических показателей различных категорий. Типичные сочетания признаков субклинического и легкого синдрома Кушинга приведены в таблице 2 (M. Terzolo et al., 2012).

Каков же истинный масштаб рассматриваемой проблемы?

Клинически явные варианты болезни и синдрома Кушинга являются редкими эндокринными заболеваниями. Европейские популяционные исследования сообщают, что частота заболеваемости составляет два-три случая на миллион жителей в год и распространенность – 1,2-5,5 на 100 тыс. населения (табл. 3). Женщины болеют чаще, чем мужчины, возраст пациентов с впервые установленным диагнозом – от 20 до 40 лет, диагностика часто запоздалая и составляет от 2 до 5 лет от момента манифестации.

В то же время на разнообразные по патогенезу скрытые или субклинические формы синдрома Кушинга может приходиться в десятки раз большее количество пациентов (по разным данным от 0,1 до 2% населения). К этому следует добавить не менее 1% населения, которым назначается прием стероидных гормонов в разнообразных лекарственных формах с лечебной целью и у которых может потенциально



С.М. Черненко

развиться экзогенный синдром Кушинга, а также состояния, именуемые псевдо-Кушинг-синдромом, которые могут приводить к преходящей функциональной активации коры надпочечников или снижению метаболизма стероидных гормонов (хронический стресс, переутомление, алкоголизм, ожирение, депрессия и прочие психические расстройства, включая анорексию, плохо контролируемый сахарный диабет и др.). Физиологическим состоянием, связанным с повышенным уровнем кортизола при отсутствии синдрома Кушинга, является беременность.

Наиболее грозными и склонными к неуклонному прогрессированию патогенетическими формами синдрома Кушинга остаются классические его варианты: гипопитарный (связанный с развитием кортикотропинсекретирующей опухоли гипофиза), или собственно болезнь Кушинга, – занимает не менее 80-85% всех случаев заболевания, надпочечниковый синдром Кушинга (обусловлен автономной,

Таблица 2. Типичные сочетания признаков субклинического и легкого синдрома Кушинга

	Субклинический синдром Кушинга	Легкий (стертый) синдром Кушинга
Пол	Легкое преобладание женщин	Значительное преобладание женщин
Возраст на момент диагноза	>50 лет	<50 лет
Особенности выявления	Случайная находка Радиологические данные часто становятся причиной дальнейших лабораторных тестов	Обычно обнаруживают на основании клинического подозрения Эндокринологические тесты становятся основанием для визуализационной диагностики
Причина болезни	Как правило, аденома надпочечника	Преимущественно – аденома гипофиза
Клиническая манифестация	Один или более компонентов метаболического синдрома Неспецифические компоненты синдрома Кушинга могут присутствовать (часто некоторая округлость лица)	Один или более компонентов метаболического синдрома Один или более специфических признаков синдрома Кушинга (обычно от минимальной до легкой степени выраженности)
Биохимические проявления	Нарушенный ответ на ДМП СКМ обычно в норме ПКС преимущественно в норме АГПТ, как правило, низкий	Нарушенный ответ на ДМП СКМ в норме или слегка повышен ПКС – повышен АГПТ может быть различным
Течение болезни	Обычно редко и медленно прогрессирует в яркий синдром Кушинга Гипокортицизм может развиваться после удаления опухоли надпочечника	Неуклонно прогрессирует в яркий синдром Кушинга Гипокортицизм развивается всегда после удаления причинной опухоли

Примечание: ДМП – дексаметазонавая проба; СКМ – свободный кортизол суточной мочи; ПКС – кортизол слюны в полночь; АГПТ – аденокортикотропный гормон сыворотки.

Таблиця 3. Заболоваємост і розповсюденість клінічних варіантів болєзни і синдрому Кушінга

	Заболоваємост на 100 тис. населення в год	Розповсюденість на 100 тис. населення
Etixabe, 1994 (Іспанія)	0,24	3,9
Lindholm, 2001 (Данія)	0,12	-
Davis, 2001 (Великобританія)	0,2-0,3	2-3
Daly, 2006 (Бельгія)	-	5,5
Fernandez, 2010 (Великобританія)	-	1,2
Arnardottir, 2011 (Ісландія)	0,15	3

т.е. незалежної від стимулюючого діяння кортикотропіна, гіперсекрецією кортизола надпочечниками внаслідок їх опухолового ураження або гіперплазії) — охоплює 15-20% випадків і АКТГ-ектопічний синдром Кушінга (визначається внаслідок гіперсекреції надпочечниками опухолью, синтезуючою адренкортикотропний гормон або кортиколиберин) — рідке стан, забезпечує менше 1% всіх випадків гіперкортизолемії. Відповідно названим вище причинам гіперкортизолемії розглядається і сценарій маніфестації синдрому Кушінга: при повільно ростущих опухоль надпочечників і гіпофіза він може тривати роками і навіть десятиліттями, а при АКТГ-ектопічному синдромі — звичайно прогресує бурно, приводячи за декілька місяців до загрозливих порушень метаболізму і ускладнень, таких як гіпокаліємія, інфекційні захворювання, геморагічні процеси, сепсис.

Таким чином, говорячи про проблему прихованої гіперкортизолемії і шляхи її розв'язання, слід виділяти два основні напрями діагностики:

- всі випадки виявлення інцидентом надпочечників (або вже знайдених під наглядом пацієнтів з вихідно гормонально неактивними формами надпочечників), а також випадково виявлені аденоми гіпофіза;

- пацієнти, які за сукупності своїх неспецифічних симптомів можуть насторожити лікарів у відношенні можливого прихованого синдрому Кушінга як первинної причини їх захворювання (ожиріння, діабету, остеопорозу, переломів, артеріальна гіпертензія, схильність до інфекцій і інше).

Ймовірно випадковий виявлення опухоль надпочечника зростає з віком, складаючи за даними комп'ютерної томографії і аутопсії в середньому 4% серед дорослих пацієнтів (від 1% у молодих до 10% у похилої людини). Частота випадків гіперсекреції кортизола, середі всіх таких випадків складає від 10 до 41%, за даними різних авторів, і в залежності від строгості вибраних критеріїв гормональної активності. Обов'язковим елементом лабораторної діагностики є не тільки підтвердження надлишку секреції кортизола корой надпочечників, але і доказателство автономності цієї секреції (т.е. незалежності від стимулюючого діяння кортикотропіна), що підтверджується низьким або нижнормальним рівнем АКТГ в крові вранні години. Степень автономності може бути також різною, тому можна спостерігати як

супресований рівень АКТГ, так і знаходящийся в нормальних межах. Підвищена або верхнормальна концентрація кортикотропіна свідчить про високу ймовірність аденоми гіпофіза і болєзни Кушінга. Резко підвищена (в 2-5 і більше разів) — говорить більше на користь АКТГ-ектопічного синдрому Кушінга. При цьому рідко спостерігається зниження АКТГ в відповідь на малу або велику дексаметазонову пробу в силу порушеного механізму зворотної зв'язки в рецепторному апараті ектопічної нейроендокринної опухоль.

В користь актуальності проблеми прихованої гіперсекреції кортизола опухоль надпочечника стали специфічні результати скінтиграфії з використанням норхолестерина, меченого радіоактивним йодом. Як і в випадку з токсичною аденомою щитовидної залози (по відношенню до якої вперше вжився термін «горячий» вузол з подавленням функції здорової паренхіми), спостерігається активне накоплення ізотопу ураженим надпочечником з відсутністю накоплення в протилежному органі (ефект подавлення). Восстановлення накоплення ізотопу після декількох місяців після видалення опухоль ще більше підтверджує автономну гіперсекрецію кортизола аденомою. В наше час подібні дослідження проводяться рідко внаслідок дороговизни, ненужної лучової навантаження, малої інформативності.

В наше час основним діагностичним тестом виявлення автономної гіперсекреції кортизола є нічний дексаметазоновий тест з 1 мг дексаметазону, призначений перорально в 23.00 і вимірювання кортизола в сировотці в 9.00 наступного дня. Збільшення дози дексаметазону до 2 і 4 мг не показало підвищення діагностичної точності тесту. Порогове значення рівня кортизола, свідчущее на користь гіперкортизолемії, переглядалось за останні 10 років в сторону зниження — від 5 мкг/дл до 3-2,8 мкг/дл і 1,8 мкг/дл (згідно з останніми рекомендаціями Американського товариства ендокринологів). Слід відзначити, що результати, які перевищують 5 мкг/дл, завжди підтверджують діагноз, значення менше 1,8 мкг/дл — завжди виключають його. Проміжні значення супроводжуються більшою або меншою ймовірністю помилки. Такі жорсткі критерії при збільшенні чутливості тесту відповідно знижують його специфічність, т.е. ведуть до можливого збільшення ложнопозитивних результатів (до 15%), але дозволяють не пропустити незвичайними практично всі випадки субклінічного синдрому Кушінга. Так, при використанні в нічному дексаметазоновому тесті найбільш жорсткого порогового рівня в 5 мкг/дл на практиці будуть отримані «нормальні» результати для 75% автономних гіперсекретуючих кортизол аденом надпочечників, т.е. 3/4 пацієнтів упустять можливість своєчасно запобігти прогресуванню симптоматики синдрому Кушінга і його ускладнень.

Ураховуючи циклічний і нерівномірний характер секреції кортизола надпочечниками і їх опухольми, багато авторів рекомендують проведення повторних і додаткових тестів, а діагноз ставити на основі двох і більше позитивних результатів. До числа додаткових лабораторних аналізів відносять рівень вільного кортизола в добовій сечі, дослідження добового ритму секреції кортизола в крові (серійне визначення кортизолу в сировотці в течение доби), дослідження кортизолу в сечі вночі, дослідження кортизола в сировотці вночі (в Україні поки недоступно), дослідження метаболітів кортизола в крові і сечі (застарілий метод), внутрішньовенний тест з 4 мг дексаметазону (представляється більш жорстким і трудомістким) і застосовувана частіше інших мала дексаметазонна проба з 2 мг дексаметазону за 48 годин.

Слід відзначити, що найбільш інформативним методом визначення вільного кортизола в добовій сечі в випадку субклінічного синдрому Кушінга є малоприменим із-за низької чутливості. По даним А. Табагін (2006), лише 15% гіперсекретуючих аденом коры надпочечника будуть демонструвати підвищення кортизола в добовій сечі.

Багато авторів закликають до обережної інтерпретації результатів єдиного тесту на гіперкортизолемію. Це пов'язано з варіабельністю секреції гормону здоровими надпочечниками і можливістю еволюції в синтезі кортизола у обстежуваних пацієнтів. Так, за результатами оригінального дослідження французьких учених групи з 51 неопераційного пацієнта з інцидентальною надпочечниковою гіперсекретуючою опухоль надпочечників при щорічному контролі в течение чотирьох років продовжали демонструвати надлишкову функцію, близько 20% початково функціонально неактивних опухоль придбали риси субклінічного синдрому Кушінга, а 20% зберегли проміжне положення, флюктууючи між неактивними до кортизолсекретуючих.

Крім того, слід ураховувати, що навіть невеликий ріст аденоми коры надпочечника в діаметрі дає дуже значущий приріст опухоль в об'ємі і відповідно збільшення кількості секретуючих клітин, що, як правило, виражається в появі ознак гіперпродукції кортикостероїдів навіть при відсутності субклінічного синдрому Кушінга початково.

Це важливо в першу чергу для моніторингу невеликих (до 4 см) аденом надпочечника без ознак малигнізації (т.е. чітка округла форма і межі, щільність нижче 10 НУ при нативних комп'ютерних знімках), які згідно з сучасними консенсусними керівництвами можуть знаходитися під наглядом без операції в випадку відсутності гормональної активності.

Наскільки важливим може виявитися для здоров'я пацієнтів субклінічний синдром Кушінга, можуть відповісти тільки масштабні рандомізовані контрольовані проспективні дослідження. Такі до сьогодні практично не проводились. Всі опубліковані дані грешать певними недоліками — більшість з них носить ретроспективний характер, групи порівняння вибирались достатньо произвольно, критерії лабораторної діагностики використовувались неоднакові. Разом з тим відповідь на питання про шкоду для здоров'я прихованої гіперкортизолемії отримана в цілому однозначна. Довготривалий надлишок кортизола призводить до інсулінорезистентності і метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії і її ускладнень, підвищеному ризику кардіоваскулярних ускладнень, прогресуванню атеросклерозу, остеопорозу і підвищеному ризику переломів. При цьому ряд робіт, направлених на дослідження ефекта адреналектомії при аденомах надпочечників і субклінічному синдромі Кушінга, переконливо демонструють можливість зворотного розвитку більшості з перелічених проявів гіперкортизолемії, раніше всього в відношенні нормалізації глікемії, артеріального тиску, ваги, мінеральної щільності кісток. В той же час доказателство зниження ризику смерті у хворих, перенесших операцію і отримавших подальше консервативне лікування, до сих пор не отримані внаслідок недостаточного кількості моніторованих пацієнтів і тривалості спостереження (А. Terzolo et al., 2012).

Інтересним є той факт, що покращення показателів гемодинаміки, глікемії, ваги хворих після односторонньої адреналектомії по відношенню до аденоми надпочечника відзначено і в групі пацієнтів з відсутністю лабораторного підтвердження субклінічного синдрому Кушінга. Це свідчить про відносність лабораторних критеріїв і індивідуальну варіабельність чутливості тканин до гормонів надпочечників.

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Не менш актуальною в світ досліджень останнього десятиліття є проблема пошуку випадків субклінічного синдрому Кушінга серед інших груп пацієнтів, крім хворих з інцидентальними надпочечниками. Найбільш дослідженою категорією таких «підозреваних» осіб сьогодні є діабетики. Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало достатньо часту поширеність субклінічного синдрому Кушінга

Продолжение на стр. 56.

**С.М. Черненко**, д.м.н., профессор, Український науко-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, г. Київ

## Скрытый и субклинический варианты синдрома Кушинга: распространенность, диагностика, лечебная тактика

Продолжение. Начало на стр. 54.

в таких группах риска, как больные с наличием сахарного диабета и ожирения. В ретроспективном анализе было рассмотрено 63 истории болезни пациентов с подтвержденным субклиническим синдромом Кушинга, из них у одиннадцати (17,5%) наблюдался диабет, у двоих (3,2%) отсутствовали клинические проявления гиперкортицизма.

Перекрестное исследование включало 90 пациентов с ожирением и плохо контролируемым сахарным диабетом, ИМТ составлял более 25 кг/м<sup>2</sup> и HbA<sub>1c</sub> >9%. Всем больным была проведена ночная дексаметазоновая проба с 1 мг дексаметазона и у пациентов с отсутствием супрессии уровня кортизола проводились тесты с использованием 2 и 8 мг дексаметазона в течение двух суток. У четырех исследуемых отсутствовало подавление кортизола в плазме после приема 1 мг дексаметазона, у одного диагноз синдрома Кушинга не был подтвержден при проведении пробы с использованием 2 и 8 мг дексаметазона, у остальных трех диагноз Кушинга был верифицирован. Таким образом, распространенность синдрома Кушинга составила 3,3% у больных с ожирением и плохо контролируемым сахарным диабетом.

Группа ученых из Франции провела исследование оценки распространенности субклинического синдрома Кушинга у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа. Исследование включало 200 госпитальных больных с плохим метаболическим контролем, ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и HbA<sub>1c</sub> >8%. Первым скрининговым шагом было проведение ночной дексаметазоновой пробы с нижней границей по кортизолу менее 1,8 мкг/дл. Из них у 148 пациентов кортизол составил менее 1,8 мкг/дл, а у 52 исследуемых – более 1,8 мкг/дл. Пять пациентов были исключены из исследования, и для дальнейшего анализа было отобрано 47 больных, для которых вторым этапом было определение уровня кортизола крови в полночь и АКТГ, циркадный ритм кортизола, суточный анализ мочи на кортизол и малая дексаметазоновая проба. Третьим шагом была топическая диагностика. По ее результатам, на втором этапе обследований у 30 пациентов диагноз синдрома Кушинга не подтвердился, у 17 – имели место отклонения хотя бы в одном из вышеперечисленных исследований. У 14 из них проведены визуализационные исследования, установившие наличие аденомы надпочечника у восьми больных (у троих изменения в надпочечниках не выявлены). Еще у троих пациентов обнаружили аденому гипофиза. Таким образом, даже если брать во внимание только подтвержденный опухолевый генез гиперкортицизма, диагноз субклинического синдрома Кушинга был установлен у одиннадцати обследуемых (5,5%) и еще у троих пациентов (1,5%) диагностирована гипофизарная болезнь Кушинга.

Исследование, которое проводилось среди лиц с остеопорозом, включало 219 амбулаторных пациентов с этим заболеванием без клинических проявлений гиперкортицизма. Всем больным дважды проводилась ночная дексаметазоновая проба. Таким образом, субклинический гиперкортицизм обнаружен у 4,8% пациентов с остеопорозом. Субклинический гиперкортицизм у больных с остеопорозом тяжелой степени и переломами в анамнезе составил 10,8%.

Некоторые авторы считают скрининг на гиперкортицизм обязательным для всех пациентов с минимальным клиническим подозрением, в то же время ряд авторов предлагают ограничить популяционные исследования только представителями из доказанных групп риска в связи с высокой частотой ложноположительных тестов.

На основании вышеизложенных наблюдений можно сделать вывод о том, что решение о скрининге на гиперкортицизм должно приниматься на основании клинической картины заболевания и мышления врача.

Согласно последнему консенсусу Американского общества эндокринологов были определены клинические рекомендации скрининга пациентов на скрытый синдром Кушинга:

- больные с нетипичными клиническими признаками для их возраста (например, остеопороз, артериальная гипертензия);
- пациенты с многочисленными и прогрессирующими симптомами, особенно те, у которых большая вероятность наличия синдрома Кушинга (например, с миопатией, плеторой, красными стриями, повышенной травматичностью кожи и мягких тканей у молодых лиц);
- дети, отстающие в росте или обладающие избыточной массой тела;
- больные с инциденталомой надпочечников, имеющей визуализационные признаки аденомы.

Что касается клинической тактики в отношении лиц с выявленной скрытой гиперкортицизмией и инциденталомой надпочечников, представляется логичной и рациональной схема, предложенная итальянскими учеными (M. Terzolo et al., 2012). Авторы предлагают активную хирургическую тактику для пациентов моложе 50 лет и сдержанную для тех, кто старше 70 лет. Больных 50-70 лет с сопутствующими патологическими проявлениями, которые потенциально могут быть объяснены гиперкортицизмией (сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, гипергликемия, избыточный вес, остеопороз и др.), имеют недавнюю историю возникновения, прогрессируют или плохо поддаются контролю, также относят к категории пациентов, для которых адреналэктомия может принести очевидную пользу. Длительное течение болезни с глубокими необратимыми изменениями органов-мишеней у больных старшего возраста, как правило, сопряжено с невысокой клинической эффективностью адреналэктомии.

3

**О.О. Хижняк**, д.м.н., профессор.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

## Синдром Шерешевского-Тернера: история и современные подходы к диагностике и лечению

**Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ)** является одним из наиболее распространенных врожденных заболеваний у девушек и обусловлен полной или частичной X-моносомией, которая может быть представлена практически во всех клетках организма. СШТ объединяет целый ряд пороков развития и нарушений со стороны внутренних органов, причиной которых являются хромосомные aberrации. Классическое описание синдрома было впервые опубликовано в 1938 г. американским ученым Henry Turner, который представил описание семи женщин, они имели низкий рост, половой инфантилизм, крыловидные складки шеи и вальгусную деформацию локтевых суставов. Но еще в 1929 г. немецкий педиатр из Мюнхена Otto Ulrich дал описание сходных клинических симптомов у девочки 8 лет. Еще раньше, в 1925 году русский советский профессор Н.А. Шерешевский привел данные обследования 25-летней женщины, у которой было отмечено нарушение физического развития (низкий рост – 132 см), нарушение полового развития (отсутствие вторичных половых признаков, внутренних гениталий, первичная аменорея), крыловидные складки шеи, низкая граница роста волос на затылке, «готическое небо», микрогнатия, грудная клетка с широко расставленными сосками. В 1959 г. американец С. Ford с соавт. впервые при этом заболевании установили аномалию X-хромосомы. В русскоязычной литературе заболевание называется «синдром Шерешевского» или «синдром Шерешевского-Тернера», в англоязычной – «синдром Тернера», в немецкой – «синдром Ульриха-Тернера».

Распространенность СШТ, по разным данным, составляет от 1:2500 до 1:5000 новорожденных девочек европейской расы. Но пренатальная частота СШТ значительно выше, чем постнатальная: только около 1% эмбрионов с кариотипом 45XO достигают стадии развития зрелого плода, почти в 10-15% случаев причиной невынашивания беременности является моносомия X-хромосомы (Гречанина Е.Я., 2010), спонтанные аборт при X-хромосомных аномалиях составляют от 20 до 90% (Gravholt С.Н. et al., 1996; Saenger P. et al., 2001; Гречанина Е. Я., 2010). Стандартные методы диагностики (кариотипирование) могут обнаружить только полную моносомию 45XO, а также некоторые мозаичные наборы хромосомных аномалий – 45X/46XX, 45XO/46XY. Между тем современные методы цитогенетического анализа, а именно метод хромосомного зондирования, позволяют обнаруживать более детальные хромосомные аномалии: по данным М.В. Ranke, только 50-60% больных с СШТ имеют 45XO – моносомию, от 10 до 13% девушек – мозаичный вариант СШТ (кариотип 45XO/46XX). У 5-6% пациентов встречаются структурные аномалии X-хромосомы: изохромосомы X (i), кольцевая X-хромосома г (X), делеция короткого плеча (Xp-) или длинного плеча X-хромосомы (Xq-). Выраженность клинических симптомов в этих случаях определяется рядом факторов: содержанием клона 45X, балансом материала X-хромосом в другой клеточной линии и наличием или отсутствием в ней Y-хромосомы, органно-тканевым распределением различных клеточных линий. Количественные, качественные или структурные аномалии X-хромосомы могут быть следствием нарушения процессов мейотического расхождения хромосом, что приводит к анеуплоидии. Молекулярный анализ X-хромосомы у больных СШТ и их родителей позволил установить, что X-хромосома при кариотипе 45XO практически во всех случаях имеет материнское происхождение. До сегодняшнего времени

причину выборочной нестабильности родительского генетического материала установить не удалось. X-хромосомные аномалии приводят к нарушениям экспрессии или регуляции генов, обеспечивающих дифференцировку и развитие яичников (локусы p11.1-11.3 и q1.2-2.1), экто- и мезодермальных клеток, нарушение функций которых приводит к задержке роста, костным аномалиям, порокам развития. В настоящее время уже доказано, что физическое развитие ребенка зависит от гена SHOX), локализованного в псевдоаутосомной области в конце короткого плеча X-хромосомы (Xp22.3), а его структурное нарушение приводит к низкорослости у детей с СШТ. Снижение экспрессии этого гена может быть ассоциировано не только с низкорослостью, но и с деформациями скелета, а именно вальгусной деформацией скелета, готическим небом, укорочением конечностей и пястных костей, гипоплазией четвертых метакарпальных костей. Деформация Madelung отмечается не только при СШТ, но и при синдроме дисхондростеоза Leri-Weill (заболевание, при котором отмечаются скелетные аномалии, схожие с СШТ) (Rao E. et al., 1997). Повреждение в SHOX-гене приводит к нарушениям структурно-функционального развития дистальных костей конечностей и как следствие – диспропорциональному размеру скелета больных СШТ (Kosho T. et al., 1999).

Диагноз СШТ может быть установлен уже у новорожденного ребенка. Тем не менее из-за недостаточной осведомленности педиатров о симптомах заболевания его часто диагностируют в подростковом возрасте, когда родители обращают внимание на низкие темпы роста девушки и отсутствие у нее признаков полового созревания.

Клинические проявления СШТ разнообразны, они зависят от степени хромосомных аномалий, но классически постоянными симптомами являются задержка роста и гипергонадотропный гипогонадизм. Наиболее частыми клиническими признаками СШТ следует считать (по данным Ranke, 1990,