

**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 адrenaлэктомию может принести очевидную пользу. Длительное течение болезни с глубокими необратимыми изменениями органов-мишеней у больных старшего возраста, как правило, сопряжено с невысокой клинической эффективностью адrenaлэктоми.

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 клон 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,



О.О. Хижняк

с дополнениями Дедов И.И. и соавт., 1998) такие, как:

- дисгенезия гонад (до 100%);
- низкий по отношению к сроку гестации рост ребенка при рождении, задержка роста после рождения, низкий рост во взрослом возрасте (до 100%);
- нарушение черепно-лицевого скелета (до 80%): микрогнатия, нарушение прикуса, узкое, готическое небо;
- нарушения со стороны кожи и придатков кожи (до 80%): отечность кистей и стоп в периоде новорожденности, множественные пигментные невусы, гипертрихоз, дисплазия ногтей, аллопеция, витилиго, изменения дерматоглифических рисунков (увеличение счета гребешков);
- короткая толстая шея, низкий рост волос с линией роста вверх, крыловидные складки шеи (до 80%);
- вдавленная грудная клетка, широко расставленные, втянутые соски (до 80%);
- птоз, эпикант, миопия, косоглазие, нистагм (20-40%);
- деформация ушных раковин (развернутые уши), частые отиты, нарушение слуха (40-60%);
- нарушения развития скелета (до 40%): cubitus valgus, короткие метакарпальные кости, сколиоз, нарушение структуры костной ткани (губчатая структура костной ткани по данным рентгенологического обследования);
- стеноз устья аорты, двустворчатого аортального клапана (ДАК), дилатация и/или аневризма аорты (40-50%);
- пороки развития почек (35-40%): подковообразная почка, аплазия почки, изменения лоханок и мочевыводящих путей, аномалии сосудов почек.

В некоторых случаях мозаичную форму СШТ довольно трудно диагностировать, поэтому ведущие педиатры-эндокринологи мира рекомендуют всем девушкам с задержкой роста и/или с задержкой пубертата проводить генетическое обследование с обязательным исследованием кариотипа. Согласно Международному консенсусу по ведению девушек и женщин с СШТ (2007) необходимо проводить стандартное кариотипирование в 30 клетках, как это рекомендовано Американской коллегией медицинской генетики (American College of Medical Genetics), что позволяет с вероятностью в 95% идентифицировать не менее 10% мозаичных вариантов. Для уточнения может быть проведено дополнительное исследование флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

**Частота и типы аномалий сердечно-сосудистой системы.** Наиболее серьезными и опасными для жизни дефектами, связанными с аномалией X-хромосомы, являются пороки развития сердечно-сосудистой системы, которые, по данным разных авторов, диагностируются у 50% больных (Gotzsche C., Krag-Olsen B., 1994; Volkl T.M. et al., 2005). Тяжелые пороки развития часто

несовместимы с жизнью. В нескольких исследованиях проводилось изучение частоты коарктации аорты (КА) и ДАК на больших группах больных с СШТ (Gotzsche C., Krag-Olsen B., 1994; Volkl T.M. et al., 2005; Loscalzo M.L. et al., 2005). Суммируя результаты этих исследований, можно утверждать, что КА отмечается у 11-30% пациенток, ДАК – у 25-55%. У больных с выраженными крыловидными складками шеи частота встречаемости КА и ДАК выше в четыре раза (Loscalzo M.L. et al., 2005). Последние исследования среди больных СШТ, проведенные с использованием магнитно-резонансного ангиографического сканирования, свидетельствуют о высокой распространенности сосудистых аномалий с неясным клиническим значением. К этим дополнительным сосудистым аномалиям относятся: частичный аномальный дренаж легочных вен и персистирующая левая верхняя полая вена (у 13% больных по сравнению с менее чем 1% в общей популяции), необычный угол и удлинение дуги аорты (у 50% больных), что может быть косвенным признаком наличия аномалии аортальной стенки, склонной к дилатации и расслоению (Chalard F. et al., 2005; Ho V.V. et al., 2004). Расширение и расслоение аорты в сочетании с системной гипертензией остается наиболее значимым осложнением, сопровождающим аномалию развития сердечно-сосудистой системы у больных СШТ.

У больных СШТ с изохромосомой Xq значительно повышается риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия, сахарный диабет (Sybert V.P., McCauley E., 2004; Vonamico M. et al., 2002). Склонность к АИТ повышается в первые три десятилетия жизни. Установлено, что антигиреоидные антитела определяются почти у 60% молодых женщин с СШТ, но только у 20-30% таких женщин развивается гипотиреоз (в отличие от 1,5% женщин в общей популяции). Учитывая высокий риск развития АИТ, девушкам с СШТ проводится ежегодный скрининг с определением уровня тиреотропного гормона и свободного T4 в крови начиная с 4 лет жизни. Частота целиакии составляет до 6,4%, что достоверно выше, чем в общей популяции (1%).

Умственное развитие девочек и женщин с СШТ обычно нормальное, однако большинство исследователей отмечают, что у больных достаточно часто имеются различные психологические проблемы. Для больных характерны нарушения социальной адаптации, низкая самооценка. В связи с низким ростом и половым инфантилизмом такие женщины часто отмечают ухудшение качества жизни.

**Половое развитие.** Половой инфантилизм (первичный гипогонадизм) является одним из ведущих клинических симптомов заболевания и диагностируется почти у 100% пациенток. Гистологические исследования яичников у плодов с СШТ не выявили каких-либо нарушений в структуре до 14-18 нед гестации. Однако герминативные клетки во второй половине беременности, а ооциты на момент рождения ребенка быстро дегенерируют (если не было самопроизвольного аборта), и на месте яичников отмечаются фиброзные тяжи.

У больных с кариотипом 45XO/46XY или с аномалиями Y-хромосомы доказан высокий риск возникновения гонадобластом за счет трансформации дисгенетических гонад (Gravholt C.H. et al., 2000).

У девочек с СШТ часто анатомически внутренние половые органы сформированы правильно, однако при отсутствии заместительной гормональной

терапии имеют инфантильную структуру и в старшем возрасте. Молочные железы отсутствуют. В некоторых случаях (5-10%) в подростковом возрасте может отмечаться спонтанное начало пубертата – скудное лобковое или аксиллярное оволосение. В редких случаях у больных СШТ овариальная функция может быть достаточной, но спонтанный пубертат в большинстве случаев не приводит к стойкому длительному нормальному функционированию гонадной функции. Доказано, что спонтанный пубертат возникает значительно чаще у девушек с мозаичными формами СШТ по сравнению с больными с моносомией 45XO. Между тем в литературе описаны 40 женщин с СШТ, которые имели 100 самостоятельных беременностей, закончившихся рождением 68 здоровых новорожденных (Novatta O., 1999; Birkebaek N.H. et al., 2002). Содержание гонадотропных и половых гормонов в крови больных СШТ характерно для классического гипергонадотропного гипогонадизма: повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отмечается уже в первые месяцы жизни ребенка и наблюдается до 1,5-2 лет. Затем, до 5-6 лет, уровень гонадотропных гормонов может быть нормальным или незначительно повышенным, что связано с активацией центральных механизмов регуляции гонадотропной функции и независимой секрецией гонадотропин-рилизинг-гормона. Почти с 5-6 лет отмечается значительное повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ, содержание которых в крови превышает возрастные нормы более чем в 10 раз в период пубертата. Следует отметить, что заместительная терапия препаратами эстрогенов не приводит к значительному снижению уровня ЛГ и ФСГ, некоторые авторы считают, что это связано с генетически обусловленными нарушениями чувствительности периферических рецепторов к воздействию гонадотропинов.

**Рост и соматотропная функция гипофиза.** 80-100% девушек рождаются с низкой массой тела, длиной тела менее 3 перцентили для данного гестационного возраста. Это классический случай внутриутробной ретардации роста плода (SGA-синдром). У больных с СШТ отмечаются низкие темпы роста в период детства и отсутствие пубертатного ростового скачка в подростковом возрасте. Следует отметить, что у большинства девушек с СШТ на первых 2-3 годах жизни темпы роста соответствуют нормальным показателям. Задержка скорости роста начинает отмечаться с 4-5 лет и прогрессирует с возрастом. Конечный средний рост взрослых женщин с СШТ, не получавших ростоestimлирующую терапию препаратами гормона роста, в среднем составляет 148 см, что на 20 см меньше, чем у здоровых женщин европейской популяции. К сожалению, иногда именно низкий рост и отсутствие появления вторичных половых признаков уже в старшем возрасте заставляют обратить внимание врачей-педиатров на таких девочек и направить их на обследование к детскому эндокринологу или педиатру. За 11 лет собственных наблюдений у 28 пациенток, получавших в дальнейшем заместительную терапию препаратами гормона роста, заболевание было впервые диагностировано в возрасте 12-14 лет в 19 случаях (67,9%).

**Ростостимулирующая терапия.** Целью ростоestimлирующей терапии являются: нормализация роста в возможно более раннем возрастном периоде, индукция пубертата в нормальном для начала пубертата возрасте, достижения нормального конечного роста. В настоящее

время имеются убедительные данные об эффективности и безопасности применения препаратов рекомбинантного гормона роста (РГР) у больных с СШТ. В одном из первых многоцентровых рандомизированных исследований, проведенных в Дании в 1989 г., были получены убедительные данные относительно безопасности и эффективности различных доз РГР для лечения девушек с СШТ (Van Pateren Y.K. et al., 2003). Доказано, что высокие терапевтические дозы РГР позволили достичь конечного роста 157,6-163,6 см. Максимальная скорость роста – от 8 до 15 см в год – отмечается в первый год лечения, особенно в первые 3-6 мес. На втором году лечения скорость снижается до 5-6 см в год. Показатели скорости роста на втором и третьем годах терапии достоверно не различаются.

Собственный почти 10-летний опыт лечения детей с СШТ в Харьковской области различными генно-инженерными препаратами РГР и опыт иностранных детских эндокринологов (Rongen-Westerlaken C. et al., 1992) свидетельствуют о высокой эффективности такой ростоestimлирующей терапии. При рано начатом и регулярном лечении удается достичь социально значимого конечного роста у этого контингента больных. Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии РГР отмечаются положительные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе больных. Анаболические, липолитические и контринсулярные эффекты соматотропина проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасывания кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни липопротеинов низкой плотности, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус пациентов, значительно улучшается качество их жизни. Дети охотно принимают лечение, многие делают инъекции самостоятельно.

**Индукция пубертата** проводится с применением препаратов эстрогенов и должна имитировать процесс нормального полового развития. Длительное время считалось, что заместительную терапию эстрогенами нужно начинать не раньше 15 лет с целью оптимизации ростового потенциала. В настоящее время согласно итоговых данных Международного консенсуса по лечению больных с СШТ установлено, что терапия эстрогенами, которую начинают в возрасте 12 лет в сочетании с РГР, не оказывает негативного влияния на конечный рост (Rosenfield R.L. et al., 2005; Soriano-Guillen L. et al., 2005). Поскольку темпы роста больных при комбинированной терапии РГР в сочетании с низкими дозами эстрогенов сохраняются высокими, не следует откладывать инициацию пубертата с целью увеличения конечного роста. Задержка пубертата, которая способствует ранней овариальной недостаточности, может усиливать негативный психологический статус таких девушек.

В заключение следует отметить, что, несмотря на довольно многочисленные исследования, остаются вопросы, на которые еще предстоит ответить, это – определение оптимального возраста начала лечения РГР, лучшего метода заместительной терапии половыми стероидами в течение жизни, специфической коррекции психологических проблем, профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СШТ.