

Добавляет
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕВ.В. Галицкая, руководитель эндокринологического направления
лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

«Другие типы» сахарного диабета. Возможности лабораторной диагностики синдрома Кушинга (синдром эндогенного гиперкортицизма)

В настоящее время в мире распространенность сахарного диабета 1 и 2 типов (СД1, СД2) среди лиц в возрасте 20-79 лет составляет 371 млн, при этом половина случаев приходится на недиагностированный СД. Согласно эпидемиологическим данным к 2030 г. в мире будет 552 млн больных, страдающих диабетом. Гестационный СД встречается у 4-6% беременных. Истинная распространенность других типов СД до сих пор остается неизвестной. В Украине по официальным данным у 2,67% в общей популяции диагностирован СД, что составляет около 1 млн 300 тыс. пациентов. Фактическая распространенность СД в 3-4 раза выше. Эксперты ВОЗ указывают, что вероятное число больных СД в Украине – около 8 млн, при этом наша страна входит в число 20 стран мира с наибольшей численностью пациентов с СД.

Половину обратившихся к врачу-эндокринологу составляют больные с гипергликемией. Врач проводит дифференциальную диагностику между 1 и 2 типом СД, назначает лечение согласно протоколу. Но сейчас отмечается все большее количество пациентов с неклассическим течением заболевания, скрытыми формами. Искусство врача состоит именно в том, чтобы заподозрить и диагностировать субклинические варианты течения заболевания, сочетанные эндокринопатии.

Нарушения углеводного обмена и вторичный СД могут развиваться при многих эндокринопатиях в результате влияния контринсулиновых гормонов: акромегалии (распространенность заболевания – 40-125 случаев/1 млн), гиперкортицизма (39,1 случаев/1 млн), синдроме тиреотоксикоза (1,2-6,3% популяции), первичном гиперпаратиреозе (1% популяции), нейроэндокринных опухолях (феохромцитоме – 5 случаев/1 млн, глюкагономе, соматостатиноме), первичном гиперальдостеронизме (0,04-1% популяции) (табл. 1). Субклинический гиперкортицизм выявляется у 2-5% пациентов с ожирением и СД2 с плохим контролем гликемии, а субклиническая акромегалия составляет 1,3 случая на 1000 больных с СД2.

Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена при эндокринопатиях

Заболевание	Распространенность нарушений углеводного обмена
Акромегалия	Европа: НТГ – 28,2-46%, СД – 19-56%
Гиперкортицизм	Европа: НТГ – 30,6-59%, СД – 28-35% Mission Study: НТГ + СД – 39%
Феохромоцитомы	НТГ/транзиторная гипергликемия/СД: Европа – 10-40%
Первичный гиперпаратиреоз	Европа: НТГ – 40%, СД – 8%
Первичный гиперальдостеронизм	Германский регистр: СД – 23% (vs 10% контроль). Франция: НТГ + СД – 46,7% (vs 46,5% контроль)

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Гипергликемия при тиреотоксикозе и феохромоцитоме носит транзиторный характер и после адекватного лечения полностью исчезает. Ремиссия гиперкортицизма сопровождается частичной ремиссией нарушений углеводного обмена, что частично связано с сохраняющимся висцеральным ожирением. При переходе акромегалии в неактивную фазу распространенность нарушений углеводного обмена зависит от проводимой терапии: аналоги соматостатина, которые в настоящее время широко применяются для консервативного лечения акромегалии, снижают секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Уровень гликемии и распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с акромегалией в неактивной фазе после хирургического лечения ниже, чем на фоне терапии аналогами соматостатина.

Скрининговым методом для диагностики тиреотоксикоза является определение уровня тиреотропного гормона, первичного гиперпаратиреоза – определение уровня ионизированного кальция в плазме и ПТГ (выявление нормокальциемического варианта заболевания), феохромоцитомы – определение метанефрина, норметанефрина в плазме крови или суточной моче, первичного гиперальдостеронизма – АРС, гиперкортицизма – кортизол в суточной моче, кортизол в слюне в 23.00-24.00 и определение кортизола в крови на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, акромегалии – ИРФ 1, определение уровня гормона роста на фоне проведения ОГТТ (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 мин в течение 2 ч).

Так как при эндогенном гиперкортицизме и акромегалии нарушения углеводного обмена даже при ремиссии заболевания полностью не поддаются обратному развитию, необходимо проводить скрининговые исследования для диагностики данных эндокринопатий.

Синдром Кушинга (синдром эндогенного гиперкортицизма)

Эндогенный гиперкортицизм – заболевание, обусловленное гиперпродукцией кортизола. Наиболее частой его причиной является повышенная секреция аденокортикотропного гормона

(АКТГ) опухолью гипофиза (80-85%); реже АКТГ продуцирует карциноидная опухоль любой локализации (5-10%) или имеет место первичная патология надпочечников (10-20%).

Клиническая картина:

1. Центральная форма ожирения. Отмечается у 95% пациентов.
2. Характерное округление лица («лунообразное»), багрово-красный цвет.
3. Изменения со стороны кожных покровов. Багровые стрии на коже туловища и бедер, участки гиперпигментации, истончения кожи.
4. Нарушения со стороны репродуктивной системы. Гипогонадизм, нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция, снижение либидо, вторичное бесплодие.
5. Эндокринопатии – нарушения углеводного обмена, от нарушения толерантности к углеводам до явного СД, резистентного к проводимой терапии.
6. Поражения сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия, резистентная к проводимому лечению.
7. Нарушения минерального обмена. Болевой синдром, частые переломы, в том числе патологические.
8. Вторичный иммунодефицит. Склонность к частым, затяжным инфекционным заболеваниям с упорным, рецидивирующим течением. Одной из причин смертности при синдроме гиперкортицизма является развитие сепсиса.
9. Неврологические проявления – проксимальная миопатия, мышечная слабость.
10. Нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся легким образованием кровоподтеков, развитием инсультов и инфарктов.

Проведение тестирования обязательно следующим группам пациентов (Согласно руководству Американского общества эндокринологов «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», The Endocrine Society, 2008 (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526-1540):

1. Больным с клиническими признаками синдрома Кушинга, но нехарактерными для данного возраста симптомами (остеопороз, артериальная гипертензия в детском, молодом возрасте и др).
2. Пациентам с множественными и характерными для синдрома Кушинга клиническими проявлениями.
3. Детям с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в темпах роста.
4. Пациентам с выявленными инциденталомиями надпочечника.

Основные лабораторные тесты, рекомендованные руководством на первичном этапе выявления синдрома Кушинга, следующие:

- кортизол в суточной моче (2 измерения);
- кортизол в слюне в 23.00 (2 измерения);
- малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона на ночь (в 23.00) и последующим определением уровня кортизола в крови на следующее утро в 8.00-9.00.

Диагностические уровни для вероятного диагноза синдрома Кушинга:

- кортизол в суточной моче – уровни выше референса для соответствующей методики (указывается в лаборатории);
- кортизол в слюне – более 145 нг/дл (4 нмоль/л);
- кортизол в крови более 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) после 1 мг теста подавления с дексаметазоном или взятый в 24.00.

Не рекомендовано для первичного тестирования определение случайного уровня кортизола крови и АКТГ.

Другие исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма (длинный тест с дексаметазоном – 2 мг в день в течение 48 ч; исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 23.00 у бодрствующего или спящего пациента) более трудоемки или требуют госпитализации больного и поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга.

Существуют общие ограничения для всех методов диагностики эндогенного гиперкортицизма: беременность, прием глюкокортикоидных гормонов, острые инфекционные заболевания; обострение хронических заболеваний; тяжелые соматические заболевания (почечная и печеночная недостаточность), терминальные состояния, острые периоды инсульта и инфаркта; диагностированные злокачественные новообразования; тяжелые психические расстройства; злоупотребление алкоголем.

При указанных состояниях интерпретация результатов исследования затруднительна.

Исследование кортизола в вечерней слюне

У здоровых людей уровень кортизола в сыворотке крови начинает повышаться к 03-04 ч утра, достигает пика в 07-09 ч утра и минимален в вечернее время, когда человек готовится ко сну. Нарушение циркадного ритма кортизола – наиболее характерное изменение при эндогенном гиперкортицизме органической природы. Таким образом, исследование кортизола в слюне, собранной в вечернее время (23.00), рекомендуется как один из наиболее точных методов диагностики эндогенного гиперкортицизма.

Чувствительность определения кортизола в слюне – 92-100%, специфичность 93-100%.

Слюна содержит свободный, стабильный кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизолсвязывающего глобулина (тест можно использовать у женщин, получающих гормональные контрацептивы).

Содержание кортизола в слюне не зависит от ее объема и остается стабильным до 7 дней даже при комнатной температуре, а при хранении образца в холодильнике – до нескольких недель. Все же нецентрифугированный образец лучше доставить в лабораторию в более ранние сроки.

Определение кортизола в слюне обладает рядом преимуществ:

- не требует госпитализации и участия среднего медперсонала;
- не требует фармакологического вмешательства;
- является безболезненным и нетрудоемким;
- занимает мало времени;
- не нуждается в предварительной экстракции, в отличие от кортизола в суточной моче.

Для ускорения диагностики у больных с высокой предтестовой вероятностью синдрома Кушинга можно последовательно выполнить два разных теста.

Определение кортизола в слюне и малая проба с 1 мг дексаметазона обладают высокими диагностическими возможностями и легко выполняются в амбулаторных условиях, поэтому именно эти два исследования рекомендуются в качестве первых тестов на эндогенный гиперкортицизм. При совпадении результатов этих тестов их диагностические возможности значительно повышаются. Если оба теста свидетельствуют о наличии эндогенного гиперкортицизма, вероятность ошибки составляет не более 2,5% (специфичность – 97,5%).

При положительном результате двух или хотя бы одного из тестов необходимо дообследовать пациента для выявления источника синтеза глюкокортикоидов – АКТГ, МРТ головы/надпочечников, БДП и СЗККС.

В случае дискордантного результата или в других сомнительных ситуациях возможно проведение других дополнительных тестов: исследование кортизола в крови (в 23.00) и суточной моче.

При отрицательных результатах первичного тестирования, но наличии клинических симптомов следует повторить лабораторное исследование через 6 мес.

Для диагностики циклического синдрома Кушинга, отличительной чертой которого является отсутствие постоянного повышения уровня кортизола (периоды повышения сменяются нормальной секреторной активностью, данные периоды могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет) и то, что клинические проявления заболевания развиваются и прогрессируют при отсутствии соответствующего лечения, необходимы повторные тестирования для выявления факта гиперкортицизма. Не рекомендовано для диагностики применять 1 мг тест подавления с дексаметазоном.

Лабораторные предложения для диагностики синдрома Кушинга (табл. 2):

- 2214 кортизол (слюна) – срок исполнения – 2 дня;
- 1020 кортизол (кровь) – срок исполнения – 1 день;
- 2217 кортизол (суточная моча) – срок исполнения – 2 дня;
- 9006 АКТГ – срок исполнения – 1 день.

Таблица 2. Пересчет единиц измерения кортизола

Определяемый показатель	Единицы измерения лаборатории «Синэво»	Коэффициент пересчета	В единицах руководства по диагностике синдрома Кушинга «The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline»
Кортизол в слюне	Нг/мл	2,76	Нмоль/л (>4)
Кортизол крови	Мкг/дл	27,586	Нмоль/л (<50)