

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНТОНЕНКО Мария Игоревна

**ГИПЕРКОРТИЦИЗМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ
КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА**

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Волкова Наталья Ивановна

Москва, 2014 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ГИПЕРКОРТИЦИЗМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современные представления о синдроме гиперкортицизма.....	14
1.2. Предпосылки изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков	16
1.3. Обоснованность изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в различных популяциях пациентов	19
1.4. Обзор исследований, изучавших распространённость гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в различных популяциях пациентов	20
1.4.1. Популяция пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	21
1.4.2. Популяция пациентов с ожирением	25
1.4.3. Популяция пациентов с артериальной гипертензией.....	25
1.4.4. Популяция пациентов с остеопорозом.....	26
1.4.5. Популяция пациенток с синдромом поликистозных яичников.....	26
1.5. Естественное течение гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков.....	26
1.6. Неблагоприятные метаболические эффекты гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков	27
1.7. Особенности диагностики гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков и факторы, влияющие на характеристики используемых диагностических тестов	30
1.7.1. Влияние сахарного диабета.....	31
1.7.2. Влияние интенсивности гиперкортизолемии.....	32
1.7.3. Влияние интраиндивидуальной вариабельности секреции кортизола	32

1.7.4. Влияние значения распространенности гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков	33
1.8. Эффекты специфического лечения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков на имеющиеся у пациента метаболические нарушения.....	35
1.9. Актуальность дальнейшего изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Клиническая характеристика пациентов	44
2.3. Методология и методы обследования.....	46
2.4. Методы статистического анализа наблюдений	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1. Распространённость клинически скрытого СГ в I клинической группе (пациенты с СД 2 типа и повышенной массой тела)	59
3.2. Распространённость клинически скрытого СГ в II клинической группе (пациенты с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом).....	62
3.3. Обсуждение полученных результатов	64
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	66
4.1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенной массой тела.....	66
4.2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1-5 подгрупп с сахарным диабетом 2 типа и повышенной массой тела.....	68
4.2.1. Подгруппы пациентов 1 и 2.....	69
4.2.2. Подгруппы пациентов 1 и 3.....	70
4.2.3. Подгруппы пациентов 1 и 4.....	71
4.2.4. Подгруппы пациентов 1 и 5.....	72
4.2.5. Сравнение всех пяти подгрупп	73
4.2.6. Обобщающие результаты сравнения пяти подгрупп	74
4.2.7. Обсуждение полученных результатов	75

4.3. Клинико-лабораторные показатели пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом	76
4.4. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей подгрупп пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом	79
4.4.1. Подгруппы пациентов 6 и 7.....	79
4.4.2. Подгруппы пациентов 6 и 8.....	80
4.4.3. Подгруппы пациентов 6 и 9.....	81
4.4.4. Сравнение всех четырёх подгрупп	82
4.4.5. Обобщающие результаты сравнения четырёх подгрупп	84
4.4.6. Обсуждение полученных результатов	85
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	87
5.1. Проспективное наблюдение за пациентами с диагностированным клинически скрытым СГ	87
5.2. Обсуждение результатов наблюдения пациентов с диагностированным клинически скрытым гиперкортицизмом	91
5.3. Проспективное наблюдение пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ	92
5.3.1. Пациенты четвёртой подгруппы.....	92
5.3.2. Пациенты третьей и восьмой подгрупп	94
5.4. Обсуждение результатов наблюдения пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ	95
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТВЁРТОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
6.1. Диагностические характеристики тестов, использованных для выявления клинически скрытого СГ	96
6.1.1. Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона	98
6.1.2. Кортизол плазмы в 24.00	100
6.1.3. Коэффициент циркадного ритма секреции кортизола	102
6.1.4. Свободный кортизол в суточной моче.....	104
6.1.5. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола.....	107

6.1.6. Комбинация: кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола	109
6.1.7. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче и кортизол плазмы в 24.00.....	111
6.1.8. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче, кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола.....	113
6.2. Обсуждение полученных результатов	115
6.3. Рекомендуемая методика диагностики клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.....	118
ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	120
7.1. Возможные методы оптимизации скрининга клинически скрытого синдрома гиперкортицизма: пример математической модели оценки риска наличия	120
7.2. Обсуждение полученных результатов	124
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AACE	– The American Association of Clinical Endocrinologists
AAES	– The American Association of Endocrine Surgeons
EAS	– The European Academy of Sciences
EASO	– The European Association of Study Obesity
ESC	– The European Society of Cardiology
CES-D	– Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
HbA1c	– Гликированный гемоглобин
HU	– Hounsfield unit
ROC	– Receiver Operator Characteristic
RSNA	– The Radiological Society of North America
WHO	– The World Health Organisation
АГ	– Артериальная гипертензия
АД	– Артериальное давление
АКТГ	– Адренокортикотропный гормон
БК	– Болезнь Кушинга
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГП	– Глюкоза плазмы
ДАД	– Диастолическое артериальное давление
ДОШ	– Диагностическое отношение шансов
ИМТ	– Индекс массы тела
КРГ	– Кортикотропин-рилизинг-гормон
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
ОГТТ	– Оральный глюкозотолерантный тест
ОПОР	– Отношение правдоподобия отрицательного результата
ОППР	– Отношение правдоподобия положительного результата
ОТ	– Окружность талии
ОХС	– Общий холестерин
С	– Специфичность
САД	– Систолическое артериальное давление
СГ	– Синдром гиперкортицизма
СД	– Сахарный диабет
СКТ	– Спиральная компьютерная томография
СПЯ	– Синдром поликистозных яичников
СТД	– Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона
ТГ	– Триглицериды
ХС-ЛПНП	– Холестерин-липопротеиды низкой плотности
Ч	– Чувствительность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Синдром гиперкортицизма (СГ) – это комплекс симптомов и признаков, возникающих в результате длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов [S. Melmed, 2011]. Самой частой причиной СГ является экзогенный приём препаратов глюкокортикоидов. В свою очередь эндогенный СГ встречается значительно реже, не более 10 – 15 случаев на 1000000/год [National Institutes of Health, 2012], и обусловлен гиперпродукцией глюкокортикоидов надпочечниками.

Длительное время существовала уверенность в том, что СГ редкое, но при этом клинически «яркое» заболевание. Однако результаты недавних зарубежных исследований по изучению СГ в специфических популяциях больных поставили под сомнение оба эти утверждения. Так, было показано, что специфические симптомы СГ, которые служат показанием к проведению скрининга, могут отсутствовать у половины больных СГ [A. Tabarin, 2011]. Кроме того, клиническая картина СГ может быть представлена только одним заболеванием, например: сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией или ожирением, то есть, теми состояниями, которые широко распространены в общей популяции. Таковую форму СГ, когда отсутствуют специфические клинические симптомы и признаки гиперкортицизма, было предложено называть клинически скрытый СГ [A. Tabarin, 2011].

На настоящий момент доказано, что распространённость клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа составляет до 9,4 % [G. Leibowitz, 1996; B. Catargi, 2003; I. Chiodini, 2005; T. Taniguchi, 2008; M. Terzolo, 2013], пациентов с ожирением – до 8,7 % [O. Tiryakioglu, 2010], пациентов с остеопорозом – до 10,8 % [I. Chiodini, 2007]. Однако какие-либо другие важные данные о клинически скрытом СГ отсутствуют. Так, неизвестно каково естественное течение клинически скрытого СГ. Есть лишь полярные предположения о том, что это может быть либо преклиническая стадия ма-

нифестного СГ, либо совершенно отдельная форма СГ [С. Fagour, 2009; А. Tabarin, 2011]. Неизвестно, является ли клинически скрытый СГ тяжёлым инвалидизирующим состоянием таким же, как манифестный СГ. Неизвестно, отягощает ли клинически скрытый СГ течение СД 2 типа, ожирения, артериальной гипертензии и др., и если да, то есть ли необходимость в специфическом лечении СГ. И, наконец, совершенно не разработаны диагностические подходы к клинически скрытому СГ. Использование тестов с установленными для диагностики манифестного СГ пороговыми значениями имеет ограничения, поскольку рассчитанные характеристики чувствительности и специфичности валидны только для пациентов с манифестным СГ [L.K. Nieman, 2008]. Изучение поставленных вопросов имеет не только научное, но клиническое значение, поскольку, несмотря на заявленную высокую распространённость клинически скрытого СГ, на сегодняшний день неизвестна целесообразность скрининга этого состояния.

Учитывая, во-первых, многомиллионную распространенность и заболеваемость СД 2 типа и ожирения в мире; во-вторых, повышенную распространенность клинически скрытого СГ в этих популяциях пациентов; и, в третьих, то, что СГ может быть как причиной СД 2 типа и ожирения, так и усугублять их течение, изучение эпидемиологических, клинко-диагностических аспектов клинически скрытого СГ в данных популяциях пациентов является крайне актуальным. Стоит отметить, что какие-либо данные по клинически скрытому СГ среди российской популяции пациентов до настоящего времени отсутствовали.

Цель исследования

Разработка алгоритма диагностики клинически скрытого СГ и определение целесообразности его скрининга у пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.

Задачи исследования

1. Определить распространённость клинически скрытого СГ среди пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела, а также среди пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом.

2. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с диагностированным клинически скрытым СГ, пациентов с неоднозначными результатами обследования, а также пациентов, у которых был исключён клинически скрытый СГ.

3. Провести проспективное наблюдение пациентов с диагностированным клинически скрытым СГ, а также пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ.

4. Определить диагностические характеристики тестов, использованных для верификации клинически скрытого СГ у пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.

5. Выявить возможности оптимизации скрининга клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.

Научная новизна исследования

1. Впервые была определена распространённость клинически скрытого СГ среди российской популяции пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела, а также пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом.

2. Впервые были получены и сопоставлены данные о состоянии углеводного и липидного обменов, уровня артериального давления пациентов с ожирением и клинически скрытым СГ с показателями пациентов с ожирением без клинически скрытого СГ.

3. Впервые было доказано, что клинически скрытый СГ ухудшает течение СД 2 типа, артериальной гипертензии и способствует отложению жира в центральной области, при этом лечение клинически скрытого СГ положи-

тельно сказывается на состоянии углеводного обмена, артериальном давлении и массе тела.

4. Впервые было показано, что методология диагностики манифестного СГ не является достаточной для верификации диагноза при подозрении на клинически скрытый СГ.

5. Впервые было уточнено, что такие тесты, как определение свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00, коэффициента циркадного ритма секреции кортизола с установленными для манифестного СГ пороговыми значениями не обладают необходимыми диагностическими характеристиками для уточнения диагноза клинически скрытого СГ.

6. Впервые был предложен метод объективной оценки вероятности наличия у пациента клинически скрытого СГ.

Практическая значимость исследования

Скрининг клинически скрытого СГ среди пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела, вероятнее всего, целесообразен. Однако, на настоящий момент его проведение затруднительно, поскольку существующие методы диагностики не обладают необходимыми характеристиками для уточнения диагноза клинически скрытого СГ. Также не рекомендовано использование установленных для манифестного СГ пороговых значений свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00 и коэффициента циркадного ритма секреции кортизола для диагностики клинически скрытого СГ. В случае, если возникает необходимость провести диагностику клинически скрытого СГ у пациента с СД 2 типа и/или повышенной массой тела, рекомендовано использование именно разработанного алгоритма диагностики, поскольку его применение позволяет свести к минимуму как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определена распространенность клинически скрытого СГ среди российской популяции пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела, а также пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом, которая составила 3,13 % [95 % CI 0,86 – 7,81 %] и 3,33 % [95 % CI 0,41 – 11,53 %], соответственно.

2. Пациенты с СД 2 типа, повышенной массой тела и клинически скрытым СГ не имеют различий по основным клинико-лабораторным показателям в сравнении с сопоставимыми по полу, возрасту и состоянию углеводного обмена пациентами без клинически скрытого СГ. Пациенты с повышенной массой тела, нормальным углеводным обменом и клинически скрытым СГ имеют более неблагоприятный профиль по показателям индекса массы тела, окружности талии, систолического и диастолического артериального давления в сравнении с пациентами с повышенной массой тела без клинически скрытого СГ.

3. В динамике наличие клинически скрытого СГ отягощает течение СД, артериальной гипертензии и негативно сказывается на массе тела.

4. Только посредством проспективного наблюдения возможно уточнение диагноза у пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ.

5. Алгоритм диагностики манифестного СГ с использованием одного теста для подтверждения гиперкортицизма не может быть использован у пациентов с подозрением на клинически скрытый СГ. Пороговые значения свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00, коэффициента циркадного ритма секреции кортизола, используемые для диагностики манифестного СГ, в том числе и их комбинации, не обладают необходимыми диагностическими характеристиками для уточнения диагноза клинически скрытого СГ.

6. Разработанная математическая модель оценки риска наличия клинически скрытого СГ помогает объективизировать показания к скринингу данного состояния у пациентов с повышенной массой тела.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного диссертационного исследования используются в работе городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону. В ходе выполненного исследования была подана заявка на патент Российской Федерации на изобретение, получена приоритетная справка «Способ диагностики клинически скрытого гиперкортицизма у пациентов с СД 2 типа и/или ожирением» № 2012152732 (дата подачи заявки 06.12.2012).

Апробация работы

Положения диссертации были представлены на: VI Всероссийском конгрессе эндокринологов [Москва, 27 – 31 мая 2012 г.]; The Endocrine Society 94th Annual Meeting [Houston, Texas, USA, June 23 – 26 2012]; The XXXI World Congress of Internal Medicine [Santiago, Chile, November 11 – 15 2012]; VI Всероссийском диабетологическом конгрессе [Москва, 19 – 22 мая 2013]; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии» [Санкт-Петербург, 23 – 25 мая 2013]; The Endocrine Society 95th Annual Meeting [San Francisco, California, USA, June 15 – 18 2013]; III Съезде терапевтов, ЮФО [Ростов-на-Дону, 17 – 18 октября 2013].

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 в рецензируемых научных журналах и изданиях для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, содержит 29 таблиц, иллюстрирована 24 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, состоящих из глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает в себя 122 источника, из них 5 отечественных и 117 зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автор принимала личное участие в сборе, обработке, анализе представленного научного материала. Вела и обследовала пациентов, анализировала результаты лабораторных и инструментальных исследований, частично выполняла статистический анализ данных, подготовила материалы к публикации и оформила заявку на выдачу патента Российской Федерации на изобретение.

ГЛАВА 1. ГИПЕРКОРТИЦИЗМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления о синдроме гиперкортицизма

Синдром гиперкортицизма – это комплекс симптомов и признаков, возникающих в результате длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов [S. Melmed, 2011]. Данный синдром включает в себя многочисленные клинические проявления, что обусловлено наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях [J.W. Finling, 2005; J. Newell-Price, 2006].

Чаще всего причиной СГ является экзогенный прием препаратов глюкокортикоидов. В свою очередь эндогенный СГ является менее распространенной нозологией, в основе которой лежит гиперпродукция кортикостероидов надпочечниками. Выделяют АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый гиперкортицизм. К первому относят гипофизарный и эктопированный СГ. В большинстве случаев, около 70 %, эндогенного СГ гиперпродукция кортизола обусловлена неадекватной секрецией АКТГ аденомой гипофиза или гиперплазией кортикотрофов гипофиза. Традиционное название этих состояний – болезнь Кушинга (БК). Крайне редко СГ может быть связан с избытком кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). В случае, когда продукция АКТГ осуществляется негипофизарной (эктопической) опухолью, имеет место так называемый АКТГ-эктопированный СГ. Данное состояние встречается в 15 % всех случаев СГ и чаще всего вызвано мелкоклеточной карциномой легких, опухолями поджелудочной железы и тимуса [S. Melmed, 2011]. В основе АКТГ-независимого гиперкортицизма лежит автономная от АКТГ гиперсекреция кортизола односторонним/двусторонним образованием надпочечников, а именно: кортикостерома, адренокарцинома, первичная пигментированная макронодулярная гиперплазия и синдром Карни, болезнь

Олбрайта – Мак-Кьюна – Штернберга и макронодулярная гиперплазия надпочечников с aberrантной экспрессией рецепторов.

Особой формой СГ является циклический синдром Кушинга. Эта форма патологии характеризуется периодически возникающей избыточной продукцией кортизола, прерываемой эпизодами нормальной продукции [S. Melmed, 2011].

Стоит упомянуть о так называемом псевдосиндроме Кушинга, который сопровождается как клиническими, так и лабораторными признаками гиперкортизолемии и часто наблюдается при алкоголизме, депрессии, ожирении. Отличительной особенностью псевдосиндрома Кушинга является то, что устранение перечисленных состояний приводит к исчезновению признаков СГ [S. Melmed, 2011].

Несмотря на то, что впервые эндогенный СГ был описан 100 лет назад Harvey Cushing [H. Cushing's, 1994], на сегодняшний день доступно не так много данных касающихся эпидемиологии СГ. Стоит взглянуть на них с критических позиций.

Во-первых, повсеместно тиражируемые цифры распространенности и частоты встречаемости СК были получены из двух основных исследований, выполненных в Европе более 15 лет назад. Первое популяционное исследование было проведено в Испании в 1975 – 1992 гг. Средняя заболеваемость БК составила 2,4 случая на миллион жителей в год, распространенность – 39,1 случай на миллион жителей [J. Etxabe, 1994]. Второе крупное популяционное исследование было проведено в Дании с 1985 по 1995 гг. Заболеваемость СГ составила 2,3 случая на миллион населения в год [J. Lindholm, 2001]. СГ встречался чаще у женщин, чем у мужчин. Доминирующей причиной, 60 % случаев, была БК, кортикостеромы надпочечников – 30 %, АКТГ-эктопический СГ – 10 % [J. Lindholm, 2001].

Во-вторых, общим ограничением в упоминаемых исследованиях является то, что оценивалась не популяция в целом. Анализировались пациенты, госпитализированные в специализированные центры по поводу атипичных

или тяжелых заболеваний, которые потенциально могли являться проявлением СГ. Таким образом, говорить об истинной распространенности заболевания затруднительно.

В-третьих, интересен тот факт, что, согласно исследованиям, с каждым годом заболеваемость СГ возрастала. Данная закономерность, то есть 3-кратное увеличение числа впервые диагностированных пациентов с БК после 1987 г., была зарегистрирована в мультицентровом итальянском исследовании, проведенном с 1975 по 1995 гг. [С. Invitti, 1999; F. Cavagnini, 2011]. Однозначно объяснить эту закономерность невозможно. Вероятно, это связано с общим ростом эндокринологических заболеваний. Но с той же степенью вероятности можно предположить, что возросла осведомленность врачей о заболевании, использовались усовершенствованные диагностические методики и тем самым улучшилась выявляемость БК.

Тем не менее, согласно данным Института национального здоровья США, считается, что эндогенный СГ относится к разряду редких заболеваний в связи с тем, что его распространённость в общей популяции не превышает 10 – 15 случаев на 1000 000/год [National Institutes of Health, 2012].

1.2. Предпосылки изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков

Несмотря на то, что клинически развернутый СГ имеет специфический клинический *habitus* и хорошо распознаваем, одним из первых препятствий к постановке диагноза, с которым сталкивается клиницист, служит широкий спектр клинических симптомов СГ встречаемых и без СГ. Так, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД) и артериальная гипертензия крайне часто наблюдаются у пациентов с СГ [J. Newell-Price, 1998]. Однако, как известно, эти состояния также широко распространены в общей популяции. С другой стороны, при СГ имеются так называемые специфические симпто-

мы, в основе которых лежит именно длительный гиперкортицизм. К ним относят характерные фиолетовые стрии более 1 см в ширину, слабость проксимальных мышц конечностей, нетравматичное образование кровоподтеков, плевора лица и остеопороз у молодых пациентов [L.K. Nieman, 2008]. Казалось бы, данные симптомы являются хорошими отличительными признаками, однако они могут быть либо слабо выражены, либо вообще отсутствовать, причем у большинства пациентов с СГ [E.J. Ross, 1982; F. Pesci Giraldi, 2007]. Так, в исследовании B. Gatta et al. «Роль супрессивного теста с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортикотрилизинг-гормоном в дифференциальной диагностике слабо выраженного СК и псевдогиперкортицизма», у половины пациентов с БК специфические симптомы гиперкортицизма не наблюдались [B. Gatta, 2007]. Вероятнее всего, отсутствие характерной яркой клинической картины было связано с тем, что гиперсекреция кортизола была умеренной, о чем свидетельствовали значения свободного кортизола в суточной моче.

Следует отметить, что СГ отличается широкой вариабельностью клинической картины от ярко выраженного изменения внешности, что позволяет с легкостью производить диагностику, до практически бессимптомного длительного течения. Таким образом, отбор пациентов, у которых оправдан лабораторный скрининг СК, зависит от клинического мышления и опыта врача. Можно предположить, что менее опытный клиницист, вероятно, не сможет диагностировать слабо выраженные симптомы гиперкортицизма. Например, плевора лица, которая может быть распознана только после тщательной оценки прошлых фотографий пациента.

Таким образом, предполагается, что широкий спектр возможных вариантов клинической картины может приводить к гиподиагностике СГ, и что реальная распространенность СГ в популяции может быть выше, чем заявленная, согласно результатам проведенных популяционных исследований [A. Tabarin, 2011]. В пользу этой гипотезы свидетельствует ряд опубликованных данных о случаях СГ, которые были клинически представлены только

гипертензией и/или СД [Т. Nagai, 2002; К. Hiraishi, 2006]. Накопленные сведения, в свою очередь, привели к дополнительному интересу к СГ, а также послужили поводом для начала ряда исследований, направленных на скрининг СГ в специфических популяциях.

Еще одной из предпосылок изучения СГ без специфических симптомов гиперкортицизма и признаков стало широкое внедрение визуализирующих методов исследования в повседневную клиническую практику врача. Следствием чего явилось повышение частоты обнаружения так называемых инциденталом надпочечников – образований, случайно найденных при исследовании, которое изначально проводилось не по причине нарушения функции надпочечников или подозрении на него [I. Chiodini, 2011].

Первые сообщения о клинических случаях, которые описывали образования надпочечников, функционирующие по данным сцинтиграфии, но не сопровождающиеся клиническим гиперкортицизмом, появились в 1974 г. [W. Beierwaltes, 1974]. С тех пор были проведены многочисленные исследования, которые показали, что распространенность инциденталом надпочечников составляет 4 – 7 % среди взрослого населения [F. Mantero, 2000; L. Barzon, 2003; M. Terzolo, 2005; W.F.Jr. Young, 2007; L.K. Nieman, 2008; T.J. Sawood, 2009]. При этом СГ в рамках инциденталом встречается от 5 до 30 % [N.S. Ross, 1994; R.T. Kloos, 1995; M. Reincke, 2000; M.M. Grumbach, 2003; M.A. Zeiger, 2009]. Такая форма гиперкортицизма, когда отсутствуют специфические клинические признака СГ, имеет место случайно обнаруженное образование надпочечника, т.е. инциденталом, сопровождающееся автономной от АКТГ секрецией кортизола, принято называть субклинический СГ [M. Terzolo, 2012]. Стоит отметить, что на сегодняшний день отсутствует универсальное понимание данного состояния, о чем свидетельствует наличие многочисленных определений и различных диагностических методик.

Подробное изучение субклинического СГ не является предметом интереса данной научно-исследовательской работы.

1.3. Обоснованность изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в различных популяциях пациентов

Кортизол играет ключевую роль в метаболизме углеводов, белков, жиров и оказывает влияние на работу таких важных органов-мишеней, как печень, жировая ткань, скелетные мышцы и эндокринная часть поджелудочной железы [C. Roberge, 2007; D.H. van Raalte, 2009]. Соответственно, хронический гиперкортицизм может приводить к широкому спектру метаболических нарушений, а именно: абдоминальному ожирению, инсулиновой резистентности, дислипидемии, гипертензии [G. Arnaldi, 2003; M. Qatanani, 2007; K.G. Alberti, 2009]. Нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2 типа встречаются более, чем у 60 % пациентов с СК [G. Arnaldi, 2004; T. Mancini, 2004; R. Pivonello, 2005]. Таким образом, СД 2 типа и синдром инсулиновой резистентности могут быть свидетельством наличия СГ.

Прибавка в весе является одним из самых ранних симптомов СГ с характерными распределением жировой ткани в область живота, лица, шеи. Несмотря на то, что хорошо известно, что гиперсекреция глюкокортикоидов играет центральную роль в перераспределении жировой ткани, точный патофизиологический механизм аккумуляции висцерального жира остается до сих пор не известен [A.G. Rockall, 2003; C. Roberge, 2007; B. Kola, 2008; M.S. Cooper, 2009]. Стоит отметить, что такой же тип отложения жировой ткани часто наблюдается и при синдроме инсулиновой резистентности.

При хроническом гиперкортицизме повышение артериального давления происходит в результате нескольких механизмов, затрагивающих регуляцию объема циркулирующей крови, периферического сопротивления сосудов, эндотелиальной функции и сердечного выброса [H. Cushing's, 1994]. Гипертензия является частым симптомом гиперкортицизма и наблюдается приблизительно у 2/3 взрослых больных с СГ [G. Arnaldi, 2003, 2004; T. Mancini, 2004; R. Pivonello, 2005].

Глюкокортикоиды ингибируют абсорбцию кальция из кишечника, реабсорбцию кальция из почечных канальцев и непосредственно модулируют функцию остеобластов и остеокластов. В добавлении гиперкортицизм опосредованно нарушает метаболизм кальция посредством подавления секреции гормона роста и индукции гонадной дисфункции [I. Chiodini, 2007]. Соответственно, остеопороз – это также частый признак СГ [G. Arnaldi, 2003].

Известно, что гиперкортицизм может индуцировать развитие вторичного синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [G.A. Kaltsas, 2000]. СПЯ – гетерогенный клинический синдром, характеризующийся гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией [И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, 2008]. Данный синдром ассоциирован с ожирением, инсулиновой резистентностью и СД 2 типа. Поэтому наличие СПЯ может быть тоже проявлением СГ.

Таким образом, основными клиническими группами для изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков являются пациенты с СД 2 типа, пациенты с гипертензией, пациенты с ожирением, пациенты с остеопорозом, пациентки с СПЯ.

1.4. Обзор исследований, изучавших распространённость гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в различных популяциях пациентов

На сегодняшний день в мире проведено порядка 30 исследований, посвященных изучению гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в различных популяциях пациентов, не считая СГ в рамках инциденталом надпочечников. Большинство исследований, цель которых состояла непосредственно в определении распространенности гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков, были проведены среди пациентов с СД 2 типа, ожирением и остеопорозом.

1.4.1. Популяция пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В доступной нам литературе было обнаружено порядка 20 исследований, изучавших распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков среди пациентов с диабетом 2 типа. Однако, на наш взгляд, ряд исследований содержали принципиальные методологические ошибки, поэтому они не должны быть приняты во внимание.

Таким образом, можно выделить 7 исследований, которые представляют безусловный интерес (таблица 1). Несмотря на различный дизайн, их объединяет основной критерий включения в исследование – это отсутствие специфических клинических признаков СГ у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 1. Исследования, изучавшие распространённость клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа

Референты	n	Критерии включения	Скрин-тест	Подозрение на СГ (%)	Доказанный СГ (%)
Leibowitz, G. et al. 1996 г.	90	СД 2 типа, HbA _{1c} > 9 %, ИМТ > 25 кг/м ²	СТД* (уровень кортизола больше 140 нмоль/л)	3.3	3,3
Catargi, B. et al. 2003 г.	200	СД 2 типа, HbA _{1c} > 8 %, ИМТ > 25 кг/м ²	СТД* (уровень кортизола больше 60 нмоль/л)	5.5	2.0
Chiodini, I. et al. 2005 г.	294	> 30 лет, госпитализированные пациенты	СТД* (уровень кортизола больше 50 нмоль/л)	9.4	1.0
Liu, H. et al. 2005 г.	154	СД 2 типа, мужчины	Кортизол в слюне в 23-00 (больше или равно 4,3 нмоль/л)	0.0	0.0
Reimondo, G. et al. 2007г.	100	Впервые диагностированный СД	СТД* (уровень кортизола больше 110 нмоль/л)	1.0	1.0
Taniguchi, T. et al. 2008 г.	77	Госпитализированные пациенты, СД 2 типа	Кортизол плазмы крови в 23-00, (больше 138 нмоль/л)	7.8	2.6
Mullan, K. et al. 2010 г.	201	2 критерия из: СД 2 типа, HbA _{1c} > 7 %, гипертензия	Кортизол в слюне в 24.00 (больше или равно 10 нмоль/л)	0.0	0.0

СТД* – Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона

В 2003 г. В. Catargi et al. было проведено проспективное исследование 200 пациентов с ожирением и СД 2 типа, госпитализированных в связи с плохой компенсацией углеводного обмена (гликированный гемоглобин, $HbA_{1C} > 8\%$). Согласно тщательному объективному осмотру, ни у одного пациента не было специфических признаков гиперкортицизма. На первом этапе исследования выполнялся супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Целью второго этапа было подтверждение гиперсекреции кортизола посредством определения уровня АКТГ, циркадности секреции кортизола, свободного кортизола в суточной моче, ночного кортизола, супрессивного теста с 4 мг дексаметазона. Пациентам, у которых имел место хотя бы один ненормальный результат теста, выполнялись визуализирующие методы исследования. Итого, распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в этом исследовании составила 5,5 %.

Данное исследование заслуживает внимания и по другой причине. Авторы ввели новый термин – «occult Cushing Syndrome», то есть клинически скрытый СГ. Данный термин был использован для того, чтобы подчеркнуть отсутствие специфических симптомов и признаков гиперкортицизма в клинической картине пациентов, кому был выставлен диагноз СГ¹.

В 2005 г. I. Chiodini et al. провели исследование среди 294 госпитализированных пациентов с СД 2 типа старше 30 лет. Данное исследование включало контрольную группу пациентов без диабета, сопоставимую по возрасту, индексу массы тела, госпитализированных в тот же период. Распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в этом исследовании составила 9,4 % и была в 4,8 выше по сравнению с контрольной группой. Аналогично, G. Leibowitz et al. провели скрининг клинически скрытого СГ среди 90 пациентов с плохо компенсированным СД 2 типа ($HbA_{1C} > 8\%$) и избыточной массой тела. Распространенность

¹ Далее термины «клинически скрытый СГ» и «СГ без специфических клинических симптомов и признаков» будут использоваться как синонимы.

гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков, согласно результатам данного исследования, составила 3.3 %. В другом исследовании скрининг клинически скрытого СГ проводился у 100 пациентов с впервые диагностированным СД (1 и 2 тип) [G. Reimondo, 2007]. Критерием включения не служило наличие ожирения или плохая компенсация диабета. Распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в этом исследовании составила 1.0 %.

Стоит отметить, что имели место также исследования с отрицательным результатом, то есть в которых распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков была равна 0.0 %. К примеру, скрининг среди 154 пожилых мужчин, старше 65 лет, с СД 2 типа посредством определения кортизола в слюне в 23-00 не выявил ни одного случая клинически скрытого СГ [H. Liu, 2005]. Также в исследовании K. Mul-lan et al. не было выявлено ни одного случая клинически скрытого СГ среди 201 пациента с СД, имеющего минимум 2 критерия из 3: $HbA_{1C} > 7\%$, индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, гипертензия. Другие исследования с сомнительным дизайном представили неубедительные результаты [S. Newsome, 2008; H. Murakami, 2010].

На наш взгляд, объяснить противоположные результаты исследований можно следующим образом. В первую очередь, на распространенность скрытого СГ влияют характеристика исследуемой популяции. Безусловно, вероятность наличия СГ выше в популяции у пациентов с центральным ожирением, гипертензией и длительным, плохо контролируемым СД, чем у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа. Поскольку известно, что СГ чаще встречается у женщин, скрининг заболевания у мужчин является, вероятно, не совсем рациональным. Еще одна причина, это отказ пациентов с положительными результатами от дальнейшего участия в исследовании мог также препятствовать выявлению клинически скрытого СГ. И, наконец, имеет колоссальное

значение тип и чувствительность используемых диагностических методов для подтверждения СГ.

Значения распространённости клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа, согласно приведенным выше данным, варьируют от 0.0 до 9.4 %. Однако, согласно проведенному Tabarin, A. мета-анализу исследований, распространённость клинически скрытого СГ составляет 1.98 % (95 % CI 0.00–5.25). Учитывая, что значения распространённости в исследованиях статистически значимо различались ($p < 0,0001$), полученная цифра 1.98 % не отражает истинную картину [S. Gao, 2004].

Стоит отметить, что окончательный диагноз клинически скрытого СГ требует развития гипокортицизма после хирургического вмешательства и гистологического исследования удаленного образования гипофиза или надпочечника. Однако только 24 % пациентам с СД и подозреваемым клинически скрытым СГ было выполнено оперативное вмешательство [B. Catargi, 2003; I. Chiodini, 2005; H. Liu, 2005; G. Reimondo, 2007; T. Taniguchi, 2008]. Таким образом, можно предположить, что в некоторых случаях имела место гипердиагностика клинически скрытого СГ. Тем не менее, если брать пациентов, у которых был подтвержден диагноз клинического скрытого СГ посредством развития гипокортицизма после оперативного вмешательства и проведения гистологического исследования, то распространённость клинически скрытого СГ варьирует от 0.0 до 3.3 % среди исследований. Таким образом, распространённость, исходя из объединенной оценки, составляет 1.11 % (95 % CI 0.11–2.10). Различия между значениями распространённости по исследованиям были статистически не значимы ($p = 0,71$). Более того, принимая во внимание тот факт, что в исследованиях участвовали госпитализированные пациенты, то есть, вероятно, имеющие более тяжелое течение заболевания и не имеющие компенсации, в общей популяции пациентов с СД 2 типа данная цифра будет, вероятно, меньше. Тем не менее, распространённость и заболеваемость СД 2 типа, полученное значение распространённости клинически скрытого СГ в абсолютной величине оказывается колоссальным.

1.4.2. Популяция пациентов с ожирением

Исследования, изучавшие распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков у пациентов с ожирением, показали еще более противоречивые результаты. К примеру, ретроспективное исследование R. Ness-Abramof et al. (2002) включало 86 пациентов, обратившихся по поводу ожирения, ассоциированного с гипертензией или СД. В качестве первого скринингового теста был проведен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. После полного обследования, распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков составила 3.5 %. Более высокая распространенность клинически скрытого СГ, равная 8.7 %, была получена в проспективном исследовании 150 пациентов с ожирением без специфических симптомов гиперкортицизма, проведенном в Турции [O. Tiryakioglu, 2010]. В противоположность вышеуказанным результатам, не было выявлено ни одного случая клинически скрытого СГ в проспективном, крупномасштабном, перекрестном исследовании 369 пациентов с ИМТ > 25 кг/м², участвующих в программе по снижению веса в США [S.K. Vaid, 2009]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях использовались совершенно разные алгоритмы диагностики СГ.

1.4.3. Популяция пациентов с артериальной гипертензией

Два исследования были направлены на выявление распространённости различных причин симптоматических гипертензий в Японии и США, 1020 и 4429 пациентов, соответственно [M. Omura, 2004; G.H.Jr. Anderson, 1994]. Распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков среди пациентов с гипертензией составила 0.5 % в США и 2.0 % в Японии. Несмотря на то, что причиной обращения было именно наличие гипертензии, а не подозрение на СГ, крайне мало информации было предоставлено в отношении клинической картины пациентов. Полученная малая распространенность клинически скрытого СГ в данной когорте пациентов может быть объяснена тем фактом, что использовались тесты с низкой чувствительностью (кортизол плазмы крови в 08.00 и в 15.00).

1.4.4. Популяция пациентов с остеопорозом

На сегодняшний день только одно проспективное исследование, выполненное I. Chiodini et al. в 2007 г., Италия, оценило распространенность клинически скрытого СГ у пациентов с остеопорозом. В качестве первого скринингового теста был выбран супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Обследованию подверглись 219 амбулаторных пациентов с остеопорозом без специфических клинических признаков гиперкортицизма. Клинически скрытый СГ был обнаружен у 10.8 % (95 % CI 3.23–18.31) пациентов с асимптоматичными переломами позвоночника и низкой минеральной плотностью кости.

1.4.5. Популяция пациенток с синдромом поликистозных яичников

На сегодняшний день опубликованы единичные клинические случаи СГ, манифестирующего с СПЯ [P.G. Fegan, 2007]. И лишь одно исследование было посвящено определению распространенности СГ у пациенток, основной жалобой которых являлся гирсутизм [D. Glintborg, 2004]. Только 1 случай СГ был идентифицирован среди 340 женщин. Однако, стоит отметить, что скрининг на наличие гиперкортицизма был выполнен только тем женщинам, у которых подозревался СГ. Таким образом, распространенность клинически скрытого СГ в этой популяции не известна.

1.5. Естественное течение гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков

На сегодняшний момент крайне мало известно об естественном течении гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков. Изучение этого вопроса крайне затруднительно в первую очередь потому, что нет исследований, цель которых состояла в изучении естественного течения клинически скрытого СГ.

С одной стороны, популярны предположения о том, что клинически скрытый СГ – это преклиническая стадия клинически развернутого СГ [С. Fagour, 2009]. Они строятся на данных, которые были получены из наблюдений пациентов с инциденталомиями надпочечников и субклиническим СГ. Стоит ещё раз отметить, что на сегодняшний день до сих пор отсутствует общепринятое понимание субклинического СГ. Об этом свидетельствует наличие разных определений и критериев диагностики последнего. Тем не менее, было показано, что в 1.5 % случаев субклинический СГ переходит в клинически развернутую форму СГ в течение года, а в течение 5 лет наблюдения — в 25 % случаев [L. Barzon, 1999; G.P. Vernini, 2005].

С другой стороны, анализ этиологии гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков, согласно данным скрининговых исследований в специфических популяциях, свидетельствует в пользу идеи, что клинически скрытый СГ может представлять совершенно иное состояние по сравнению с клинически явным СГ. Как известно, лидирующей причиной клинически явного СГ является аденома гипофиза, 60 % случаев. В то время как субстратом клинически скрытого СГ в частности у пациентов с СД 2 типа является чаще аденома надпочечника [В. Catargi, 2003; I. Chiodini, 2005; H. Liu, 2005; G. Reimondo, 2007; T. Taniguchi, 2008].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний момент данные не позволяют делать вообще какой-либо вывод об естественном течении гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков.

1.6. Неблагоприятные метаболические эффекты гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков

Несколько популяционных исследований, а также серии опубликованных клинических случаев после 1975 г. показали, что клинически явный СГ – это заболевание с инвалидизирующими осложнениями. Большинство паци-

ентов погибает от инфаркта миокарда и инсульта головного мозга. Несмотря на то, что эти исследования не лишены методологических ошибок, был сделан вывод, что СГ ассоциирован с повышенным стандартизованным отношением смертности [R.N. Clayton, 2010]. Иными словами, частота сердечно-сосудистой смертности в популяции с СГ была выше частоты сердечно-сосудистой смертности в общей популяции.

Пациенты с персистирующим гиперкортицизмом, несмотря на лечение осложнений, имеют также повышенное стандартизованное отношение смертности, в то время как после нормализации концентрации кортизола уровень смертности в популяции с СГ становится такой же, как в общей популяции [J. Lindholm, 2001; G.D. Hammer, 2004].

На сегодняшний момент точно не известно, можно ли экстраполировать эти данные на клинически скрытый СГ. Одним из косвенных аргументов «за» может служить положительный ответ на следующий вопрос: имеются ли более выраженные метаболические нарушения при наличии клинически скрытого СГ, чем без него.

Этот аспект косвенно изучался в 3 научно - исследовательских областях. Первое, непосредственно в исследованиях, изучавших распространенность клинически скрытого СГ в популяции с СД 2 типа. Согласно полученным I. Chiodini данным, пациенты с СД 2 типа и клинически скрытым СГ имели более выраженные метаболические нарушения, чем пациенты только с СД 2 типа. Речь шла о гипертензии, дислипидемии и необходимости в инсулинотерапии. В исследовании В. Catargi было показано, что пациенты с клинически скрытым СГ и без него изначально не отличались ни по данным показателям, ни по уровню HbA1c.

Второе, это ряд исследований, изучавших патофизиологию клинических проявлений хронического гиперкортицизма. С одной стороны, доказано, что имеется прямая связь между степенью гиперкортицизма и тяжестью клинической картины с присутствием катаболических эффектов [A.M. Strack,

1995; L. Devenport, 1989; N. Sonino, 1998, 2000; N.J. Sarlis, 2000; F. Pecori Giraldi, 2003; S.M. Webb, 2008]. С другой стороны, помимо повышенной концентрации кортизола как таковой, на выраженность клинической картины гиперкортицизма может оказывать влияние возраст, в котором началось заболевание, пол, образ жизни (пищевое поведение и занятия спортом), наследственная предрасположенность к другим заболеваниям (СД), индивидуальная чувствительность тканей к кортизолу и длительность заболевания [A. Wajngot, 1992; F. Pecori Giraldi, 2003; E.F. van Rossum, 2004; H.L. Storr, 2007]. С этих позиций, невозможно сделать какой-либо однозначный вывод, несмотря на то, что в исследованиях, посвященных изучению распространенности клинически скрытого СГ в специфических популяциях, у большинства пациентов уровень свободного кортизола в суточной моче был в референтных пределах [B. Catargi, 2003; I. Chiodini, 2005; H. Liu, 2005; G. Reimondo, 2007].

И третье, это исследования, посвященные инциденталомам надпочечников и субклиническому СГ. Согласно полученным в них данным, известно следующее:

– распространенность СД 2 типа выше среди пациентов с инциденталомами надпочечников и субклиническим СГ, чем без последнего [M. Terzolo, 2012];

– пациенты с инциденталомами надпочечников и субклиническим СГ имеют чаще метаболические нарушения при сравнении с пациентами, сопоставимыми по индексу массы тела и возрасту, с инциденталомами надпочечников, но без субклинического СГ [G.G. Garrapa, 2001; L. Tauchmanova, 2002; M. Terzolo, 2002, 2005; A. Tabarin, 2008];

– клинический и биохимический фенотип пациентов с инциденталомами надпочечников и субклиническим СГ занимает среднее положение между здоровыми и пациентами с клинически явным СГ [M. Reincke, 1992; G.G. Garrapa, 2001].

Таким образом, разнородность имеющихся данных ставит необходимость проведения проспективных, долгосрочных, наблюдательных исследований. Потому как только такие исследования могут предоставить прямые убедительные сведения о том, что клинически скрытый СГ является состоянием с неблагоприятным исходом.

1.7. Особенности диагностики гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков и факторы, влияющие на характеристики используемых диагностических тестов

Для первичной диагностики СГ на сегодняшний день применяются следующие методы: определение свободного кортизола в суточной моче, СТД 1 мг и определение кортизола в слюне, измеренного в 23.00 [L.K. Nieman, 2008]. Последние два теста используются также для первичной диагностики клинически скрытого СГ.

На сегодняшний день существуют как общие, так и частные ограничения по использованию данных тестов для диагностики клинически скрытого СГ.

Во-первых, характеристики чувствительности и специфичности используемых тестов валидны только в популяции пациентов с клинически явным СК. Трудность постановки диагноза клинически скрытого СГ с помощью лабораторных методов исследования, применяемых для явного СГ, была продемонстрирована в исследовании пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу инциденталом надпочечников [C. Eller-Vainicher, 2010]. Развитие надпочечниковой недостаточности после удаления опухоли надпочечника было принято как надежный и достоверный признак хронической гиперсекреции кортизола. C. Eller-Vainicher et al. ретроспективно исследовали возможность использованных для диагностики СГ лабораторных показателей предсказывать постоперативный гипо-

кортицизм. Комбинация 2 ненормальных результатов лабораторных показателей имела общую точность 68 % с отношением правдоподобия 1.73 для положительного результата, 0.44 – для отрицательного результата. Полученные данные подчеркивают ограниченность доступных лабораторных методов исследования в диагностике истинной гиперсекреции кортизола в контексте клинически скрытого СГ.

Во-вторых, не стоит упускать тот факт, что чувствительность тканей к глюкокортикоидам не одинакова [K.L. Gross, 2008]. Следовательно, у некоторых пациентов незначительный гиперкортицизм может вызывать метаболические нарушения, но не подавить активность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси.

Вне зависимости от того, какому тесту будет отдано предпочтение, существует ряд факторов, влияющих на точность, воспроизводимость, чувствительность и специфичность теста.

1.7.1. Влияние сахарного диабета

Как известно, стресс и гипогликемия являются самыми мощными стимулами для активации гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси. Соответственно, при проведении первичной диагностики при плохо контролируемом диабете может быть получено большое число ложноположительных результатов [J.W. Finling, 2005; L.K. Nieman, 2008; J.A. Yanovski, 1993]. Этот феномен был продемонстрирован в исследовании G. Reimondo (2007), при проведении скрининга клинически скрытого СГ у пациентов с впервые диагностированным СД.

Данные нескольких исследований также свидетельствуют в пользу того, что СД и его осложнения (гипертензия, нейропатия, микроангиопатия) ассоциированы с функциональной гиперактивностью гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси [C. Tsigos, 1993; M.S. Roy, 1993; D.A. Papanicolaou, 1998; K.M. Oltmanns, 2006]. Кроме того, H. Liu et al. (2005) показали, что воз-

раст, СД и гипертензия были независимо ассоциированы с повышенным уровнем вечернего кортизола в слюне.

1.7.2. Влияние интенсивности гиперкортизолемии

Как было обсуждено ранее, у большинства пациентов с клинически скрытым СГ активность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси не ярко выражена. Поэтому в большинстве исследований использовались нижние пороговые значения для повышения чувствительности скрининговых тестов. Основной недостаток этой стратегии – это увеличение числа ложноположительных результатов. В исследовании В. Catargi (2003), как говорят сами авторы, использование порогового значения кортизола плазмы 138 нмоль/л после СТД 1 мг, привело бы к тому, что половина пациентов со скрытым СГ была бы отсеяна. С другой стороны, использование значения кортизола плазмы 60 нмоль/л в качестве порогового привело к тому, что не был пропущен ни один пациент с клинически скрытым СГ. Однако, число ложноположительных результатов при этом составило 15 %.

Несмотря на то, что определение ночного кортизола в слюне широко используются для диагностики БК со слабо выраженной клинической картиной [D.A. Papanicolaou, 1998; H. Raff, 1998; P. Putignano, 2003], данные нескольких исследований поставили под сомнение высокую чувствительность метода, в частности, в определении секреторной активности инциденталом надпочечников [B. Masserini, 2009; M.L. Nunes, 2009].

1.7.3. Влияние интраиндивидуальной вариабельности секреции кортизола

Хорошая воспроизводимость диагностического теста является необходимым условием [D.L. Streiner, 1995]. Как известно, естественные колебания секреции кортизола являются распространенным явлением при явном СГ. Видимо, это обусловило появление рекомендации дважды выполнять такие скрининговые тесты, как определение свободного кортизола в суточной моче и вечернего кортизола в слюне [L.K. Nieman, 2008]. В исследованиях было

показано, что колебания кортизола при скрытом СГ часто происходят в пределах верхне-нормальных значений [С. Fagour, 2009; E. Vassilatou, 2009]. Такая особенность секреции кортизола ставит необходимость в неоднократном повторении скрининговых тестов при получении пограничных значений и в дальнейшем наблюдении пациентов для понимания их причины.

1.7.4. Влияние значения распространенности гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков

С позиции стратегии первичной диагностики, используемый тест должен обладать высокой отрицательной прогностической ценностью, то есть давать низкую посттестовую вероятность заболевания. Это, в свою очередь, должно избавить пациента от дальнейшего обследования.

Однако, прогностическая ценность – это характеристика не только самого теста. Она зависит как от чувствительности и специфичности теста, так и от распространенности заболевания в исследуемой популяции [Р. Флетчер, 2009]. Эту зависимость хорошо демонстрирует номограмма Fagan, которая позволяет вычислить посттестовую вероятность заболевания при известной распространенности заболевания в популяции и отношении правдоподобия результата теста (во сколько раз выше или ниже вероятность получить данный результат у больных, нежели у здоровых) [Т.Д. Fagan, 1975].

К примеру, в популяции с распространенностью СГ 1 % положительный результат СТД 1 мг увеличит вероятность наличия заболевания до 10 %. Такие же результаты теста, но полученные уже в популяции с распространенностью СГ 35 %, дадут посттестовую вероятность заболевания 86 %, что потребует дальнейшего обследования (рисунок 1).

В случае получения отрицательного результата теста, в популяции с распространенностью СГ в 1 % посттестовая вероятность заболевания составит 0 %, а при распространенности 35 % – 5 %.

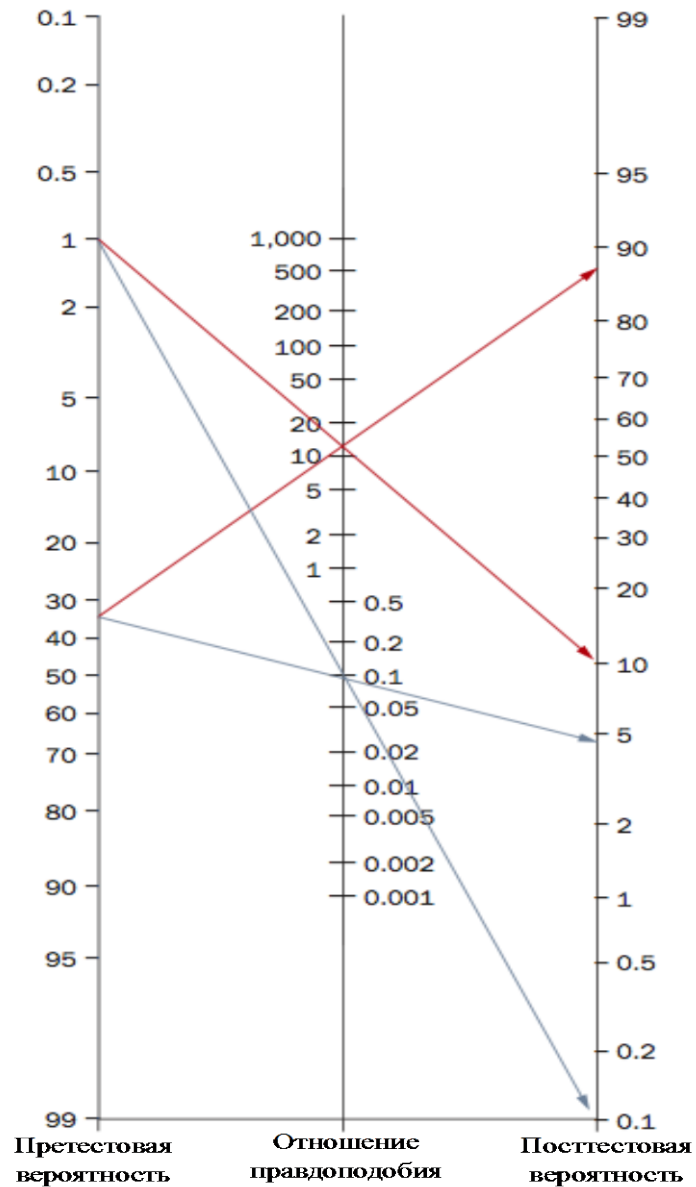


Рисунок 1. Номограмма Fagan

Таким образом, не имея данных по распространенности клинически скрытого СГ, затруднительно делать вывод о прогностической ценности любого диагностического метода. А это, в свою очередь, оставляет открытым вопрос о необходимости дальнейшего обследования.

1.8. Эффекты специфического лечения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков на имеющиеся у пациента метаболические нарушения

Оперативное вмешательство является специфическим методом лечения СГ. Анализ данных исследований, изучавших распространенность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в специфических популяциях не позволяет сделать вывод о какой-либо выводе об эффекте оперативного лечения.

Во-первых, только малой части пациентов с СД 2 типа и клинически скрытым СГ было выполнено хирургическое вмешательство. Во-вторых, отсутствовала контрольная группа (медикаментозное лечение метаболических нарушений), а также не было данных, по каким критериям происходил отбор пациентов на операцию.

С другой стороны, на настоящий момент впечатляющее количество исследований направлено на изучение метаболического статуса пациентов после удаления инциденталом надпочечников, сопровождавшихся субклиническим СГ [А. Tabarin, 2008]. Полученные данные, а именно улучшение гликемического профиля, контроля АД у большинства пациентов, в целом согласуются между исследованиями. В то время как данные по снижению индекса массы тела разнятся.

Особый интерес представляют 4 исследования, сравнившие эффект хирургического лечения инциденталом надпочечников, сопровождавшихся субклиническим СГ, на течение СД с фармакологическим лечением СД, то есть без удаления образования. Положительный эффект от хирургического лечения был зарегистрирован в большинстве исследований [А. Toniato, 2009; М. Chiodini, 2010; М. Guerrieri, 2010]. Так, в исследовании I. Chiodini «Beneficial Metabolic Effects of Prompt Surgical Treatment in Patients with an Adrenal Incidentaloma Causing Biochemical Hypercortisolism» было продемонстриро-

вано, что показатели индекса массы тела, артериального давления, глюкозы натощак значительно улучшились в группе оперированных пациентов по сравнению с пациентами, которым не проводилось оперативное вмешательство (32 % против 12,5 %, $p = 0.05$; 56 % против 0.0 %, $p < 0.001$; 48 % против 0.0 % $p < 0.001$, соответственно).

В то же время, есть исследования, которые показали, что после оперативного вмешательства по поводу инциденталом надпочечников, сопровождавшихся субклиническим СГ, улучшения гликемического профиля, дислипидемии не произошло [M. Sereg, 2009]. Известно также, что СД, ожирение, гипертензия и дислипидемия могут оставаться и после излечения от явного СГ [R. Pivonello, 2005; M.J. Barahona, 2010].

На сегодняшний момент большинство исследователей склоняются в пользу того, что оперативное лечение благоприятно скажется на метаболических нарушениях, которые изначально послужили поводом для проведения скрининга клинически скрытого СГ. Хотя, безусловно, только на основании результатов проспективного, рандомизированного исследования возможно будет сделать вывод о пользе специфического лечения клинически скрытого СГ.

1.9. Актуальность дальнейшего изучения гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков

На сегодняшний день актуальность гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков вышла за рамки поисково-теоретической и имеет не только научное, но и клиническое значение.

После того, как неоднократно было показано, что распространенность клинически скрытого СГ значительно выше в популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением по сравнению с общей, был поднят вопрос

о необходимости проведения скрининга клинически скрытого СГ у этой категории пациентов.

Согласно определению ВОЗ, скрининг – это услуга в области здравоохранения, состоящая в том, что представителям конкретной популяции, которые не обязательно понимают, что они подвержены риску заболевания или уже страдают болезнью либо ее осложнениями, задаются вопросы или предлагается тест для выявления среди них тех, кому с большей вероятностью будет оказана помощь, а не причинен вред, дальнейшими тестами или лечением с целью снижения риска заболевания или его осложнений [WHO, 1968].

Потенциальное показание для скрининга того или иного состояния основано на ряде критериев, которые четко определены уже много лет назад и актуальны по настоящее время. Основные критерии включают в себя следующее [J. Wilson, 1968]:

- 1) распространенность заболевания оправдывает скрининг, и искомое состояние должно быть значимой угрозой здоровью;
- 2) в достаточной мере должно быть известно естественное течение заболевания, а постановка раннего диагноза должна улучшать клинический исход;
- 3) используемые тесты должны обладать хорошими диагностическими характеристиками;
- 4) должно существовать признанное и установленное лечение или вмешательство для лиц с выявленным заболеванием;
- 5) польза от скрининга должна превышать потенциальный вред.

Рассматривая статус клинически скрытого СГ через призму вышеизложенных критериев, можно резюмировать, что на сегодняшний день не хватает данных для того, чтобы принять решение о проведении системного скрининга клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или ожирением.

Таким образом, учитывая, во-первых, многомиллионную распространенность и заболеваемость СД 2 типа и ожирения в мире, во-вторых, повышенную распространенность клинически скрытого СГ в популяциях пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением, и, в третьих, то, что СГ может быть как причиной СД 2 типа и ожирения, так и усугубить их течение, изучение эпидемиологических, клинико-диагностических аспектов гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков в этих популяциях пациентов является крайне актуальным.

Стоит отметить, что какие-либо данные по гиперкортицизму без специфических клинических симптомов и признаков среди российской популяции пациентов до настоящего времени отсутствовали.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Настоящая научно-исследовательская работа представляла собой проспективное обсервационное описательное одномоментное исследование.

Для реализации цели и задач исследования было обследовано 188 пациентов и сформированы две основные клинические группы.

I группа – 128 пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела.

Критерии включения:

- согласие пациента на участие в исследовании;
- наличие СД 2 типа;
- ИМТ более 25 кг/м²;
- возраст старше 30 лет.

Критерии исключения:

- специфические признаки гиперкортицизма (багрово-фиолетовые стрии более 1 см в диаметре, спонтанные подкожные кровоизлияния, проксимальная миопатия, плетора лица);
- частые гипогликемии;
- хроническая почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- острое заболевание;
- тяжелая депрессия;
- нарушение цикла день/ночь;
- алкоголизм;

- беременность;
- прием препаратов глюкокортикоидов, комбинированных оральных контрацептивов, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, рифапентина, рифампицина, этосуксимида, пиоглитазона, итраконазола, ритонавира, флуоксетина, дилтиазема, циметидина, митотана, карбенексолона, фенофибрата в анамнезе.

II группа – 60 пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом.

Критерии включения:

- согласие пациента на участие в исследовании;
- ИМТ более 25 кг/м²;
- возраст старше 30 лет.

Критерии исключения:

- специфические признаки гиперкортицизма (багрово-фиолетовые стрии более 1 см в диаметре, спонтанные подкожные кровоизлияния, проксимальная миопатия, плетора лица);

- наличие СД;
- хроническая почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- острое заболевание;
- тяжелая депрессия;
- нарушение цикла день/ночь;
- алкоголизм;
- беременность;

- прием препаратов глюкокортикоидов, комбинированных оральных контрацептивов, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, рифапентина, рифампицина, этосуксимида, пиоглитазона, итраконазола, ритонавира, флуоксетина, дилтиазема, циметидина, митотана, карбенексолона, фенофибрата.

Общим для всех групп критерием включения в исследование являлся возраст старше 30 лет. Известно, что частота развития аденом надпочечников у людей до 30 лет составляет 0,2 %, в то время как после 30 увеличивается в 5 раз, а в возрасте старше 50 составляет от 3 до 7 % [Young, 2007]. На наш взгляд, казалось нерациональным исследовать когорту пациентов с низкой распространенностью.

Объем выборки групп был рассчитан исходя из современных данных по распространенности клинически скрытого СГ с допустимой ошибкой $e = 5\%$ и нормированным отклонением $Z = 1,96$ для доверительной вероятности $\alpha = 95\%$. В случае достижения заданного значения распространенности на более меньшем объеме выборки, набор пациентов в группу прекращался.

В соответствии с поставленными задачами были сформирован дизайн исследования (рисунок 2).

Первая фаза: определение распространенности клинически скрытого СГ среди пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела, среди пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом. Для этого всем пациентам было выполнено последовательное трёхэтапное обследование, направленное на диагностику клинически скрытого СГ.

Вторая фаза: проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей пациентов с диагностированным клинически скрытым СГ, пациентов с неоднозначными результатами обследования, а также пациентов, у которых был исключён клинически скрытый СГ.

Для этого фрагмента исследования в I группе были выделены подгруппы в зависимости от полученных результатов последовательной трёхступенчатой диагностики клинически скрытого СГ:

1 подгруппа – 111 пациентов, у которых СГ был исключён на первом этапе обследования.

2 подгруппа – 4 пациента, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования.

3 подгруппа – 6 пациентов, у которых имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата («неоднозначные результаты»).

4 подгруппа – 3 пациентки, у которых была гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси и образования надпочечников, но без подавления АКТГ («неоднозначные результаты»).

5 подгруппа – 4 пациентки с диагностированным клинически скрытым СГ.

Сравнению подлежали следующие анамнестические и клинико-лабораторные показатели: возраст, стаж диабета, возрастной дебют диабета, ИМТ, окружность талии (ОТ), уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), HbA_{1c}, уровень глюкозы плазмы (ГП) натощак, значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД).

Во II группе были также выделены подгруппы в зависимости от результатов последовательной трёхступенчатой диагностики клинически скрытого СГ.

6 подгруппа – 54 пациента, у которых СГ был исключён на первом этапе обследования.

7 подгруппа – 2 пациентки, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования.

8 подгруппа – 2 пациентки, у которых имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата («неоднозначные результаты»).

9 подгруппа – 2 пациентки, у которых был диагностирован синдром СГ.

Сравнению подлежали следующие анамнестические и лабораторные показатели: возраст, ИМТ, ОТ, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, уровень ГП натощак и через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, значения индекса Саго и индекса Нома, САД и ДАД.

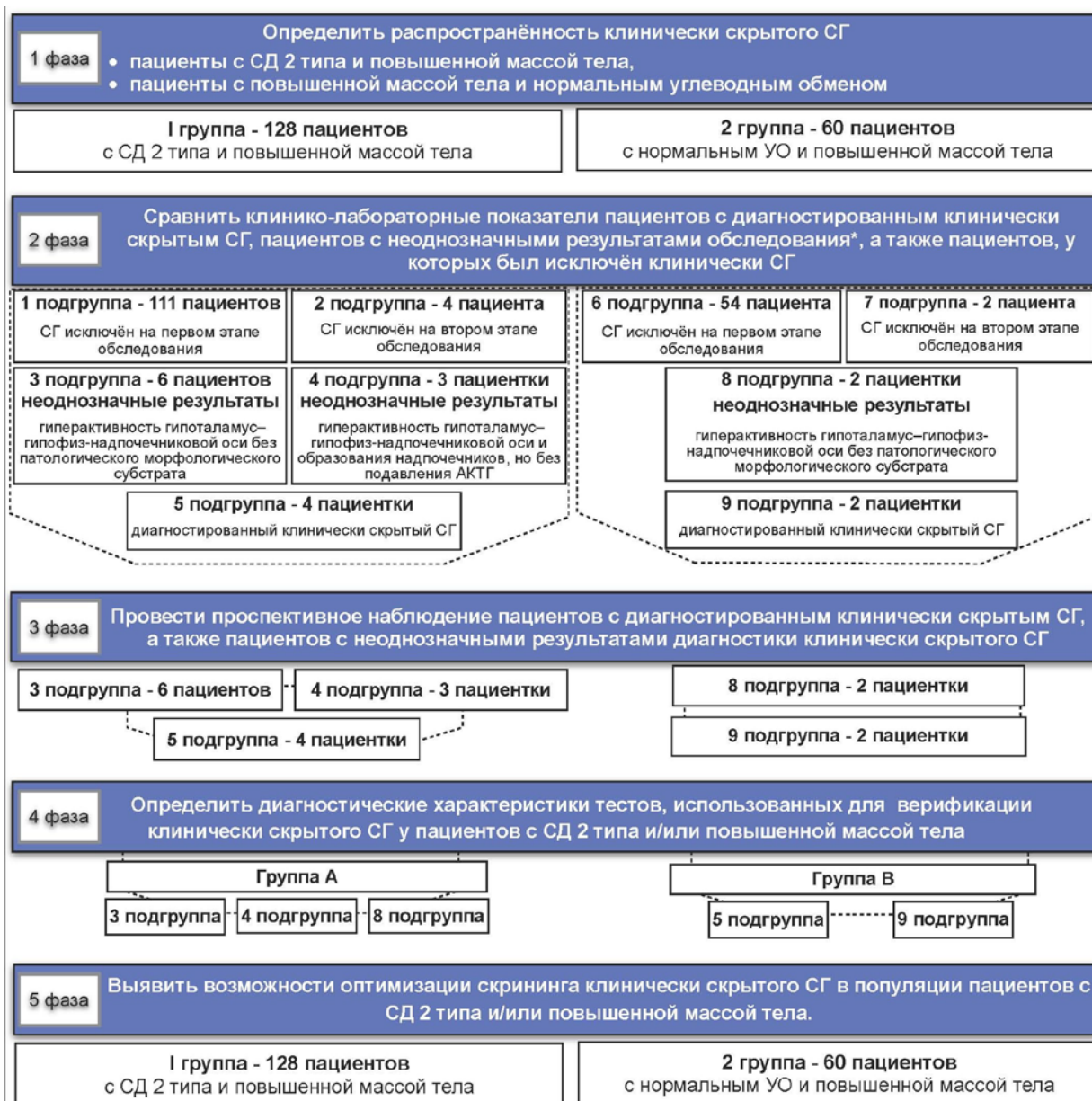


Рисунок 2. Дизайн исследования

Третья фаза: проспективное наблюдение пациентов с диагностированным СГ, а также пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ.

Четвёртая фаза: определение диагностических характеристик тестов, использованных для верификации клинически скрытого СГ у пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.

Для этого фрагмента исследования были выделены две группы:

Группа «А» – пациенты с «неоднозначными результатами» последовательной трёхэтапной диагностики (подгруппы 3, 4 и 8).

Группа «В» – пациенты с подтвержденным гиперкортицизмом (подгруппы 5 и 9).

Пятая фаза: выявление возможностей оптимизации скрининга клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела. Для этого были проанализированы результаты клинико-лабораторных показателей I и II групп пациентов с использованием такого метода статистического анализа, как логит-регрессия.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Набор пациентов был выполнен в Ростовском-на-Дону городском эндокринологическом центре МБУЗ «Городская больница № 4» в период с 2011 – 2012 гг.

Для реализации цели и задач исследования обследовано 188 пациента, которые были расформированы в зависимости от состояния углеводного обмена и ИМТ на две клинические группы. У всех пациентов отсутствовали специфические клинические симптомы и признаки гиперкортицизма.

В I группу вошло 128 пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела, из них 40 мужчин, 88 женщин.

Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов I группы

Показатель	Среднее значение, М	95 % доверительный интервал для среднего, CI	Коэффициент вариации, V
Возраст, г	57,25	[55,58; 58,92]	16,67 %
Стаж диабета, г	8,51	[7,47; 9,55]	70,61 %
Дебют диабета	48,74	[47,15; 50,33]	18,78 %
ИМТ, кг/м ²	34,24	[32,65; 35,83]	17,5 %
ОТ, см	110,48	[108,03; 112,93]	12,79 %
ОХС, ммоль/л	6,06	[5,82; 6,30]	22,2 %
ТГ, ммоль/л	2,38	[2,09; 2,67]	73,52 %

Показатель	Среднее значение, М	95 % доверительный интервал для среднего, СІ	Коэффициент вариации, V
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,72	[3,47; 3,97]	40,96 %
НbA1c, %	8,33	[7,92; 8,74]	28,52 %
ГП натошак, ммоль/л	9,63	[9,14; 10,12]	29,39 %
САД, мм.рт.ст.	138,2	[135,30; 141,10]	12,09 %
ДАД, мм.рт.ст.	85,55	[84,02; 87,08]	10,33 %

Уровень НbA1c менее 6,5 % наблюдался у 23,44 % пациентов, свыше 7,5 % – у 53,91 %. Избыточная масса тела была у 20,3 % пациентов, ожирение I степени – 36,72 %, ожирение II степени – 28,91 %, ожирение III степени – 14,06 %.

В когорте пациентов данной группы у 90,63 % была выявлена дислипидемия, у 81,25 % имел место синдром артериальной гипертензии.

Во II группу было включено 60 пациентов (12 мужчин, 48 женщин) с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом. Избыточная масса тела была у 1,67 % пациентов, ожирение I степени – у 18,33 %, ожирение II степени – у 48,33 %, ожирение III степени – у 31,67 %.

Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов II групп

Показатель	Среднее значение, М	95 % доверительный ин- тервал для среднего, СІ	Коэффициент вариации, V
Возраст, г	46,1	[43,75; 48,45]	20,1
ИМТ, кг/м ²	37,83	[36,50; 39,16]	13,89
ОТ, см	109,97	[106,64; 113,30]	11,95
ОХС, ммоль/л	6,14	[5,83; 6,45]	20,03
ТГ, ммоль/л	1,56	[1,29; 1,83]	69,54
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,77	[3,48; 4,06]	31,88
ГП натошак, ммоль/л	5,18	[5,04; 5,32]	9,86
ГП спустя 2 часа после ОГТТ, ммоль/л	5,51	[5,18; 5,84]	23,93
САД, мм.рт.ст.	122,5	[119,85; 125,15]	8,52

Показатель	Среднее значение, М	95 % доверительный ин- тервал для среднего, СІ	Коэффициент вариации, V
ДАД, мм.рт.ст.	77,83	[76,01; 79,65]	9,27

Дислипидемия была выявлена у 83,33 % пациентов. Синдром инсулиновой резистентности по показателям индексов Саго и Нома диагностирован у 76,27 %. Синдром артериальной гипертензии наблюдался у 23,33 %.

2.3. Методология и методы обследования

Обследование пациентов выполнялось в МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону, лаборатории иммунологических исследований диагностического центра ООО «Новые медицинские технологии», ЗАО ЛДК «Лонга Вита», отделении лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр».

Первичное обследование включало сбор анамнеза, стандартное клиническое обследование по системам органов.

Основная цель опроса состояла в выявлении состояний, которые потенциально могут вызывать альтерацию гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси. У всех пациентов уточнялись следующие факты: употребление алкоголя в дозах, превышающих рекомендованные [National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1995], работа в ночное время суток или связанная с частой сменой часовых поясов, прием в анамнезе препаратов глюкокортикоидов, комбинированных оральных контрацептивов, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, рифапентина, рифампицина, этосуксимида, пиоглитазона, итраконазола, ритонавира, флуоксетина, дилтиазема, циметидина, митотана, карбенексолон, фенофибрата. В случае их присутствия пациент выбывал из исследования.

Для исключения депрессивных состояний всем пациентам предлагалось самостоятельно заполнить шкалу депрессии Центра эпидемиологических исследований США – CES-D [P.M. Lewinsohn, 1997]. Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых проранжирован от 0 (симптом обнаруживается редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно). Полученное суммарное количество баллов интерпретируются следующим образом: 0 – 17 баллов – норма; 18 – 26 баллов – легкая депрессия; 27 – 30 баллов – депрессия средней тяжести; 31 балл и выше – тяжелая депрессия. В случае наличия тяжелой депрессии пациент выбывал из исследования.

Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом уточняли возраст, в котором был диагностирован СД, стаж СД, частоту гипогликемических состояний в течение месяца.

Цель объективного обследования состояла в оценке антропометрических данных и поиск специфических клинических признаков хронического гиперкортицизма: характерные фиолетово-багровые стрии шириной более 1 см, легкое нетравматическое образование подкожных кровоизлияний, проксимальная миопатия, гиперемия лица. В случае их присутствия пациент выбывал из исследования.

Антропометрическое исследование включало в себя расчет ИМТ, окружности талии. Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения ИМТ вычисляли по формуле:

$$ИМТ = \frac{Вес \text{ (кг)}}{Рост \text{ (м}^2\text{)}}$$

Нормальная масса тела определялась при значениях ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м², избыточная масса тела при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², ожирение I степени при ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м², ожирение II степени ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м², ожирение III степени при ИМТ > 40,0 кг/м² [National Heart Lung and Blood Institute, 1998]. Окружность талии измеряли гибкой сантиметровой лентой по горизонтальной линии над гребнями подвздошных костей. Тип

ожирения определяли согласно европейским клиническим рекомендациям по лечению ожирения у взрослых [EASO, 2008]. По стандартной методике измеряли АД, интерпретация полученных данных осуществляли согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии, 2008.

Общеклиническое лабораторное исследование

Каждому пациенту проводилось стандартное общеклиническое лабораторное исследование, включающее в себя общий анализ крови (гематологический анализатор МЕК-6410К, Nihon Kohden, Japan), определение фракций билирубина, АСТ, АЛТ, общего белка, мочевины и креатинина (энзиматический колориметрический методом с депротеинизацией, автоматический биохимический анализатор с открытой реагентной системой, Dirui CS-240, China) с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD [A.S. Levey, 1999], общий анализ мочи (анализатор Clinitek Status, Bayer, Germany). На основании полученных результатов проводилась оценка функции печени, почек. В случае нарушения их функции пациент выбывал из исследования.

Оценка углеводного обмена

У пациентов с сахарным диабетом для оценки углеводного обмена определяли уровень HbA_{1c} (высокоэффективная жидкостная хроматография, автоматический анализатор «D-10» (Bio-Rad Laboratories, США)) и уровень глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после приёма пищи.

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов без СД в анамнезе проводился 2-часовой оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы по протоколу, предложенному ВОЗ (1985). Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с диагностическими критериями СД и других нарушений углеводного обмена, предложенными ВОЗ (1999) и нашедших отражение в «Алгоритмах специализированной медицинской по-

мощи больным сахарным диабетом» [И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2011]. Углеводный обмен считали нормальным, если содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак составляло менее 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы – менее 7,8 ммоль/л. Состояние, при котором концентрация глюкозы натощак была менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки – в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, классифицировалось как нарушение толерантности к глюкозе. Диагноз сахарный диабет ставился в случае превышения содержания глюкозы в венозной крови натощак величины 6,1 ммоль/л и/или превышение значения 11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки.

Для определения инсулиновой резистентности рассчитывались индексы Caro и Homa [J.F. Caro, 1991; T. Wallace, 2004]. При проведении ОГТТ одномоментно определялась концентрация глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови (иммуноферментный анализ, анализатор Abbott Architect i2000, USA). Индекс Caro вычислялся по формуле:

$$\frac{\text{ИРИ (мкЕд / мл)}}{\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль / л)}}$$

При снижении отношения менее 0,33 был диагностирован синдром инсулиновой резистентности. Индекс Homa вычислялся по формуле:

$$\frac{\text{ИРИ (мкЕд / мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль / л)}}{22,5}$$

При получении результата более 2,77 был диагностирован синдром инсулиновой резистентности.

Оценка липидного обмена

Содержание ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ в плазме периферической крови, взятой натощак после 14-часового периода голодания, определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе Dirui CS-240, China. Концентрацию всех исследованных компонентов липидограммы выражали в

ммоль/л. Дислипидемию диагностировали согласно ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011.

Диагностика клинически скрытого СГ

Для диагностики клинически скрытого СГ выполнялось последовательное трёхэтапное обследование.

Определение концентрации всех гормонов было выполнено на закрытом анализаторе «Immulite 2000», метод ферментативно-усиленной хемилюминесценции.

Первый этап – скрининг СГ – включал проведение супрессивного теста с 1 мг дексаметазона.

Обоснование использования: прием супрафизиологической дозы глюкокортикоидов у здоровых людей приводит к угнетению секреции АКТГ и, как следствие, снижению концентрации кортизола в крови. При синдроме гиперкортицизма независимо от причины нарушается механизм отрицательной обратной связи. При снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л чувствительность и специфичность теста составляют 95 % и 80 %, соответственно [L.K. Nieman, 2008].

Преаналитическая подготовка: перед проведением теста у всех пациентов был исключен прием лекарственных препаратов, влияющих на уровни кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов. А именно: комбинированные оральные контрацептивы, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин, митотан.

Методика проведения: приём 1 мг дексаметазона в 23.00, в 08.00 следующего дня определение уровня кортизола плазмы [L.K. Nieman, 2008].

Интерпретация результатов: при уровне кортизола плазмы после теста менее 50 нмоль/л, дальнейшее обследование не было показано. При

уровне кортизола плазмы выше 50 нмоль/л, пациенты переходили на второй этап обследования.

Второй этап – подтверждение СГ, включал определение трех показателей.

1) Уровень свободного кортизола в суточной моче.

Обоснование назначения: поскольку при синдроме гиперкортицизма секреция кортизола увеличивается, а циркулирующий кортизол-связывающий белок не способен связать его в достаточном количестве, усиливается экскреция свободного кортизола, приводя к непропорциональному его увеличению в моче. Тест имеет высокую чувствительность (95 %), но низкую специфичность [S. Melmed, 2011].

Преаналитическая подготовка: перед проведением у всех пациентов был исключен прием препаратов карбенексолон, карбамазепина, фенофибрат.

Методика проведения: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая утреннюю порцию второго дня. Посуда для сбора мочи находилась в холодильнике, но не подвергалась заморозке.

Интерпретация результатов: уровень свободного кортизола в суточной моче ниже 180 мкг/сут расценивался как норма, согласно предоставленному лабораторией референтному интервалу.

2) Определение уровня кортизола плазмы в 24.00.

Обоснование назначения: у здоровых людей концентрация кортизола в плазме крови достигает максимума утром и снижается к полуночи. Этот циркадный ритм отсутствует у пациентов с СГ [S. Melmed, 2011].

Преаналитическая подготовка: выполнение исследования как минимум, на второй день госпитализации [B. Catargi, 2003]. Забор крови на кортизол проводился в состоянии бодрствования в 24.00. После отстаивания в течение 20 минут, пластмассовая пробирка 5 мл с кровью подвергалась центрифугированию в течение 7 минут на 1500 оборотах (центрифуга LMC-

3000, BioSan, Латвия). После центрифугирования полученную надосадочную жидкость переливали в сухую пластиковую пробирку 2 мл с плотно закрывающейся крышкой и помещали до утра в холодильник (температурный режим 2 – 4°C). В 08.00 выполняли аналитический этап исследования.

Методика проведения: измерение кортизола плазмы в ночное время (24.00) проводилось в состоянии бодрствования.

Интерпретация результатов: уровень кортизола плазмы в 24.00 в сыворотке крови менее 207 нмоль/л во время бодрствования расценивался как норма [S. Melmed, 2011].

3) Расчет коэффициента циркадного ритма секреции кортизола.

Обоснование назначения: как уже упоминалось ранее, у здоровых людей концентрация кортизола в плазме крови достигает максимума утром и снижается к полуночи, что отсутствует у пациентов с СГ и сопровождается нарушением ритма секреции.

Преаналитическая подготовка: такой же, как при определении кортизола крови в 24.00.

Методика проведения: определение кортизола плазмы в 08.00 и в 24.00 и расчет коэффициента циркадного ритма секреции по формуле:

$$\frac{\text{кортизол плазмы в 24.00}}{\text{кортизол плазмы в 08.00}} \times 100\% \text{ [R. Rossi, 2000].}$$

Интерпретация результатов: коэффициент циркадного ритма секреции кортизола менее 50 % расценивается как норма [R. Rossi, 2000].

Если пациент имел хотя бы один ненормальный результат из 3-х использованных тестов, пациент переходил на третий этапа обследования.

Третий этап – верификация формы СГ, включал определение уровня АКТГ плазмы в 08.00, проведение супрессивного теста с 8 мг дексаметазона, а также проведение визуализирующих методов обследования.

1) Определение уровня АКТГ плазмы.

Обоснование назначения: для верификации формы гиперкортицизма (АКТГ-зависимый, АКТГ-независимый) и определения дальнейшей тактики обследования проводится измерение концентрации АКТГ.

Преаналитический этап: взятие крови выполнялось в 08.00 натощак в пластмассовую пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой с последующим немедленным центрифугированием на охлаждающей центрифуге (Hermle, Z300 K, LaborTechnik, Germany). Полученные образцы фракции плазмы сразу же замораживали и хранили в холодильнике (температурный режим минус 20°C) до проведения аналитического этапа исследования [L.K. Nieman, 2013].

Методика проведения: определение уровня АКТГ в плазме крови в 08.00.

Интерпретация результатов: референтные значения АКТГ, предоставляемые лабораторией, 5 – 46 пг/мл. Согласно литературным данным, уровень АКТГ при АКТГ-независимой форме СГ снижен (< 5 пг/мл), при АКТГ зависимой форме СГ – повышен (> 20 пг/мл), серая зона составляет 5 – 20 пг/мл [L.K. Nieman, 2013].

2) Супрессивный тест с 8 мг дексаметазона.

Обоснование назначения: рациональная основа для применения этого метода заключается в том, что при БК механизм обратной отрицательной связи не полностью подавляется, а лишь перестраивается на более высокий, чем в норме, уровень. Таким образом, концентрация кортизола не снижается при введении небольших доз глюкокортикоидов, но должна уменьшиться под действием высокой дозы дексаметазона [J.V. Tyrrell, 1986; S. Melmed, 2012].

Преаналитическая подготовка: перед проведением теста у всех пациентов был исключен прием лекарственных препаратов, влияющих на уровни кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов, а именно: комбинированные оральные контрацептивы, фенобарбитал, фенито-

ин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин, митотан.

Методика проведения: измерение исходного уровня кортизола крови в 08.00, прием 8 мг дексаметазона в 23.00, измерение уровня кортизола в 08.00 следующего дня [S. Melmed, 2012].

Интерпретация результатов: уровень кортизола крови более 27,6 нмоль/л говорит об автономной секреции кортизола [И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, 2009]. Снижение уровня кортизола в плазме более чем на 50 % (80 %) от исходного свидетельствует о БК. При кортикостероме и АКТГ-эктопическом СГ такого снижения не происходит [S. Melmed, 2012].

С целью топической диагностики выполнялись визуализирующие методы исследования.

В случае, если уровень АКТГ был менее 5 пг/мл, либо уровень АКТГ в пределах «серой зоны» и подавление кортизола плазмы после СТД 8 мг менее 50 %, пациентам выполнялась только спиральная компьютерная томография (СКТ) забрюшинного пространства. Другими словами, у пациента предполагался АКТГ-независимый СГ. При иных результатах АКТГ и СТД 8 мг, изначально выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга, поскольку предполагался АКТГ-зависимый СГ. В случае отсутствия патологии в гипофизе, выполнялась СКТ забрюшинного пространства.

СКТ забрюшинного пространства выполнялась в отделении лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» на аппарате Brilliance CT 64 slice, Phillips, США. В случае выявления образования надпочечника более 1 см, выполняли измерение его нативной плотности в единицах Hounsfield (HU). Для адекватной оценки плотности оценивался тканевой компонент опухоли на площади не менее 2 мм² ткани (метод «контрольной точки»). Интерпретацию результатов и необходимость исследования с контра-

стированием определяли согласно протоколу обследования образований надпочечников, предложенному северо-американской ассоциацией радиологов [P.T. Johnson, 2009]. Если плотность образования была менее +10HU, исследование с контрастированием не проводилось. Если плотность образования была более +10HU, выполнялось СКТ с контрастированием для дифференциальной диагностики природы образования.

Методика: внутривенное болюсное введение 90мл «Ультравист 370» (Schering, Germany), измерение плотности образования на 60 сек после введения контраста (венозная фаза) и 10 минуте (отсроченная фаза). Расчёт абсолютного процента вымывания контраста выполнялся по формуле [RSNA, P.T. Johnson, 2009]:

$$\frac{\text{плотность на 60 сек} - \text{плотность на 10 мин}}{\text{плотность на 60 сек} - \text{нативная плотность}} \times 100\%.$$

Интерпретация результатов: абсолютный процент вымывания контраста более 60 % – аденома, абсолютный процент вымывания контраста менее 60 % – феохромоцитома, адренокортикальный рак, метастазы [RSNA, P.T. Johnson, 2009].

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась в отделении лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» на аппарате Gyroscan Intera 1.0 T, Phillips, США по стандартной методике.

2.4. Методы статистического анализа наблюдений

Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: leo.biostat@gmail.com) под руководством кандидата технических наук В.П. Леонова. Процедуры статистического анализа выполнялись с по-

мощью статистических пакетов SAS 9.3, STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в т.ч. с критерием Краскела-Уолиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего с расчётом доверительного интервала, а также коэффициента вариации. Дескриптивные статистики в тексте представлены как M , CI , V , где M – среднее, а CI – доверительный интервал, V – коэффициент вариации.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера. В случае наличия статистически значимых связей между парой качественных признаков проводился углублённый анализ распределения частот в клетках таблицы сопряжённости, позволявший установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций обоих признаков.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для интерпретации структуры уравнений использовались результаты анализа таблиц сопряжённости и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков, использовался дискриминантный анализ с пошаговым алгоритмом исключения предикторов.

Помимо вышеперечисленных статистических методов, был использован ROC-анализ, а также бутстреп-метод с генерацией 1млн. выборок методом Монте-Карло.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации задачи первой фазы исследования, а именно определения распространённости клинически скрытого СГ в изучаемых популяциях, всем пациентам было выполнено последовательное трёхэтапное обследование, направленное на диагностику клинически скрытого СГ.

На первом этапе всем больным был выполнен скрининг клинически скрытого СГ с использованием такого высокочувствительного теста, как СТД 1 мг. В случае, если уровень кортизола плазмы в 08.00 на следующий день после теста был ниже 50 нмоль/л (отрицательный результат), диагноз СГ был исключён, и дальнейшее обследование не проводилось. При уровне кортизола плазмы выше 50 нмоль/л (положительный результат), пациенты переходили на второй этап обследования, целью которого было подтверждение СГ. Для этого однократно измеряли уровень свободного кортизола в суточной моче, уровень кортизола плазмы в 24.00, согласно всем правилам преаналитической подготовки, и производили расчёт коэффициента циркадного ритм секреции кортизола. В случае, если все показатели были в пределах нормальных значений, диагноз СГ был исключён, и дальнейшее обследование не проводилось. В случае получения хотя бы одного результата выше нормы, пациенты переходили на 3 этап обследования, целью которого было определение формы СГ. Для этого измеряли уровень АКТГ плазмы в 08.00 и проводили СТД 8 мг. В зависимости от полученных результатов проводилась топическая диагностика СГ с использованием визуализирующих методов исследования: СКТ забрюшинного пространства, МРТ головного мозга.

3.1. Распространённость клинически скрытого СГ в I клинической группе (пациенты с СД 2 типа и повышенной массой тела)

При проведении СТД 1 мг из 128 пациентов у 111 выявлено подавление кортизола плазмы менее 50 нмоль/л, и, соответственно, СГ был исключён. У оставшихся 17 пациентов уровень кортизола плазмы после СТД 1 мг превышал 50 нмоль/л (положительный результат), в связи с чем их обследование было продолжено.

При проведении второго этапа обследования у 4 пациентов все три теста оказались отрицательными. Таким образом, диагноз СГ у них был исключён и дальнейшее обследование не проводилось.

Оставшиеся 13 пациентов имели, как минимум, один ненормальный результат тестов второго этапа и поэтому были обследованы дальше. Результаты первого и второго этапа обследования этих 13 пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты пациентов, перешедших на третий этап обследования

№ пациента	Кортизол плазмы после СТД 1 мг, нмоль/л (cut-off 50)	Кортизол плазмы в 24.00, нмоль/л (cut-off 207)	Коэффициент циркадного ритма секреции, % (cut-off 50)	Свободный кортизол в суточной моче, мкг/сут (< 180)
1	458,9	386,4	46	435
2	572	811,44	59	1046
3	579,6	521,64	61	768,3
4	71,21	93,84	9	213,1
5	53,82	145,18	51	440,5
6	55,2	269,1	40	145
7	68,5	159,8	36	476
8	73,97	342	71	258,9
9	57,13	274,3	62	165,1
10	179,4	109,29	24	290,6
11	52,16	604,44	134	232,5
12	72,04	129,7	26	409
13	209,48	73	15	252,2

Как видно из таблицы 4, один ненормальный результат тестов второго этапа был у 6 пациентов, 2 ненормальных результата – у 3 пациентов, 3 ненормальных результата – у 4.

Результаты 13 пациентов, прошедших третий этап обследования, представлены в таблице 5 и 6.

Таблица 5. Результаты 13 пациентов, прошедших третий этап обследования

№ пациента	АКТГ, пг/мл	Кортизол плазмы в 08.00 до СТД 8 мг, нмоль/л	Кортизол плазмы в 08.00 после СТД 8 мг, нмоль/л	Процент подавления кортизола после СТД 8 мг, %
1	126	621	84,46	86
2	108	1242	531	57
3	50,6	775,56	73,14	91
4	< 5			
5	14	491,28	72,86	85
6	40	563	43,6	92
7	23,5	303,6	27,88	91
8	18,6	654	76,1	88
9	15,9	604,44	35,05	94
10	31,4	510,6	33,12	94
11	39,3	576,84	38,08	93
12	25,6	706,56	46,92	93
13	44,5	361,56	80,4	78

Таблица 6. Результаты визуализирующих исследований 13 пациентов

№ пациента	Заключение МРТ головного мозга	Заключение СКТ забрюшинного пространства
1	Микроаденома гипофиза 4 x 4,5 мм	Не выполнялась
2	Кистозная микроаденома гипофиза 3 x 6 x 2 мм	Не выполнялась
3	Патологии гипофиза не выявлено	Двусторонняя гиперплазия надпочечников
4	Не выполнялась	Образование правого надпочечника 25 x 35 мм, нативная плотность 10HU
5	Патологии гипофиза не выявлено	В теле левого надпочечника образование размером 14 x 16 мм, в теле правого надпочечника аналогичное образование 10 x 10 мм (нативная плотность менее 10 HU)
6	Патологии гипофиза не выявлено	В латеральной ножке правого надпочечника локальное утолщение до 10 мм

№ пациента	Заключение МРТ головного мозга	Заключение СКТ забрюшинного пространства
7	Патологии гипофиза не выявлено	Слева в теле и латеральной ножке надпочечника выявляются узелки гиперплазии до 8 мм.
8	Патологии гипофиза не найдено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
9	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
10	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
11	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
12	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
13	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено

Таким образом, согласно третьему этапу обследования, были диагностированы следующие формы гиперкортицизма без специфических клинических признаков:

– АКТГ-зависимый СГ (повышенный уровень АКТГ, подавление уровня кортизола более 80 % после СТД 8 мг, микроаденома гипофиза на МРТ головного мозга) – пациентка Л. и пациентка О. (под номером 1 и 2);

– АКТГ-зависимый СГ (повышенный уровень АКТГ, подавление уровня кортизола более 80 % после СТД 8 мг, патологии гипофиза на МРТ головного мозга не обнаружено, двусторонняя гиперплазия надпочечников на СКТ) – пациентка М. (под номером 3);

– АКТГ-независимый СГ (подавленный уровень АКТГ, аденома правого надпочечника на СКТ) – пациентка К. (под номером 4).

У оставшихся девяти пациентов были получены «неоднозначные результаты». В частности, у трёх пациенток имела место гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси и образования надпочечников, но без подавления АКТГ. Так, у пациентки Л. (под номером 5) верифицированы двусторонние аденомы надпочечников, однако уровень АКТГ был в пределах референтных значений, подавление уровня кортизола плазмы произошло на

85 % после СТД 8 мг, но больше 27,6 нмоль/л, на МРТ головного мозга патологии гипофиза не было найдено. У пациентки З. и пациентки Н. (под номером 6 и 7) была диагностирована односторонняя узелковая гиперплазия с уровнем АКТГ в пределах референтных значений, подавлением уровня кортизола плазмы на 91,92 % после СТД 8 мг, но больше 27,6 нмоль/л, на МРТ головного мозга патологии гипофиза не было найдено. У оставшихся 6 пациентов (под номером 8 – 13) имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата, поскольку уровень АКТГ был в пределах референтных значений, подавление уровня кортизола плазмы после СТД 8 мг составило более 90 % и превышало 27,6 нмоль/л, но на МРТ головного мозга и СКТ надпочечников органической патологии не было найдено.

Таким образом, распространённость клинически скрытого СГ в группе пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела составила 3,13 % [95 % CI 0,86 – 7,81].

3.2. Распространённость клинически скрытого СГ во II клинической группе (пациенты с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом)

При проведении СТД 1 мг из 60 пациентов у 54 имел место отрицательный результат СТД 1 мг, и, соответственно, СГ был исключён. У оставшихся 6 пациенток уровень кортизола плазмы после СТД 1 мг превышал 50 нмоль/л (положительный результат), в связи с чем их обследование было продолжено.

При проведении второго этапа обследования у двух из 6 пациенток были получены нормальные результаты тестов. Таким образом, диагноз СГ у них был исключён, и дальнейшее обследование не проводилось. Оставшиеся 4 пациентки имели, как минимум, один ненормальный результат тестов вто-

рого этапа и поэтому были обследованы дальше. Результаты первого и второго этапа обследования этих пациенток представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты первого и второго этапа обследования 4 пациентов

№	Кортизол плазмы после СТД 1 мг, нмоль/л (cut-off 50)	Кортизол плазмы в 24.00, нмоль/л (cut-off 207)	Коэффициент циркадного ритма секреции, % (cut-off 50)	Свободный кортизол в суточной моче, мкг/сут (< 180)
14	615	615,48	95	192,1
15	425,04	419,52	95	165
16	572	132,48	30	514
17	458,9	39,46	10	230,7

Согласно третьему этапу обследования (таблица 8, 9), были диагностированы следующие формы гиперкортицизма без специфических клинических признаков:

– АКТГ-зависимый СГ (повышенный уровень АКТГ, подавление уровня кортизола более 50 после СТД 8мг, микроаденома гипофиза на МРТ головного мозга) – пациентка В. (под номером 14);

– АКТГ-независимый СГ (уровень АКТГ в «серой зоне», подавление уровня кортизола плазмы менее 50 % после СТД 8мг, аденома надпочечника на СКТ) – пациентка П. (под номером 15).

Таблица 8. Результаты третьего этапа четырёх пациентов

№ пациента	АКТГ, пг/мл	Кортизол плазмы в 08.00 до СТД 8 мг, нмоль/л	Кортизол плазмы в 08.00 после СТД 8 мг, нмоль/л	% подавления кортизола после СТД 8 мг
14	49	494	68,7	86
15	7,36	509	461	9
16	11,4	234	29,5	87
17	9,8	571	89,48	84

Таблица 9 «Результаты визуализирующих исследований 13 пациентов»

№ пациента	Заключение МРТ головного мозга	Заключение СКТ надпочечников
14	Микроаденома гипофиза 1 x 2мм	Не выполнялась
15	Не выполнялась	Объёмное образование размерами 35 x 38мм в теле левого надпочечника, плотность менее 10НУ
16	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено
17	Патологии гипофиза не выявлено	Структурных изменений надпочечников не выявлено

У оставшихся двух пациенток (под номером 16 и 17) были получены «неоднозначные результаты», поскольку имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата (уровень АКТГ был в пределах референтных значений, подавление уровня кортизола плазмы после СТД 8мг составило более 80 % и превышало 27,6нмоль/л, но на МРТ головного мозга и СКТ надпочечников органической патологии не было найдено).

Таким образом, распространённость клинически скрытого СГ в группе пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом составила 3,33 % [95 % CI 0,41 – 11,53 %].

3.3. Обсуждение полученных результатов

В ходе проведения первой фазы исследования были получены следующие результаты:

1) Распространенность клинически скрытого СГ в группе пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела составила 3,13 % [95 % CI 0,86 – 7,81 %].

2) Распространенность клинически скрытого СГ в группе пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом составила 3,33 % [95 % CI 0,41 – 11,53 %].

Результаты нашего исследования согласуются с современными мировыми данными по распространённости СГ без специфических клинических симптомов и признаков в популяции пациентов с СД 2 типа и популяции пациентов с ожирением. Однако, стоит отметить, что в структуре нами выявленной патологии преобладали АКТГ-зависимые формы СГ, в то время как по данным мировой литературы доминируют АКТГ-независимые формы клинически скрытого СГ [А. Tabarin, 2011].

Принимая во внимание полученную распространённость клинически скрытого СГ среди пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела, а также конкордантность результатов нашего исследования с данными зарубежных работ, можно резюмировать, что вопрос скрининга клинически скрытого СГ является также актуальным для российской популяции пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела.

Данные зарубежных исследований, а также полученные результаты в нашей работе, позволяют говорить о более высокой распространённости этой формы СГ особенно в специфических популяциях (СД, ожирение). На настоящий момент назрела необходимость в проведении широкомасштабных многоцентровых исследований, направленных на изучение этой формы СГ в специфических популяциях. Поскольку имеющиеся на сегодняшний день исследования являются разрозненными (различный дизайн, методы диагностики) и не позволяют провести мета-анализ для окончательного понимания как распространённости, так и показаний к скринингу клинически скрытого СГ в специфических популяциях пациентов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышенной массой тела

Задача второй фазы исследования стояла в сравнении некоторых клинико-лабораторных пациентов без СГ и пациентов, у которых были выявлены морфофункциональные изменения гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, включая диагностированный гиперкортицизм. Научный интерес состоял в том, чтобы определить, имеют ли пациенты с СГ более неблагоприятный метаболический профиль (высокие показатели гликемии натощак, HbA_{1c}, липидограммы, АД и др.), что косвенно могло бы свидетельствовать о более тяжёлом течении диабета и/или ожирения на фоне гиперкортицизма.

Для реализации поставленной цели в I группе были выделены подгруппы в зависимости от полученных результатов последовательной трёхступенчатой диагностики клинически скрытого СГ (рисунок 3).

1 подгруппа – 111 пациентов, у которых СГ был исключён на первом этапе обследования.

2 подгруппа – 4 пациента, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования.

3 подгруппа – 6 пациентов, у которых имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата («неоднозначные результаты»).

4 подгруппа – 3 пациентки, у которых была гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси и образования надпочечников, но без подавления АКТГ («неоднозначные результаты»).

5 подгруппа – 4 пациентки с диагностированным клинически скрытым СГ.

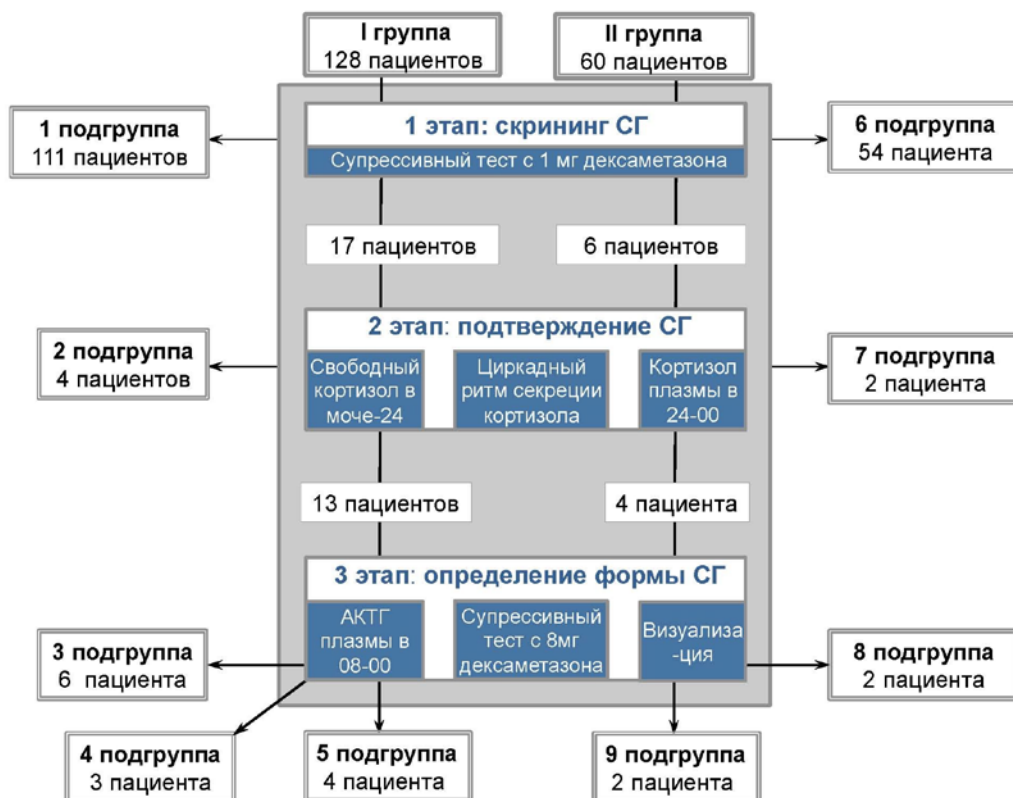


Рисунок 3. Результаты диагностики клинически скрытого СГ в I группе

Изучению подлежали следующие показатели: возраст, стаж диабета, возрастной дебют диабета, ИМТ, ОТ, липидограмма (концентрация ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП), уровень HbA1c, концентрация глюкозы плазмы натощак, значения САД и ДАД. Подробная характеристика пяти подгрупп представлена в таблице 10.

Таблица 10. Клинико-лабораторные показатели пациентов 1 – 5 подгрупп

Показатели и их дескриптивные статистики		1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	4 подгруппа	5 подгруппа
Возраст, г	M	57,25	65,75	53,50	63,00	50,00
	95 % CI	55,45 59,05	59,48 72,02	47,38 59,62	60,00 66,00	43,45 56,55
	V	16,92 %	9,73 %	14,27 %	4,20 %	13,37 %
Стаж диабета, г	M	8,60	10,75	7,17	8,33	5,75
	95 % CI	7,46 9,74	2,97 18,53	3,58 10,76	0,96 15,7	2,42 9,08
	V	71,07 %	73,79 %	62,66 %	78,08 %	59,19 %
Возрастной дебют диабета, г	M	48,65	55,00	46,33	54,67	44,25
	95 % CI	46,91 50,39	49,75 60,25	39,45 53,21	49,97 59,37	37,63 50,87
	V	19,24 %	9,73 %	18,55 %	7,62 %	15,26 %
ИМТ, кг/м ²	M	34,40	33,00	34,50	33,67	31,25
	95 % CI	33,26 35,54	26,16 39,84	32,25 36,75	29,10 38,24	24,04 38,46
	V	17,82 %	21,14 %	8,15 %	12,00 %	23,57 %

Показатели и их дескриптивные статистики		1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа	4 подгруппа	5 подгруппа
ОТ, см	М	110,36	104,75	114,83	112,67	111,50
	95 % CI	107,67 113,05	91,42 118,08	106,52 123,14	100,46 124,88	95,96 127,04
	V	13,11 %	12,98 %	9,04 %	9,57 %	14,23 %
ОХС, ммоль/л	М	6,02	6,43	5,50	7,40	6,50
	95 % CI	5,77 6,27	4,59 8,27	4,15 6,85	6,54 8,26	5,95 7,05
	V	22,05 %	29,38 %	30,66 %	10,20 %	8,70 %
ТГ, ммоль/л	М	2,30	1,93	3,72	3,20	2,40
	95 % CI	1,97 2,63	0,83 3,03	2,62 4,82	1,73 4,67	1,79 3,01
	V	78,30 %	58,52 %	36,67 %	40,63 %	25,91 %
ХС-ЛПНП, ммоль/л	М	3,72	4,07	2,76	4,71	4,10
	95 % CI	3,43 4,01	2,46 5,68	1,68 3,84	4,53 4,89	3,47 4,73
	V	41,89 %	40,47 %	48,50 %	3,46 %	15,62 %
HbA1c, %	М	8,21	8,85	8,43	11,83	8,25
	95 % CI	7,78 8,64	6,08 11,02	6,72 10,14	8,26 15,40	6,29 10,21
	V	28,53 %	28,41 %	25,27 %	26,67 %	24,13 %
ГП натощак, ммоль/л	М	9,55	11,13	9,83	10,87	8,95
	95 % CI	9,00 10,10	8,76 13,50	8,09 11,57	7,50 14,24	8,34 9,56
	V	30,60 %	21,83 %	22,18 %	27,37 %	6,98 %
САД, мм.рт.ст.	М	137,79	141,25	137,50	146,67	141,25
	95 % CI	134,67 140,91	125,06 157,44	119,29 55,71	140,14 153,20	127,18 155,32
	V	12,19 %	11,70 %	16,54 %	3,94 %	10,17 %
ДАД, мм.рт.ст.	М	84,95	90,00	90,00	90,00	87,50
	95 % CI	83,36 86,54	82,00 98,00	77,61 102,39	90,00 90,00	78,11 96,89
	V	9,99 %	9,07 %	17,21 %	0,00 %	10,94 %

4.2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1-5 подгрупп с сахарным диабетом 2 типа и повышенной массой тела

Далее нами был проведён попарный сравнительный анализ изучаемых параметров в выделенных подгруппах. В качестве контрольной группы была выбрана подгруппа 1, в которой клинически скрытый СГ был исключён на первом этапе обследования.

Проверка гипотез о равенстве групповых средних проводилась с помощью непараметрических критериев Ван дер Вардена и Краскела-Уолиса в

связи с ненормальным распределением признаков. Критическое значение уровня статистической значимости p при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

4.2.1. Подгруппы пациентов 1 и 2

Вторая подгруппа состояла из 4 пациентов, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования. Иными словами, результат СТД 1 мг был выше порогового 50 нмоль/л, однако, уровень кортизола плазмы в 24.00, концентрация свободного кортизола в суточной моче и коэффициент циркадного ритма секреции были в пределах нормы.

Проведение сравнения изучаемых показателей двух подгрупп преследовало цель выяснить следующее: сопровождается ли результат СТД 1мг выше порогового значения 50 нмоль/л, при нормальных значениях других 3 тестов, статистически значимым различиями показателей метаболического профиля.

Результаты сравнения средних значений изучаемых показателей представлены в таблице 11.

Таблица 11. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1 и 2 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	1 под-группа	2 под-группа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	57,25	65,75	0,08	0,06
Стаж диабета, г	8,60	10,75	0,63	0,56
Возрастной дебют диабета, г	48,65	55,00	0,16	0,13
ИМТ, кг/м ²	34,40	33,00	0,59	0,76
ОТ, см	110,36	104,75	0,45	0,54
ОХС, ммоль/л	6,02	6,43	0,73	0,70
ТГ, ммоль/л	2,30	1,93	0,66	0,71
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,72	4,07	0,59	0,62
НbA1c, %	8,21	8,85	0,55	0,55
ГП натошак, ммоль/л	9,55	11,13	0,27	0,22
САД, мм.рт.ст.	137,79	141,25	0,69	0,64
ДАД, мм.рт.ст.	84,95	90,00	0,23	0,21

Как видно из таблицы 11, ни по одному показателю уровень значимости «р» не достиг критического значения 0,05, а имеющиеся, на первый взгляд, различия показателей носили случайный характер. Таким образом, несмотря на то, что подгруппы имели принципиальные различия по результату СТД 1 мг, фактически, по метаболическому профилю, они принадлежали к одной группе, что и показал статистический анализ.

4.2.2. Подгруппы пациентов 1 и 3

Третья подгруппа состояла из 6 пациентов, у которых имела место гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата. Иными словами, согласно результатам 1 и 2 этапа обследования, была выявлена гиперкортизолемиа, однако патологический морфологический субстрат при проведении визуализирующих методов исследования не был найден.

Проведение сравнения изучаемых показателей двух подгрупп преследовало цель выяснить следующее: сопровождается ли гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата статистически значимыми различиями клинико-лабораторных показателей. Результаты сравнения средних значений изучаемых показателей представлены в таблице 12.

Таблица 12. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1 и 3 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	1 подгруппа	3 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	57,25	53,50	0,28	0,22
Стаж диабета, г	8,60	7,17	0,70	0,74
Возрастной дебют диабета, г	48,65	46,33	0,56	0,53
ИМТ, кг/м ²	34,40	34,50	0,64	0,58
ОТ, см	110,36	114,83	0,31	0,24
ОХС, ммоль/л	6,02	5,50	0,25	0,17
ТГ, ммоль/л	2,30	3,72	0,01	0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,72	2,76	0,10	0,06

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	1 подгруппа	3 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
НbA1c, %	8,21	8,43	0,74	0,63
ГП натошак, ммоль/л	9,55	9,83	0,71	0,69
САД, мм.рт.ст.	137,79	137,50	0,10	0,73
ДАД, мм.рт.ст.	84,95	90,00	0,36	0,58

Как видно из таблицы 12, уровень значимости «р» достиг критического значения 0,05 только по показателю «триглицериды». Таким образом, согласно проведённому дисперсионному анализу, гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата у пациентов 3 подгруппы сопровождалась статистически значимым более высоким значением триглицеридов. Различия по другим показателям имели случайный характер.

4.2.3. Подгруппы пациентов 1 и 4

Четвёртая подгруппа состояла из 3 пациенток, у которых была гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси и образования надпочечников, но без подавления АКТГ («неоднозначные результаты») на момент обследования. Стоит отметить, что результаты последовательного трёхэтапного обследования этих пациенток не укладывались в какую-либо конкретную форму гиперкортицизма, потому как зафиксированный лабораторный фенотип не соответствовал выявленным морфологическим изменениям надпочечников, а именно не был подавлен АКТГ.

Проведение сравнения показателей двух подгрупп преследовало цель выяснить следующее: сопровождаются ли выявленные лабораторно-морфологические изменения статистически значимыми различиями клинико-лабораторных показателей. Результаты сравнения средних значений показателей представлены в таблице 13.

Таблица 13. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1 и 4 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	1 подгруппа	4 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	57,25	63,00	0,29	0,19
Стаж диабета, г	8,60	8,33	0,95	0,93
Возрастной дебют диабета, г	48,65	54,67	0,19	0,27
ИМТ, кг/м ²	34,40	33,67	0,99	0,98
ОТ, см	110,36	112,67	0,70	0,70
ОХС, ммоль/л	6,02	7,40	0,05	0,08
ТГ, ммоль/л	2,30	3,20	0,08	0,12
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,72	4,71	0,08	0,15
НbA1c, %	8,21	11,83	0,04	0,03
ГП натошак, ммоль/л	9,55	10,87	0,37	0,39
САД, мм.рт.ст.	137,79	146,67	0,22	0,31
ДАД, мм.рт.ст.	84,95	90,00	0,17	0,27

Как видно из таблицы 13, уровень значимости «р» достиг критического значения 0,05 только по показателю «гликированный гемоглобин». Таким образом, согласно проведённому дисперсионному анализу, пациенты 4 подгруппы имели статистически значимый более высокий уровень гликированного гемоглобина. Различия по другим показателям носили случайный характер.

4.2.4. Подгруппы пациентов 1 и 5

Наибольший научный интерес представляло сравнение 1 и 5 подгрупп, то есть клинико-лабораторных показателей пациентов без гиперкортицизма и с диагностированным клинически скрытым СГ. Результаты сравнения средних значений показателей представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 1 и 5 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	1 под-группа	5 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краске-ла-Уолиса
Возраст, г	57,25	50,00	0,12	0,09
Стаж диабета, г	8,60	5,75	0,38	0,37
Возрастной дебют диабета, г	48,65	44,25	0,33	0,28
ИМТ, кг/м ²	34,40	31,25	0,16	0,19
ОТ, см	110,36	111,50	0,91	0,90
ОХС, ммоль/л	6,02	6,50	0,36	0,26
ТГ, ммоль/л	2,30	2,40	0,38	0,28
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,72	4,10	0,35	0,26
НbA1с, %	8,21	8,25	0,85	0,81
ГП натошак, ммоль/л	9,55	8,95	0,95	0,94
САД, мм.рт.ст.	137,79	141,25	0,60	0,59
ДАД, мм.рт.ст.	84,95	87,50	0,54	0,60

Как видно из таблицы 14, ни по одному показателю уровень значимости «р» не достиг критического значения 0,05, а имеющиеся, на первый взгляд, различия показателей носили случайный характер. Таким образом, пациенты с диагностированным клинически скрытым СГ не имели различий по изучаемым клинико-лабораторным параметрам в сравнении с пациентами без клинически скрытого СГ.

4.2.5. Сравнение всех пяти подгрупп

Проведённый выше анализ по различию средних не позволяет установить причинно-следственные связи выявленных изменений, а лишь указывает на их наличие. Для выявления корреляционной связи между изменениями изучаемых параметров и состоянием гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, нами был выполнен дискриминантный анализ.

Заданный уровень критерия Фишера составил 1,9. Подробные результаты приведены в таблице 15.

Таблица 15. Оценка дискриминантной функции изучаемых клинико-лабораторных показателей

Показатели	Критерий Фишера	Уровень значимости «р»
Возраст	1,89	0,12
ИМТ	0,33	0,85
ОТ	0,32	0,87
ОХС	1,24	0,30
ТГ	1,16	0,33
ХС-ЛПНП	1,01	0,40
НЬА1с	1,80	0,13
ГП натошак	0,48	0,75
САД	0,26	0,90
ДАД	0,95	0,44

Как видно из таблицы 15, для всех показателей наблюдаются малые значения критерия Фишера (менее заданного уровня в 1,9) и, соответственно, большие значения уровней значимости. Следовательно, ни один из этих показателей не обладает дискриминантной функцией. А именно, найденные различия средних, согласно дисперсионному анализу, не были обусловлены корреляционной связью с наличием или отсутствием гиперкортицизма.

4.2.6. Обобщающие результаты сравнения пяти подгрупп

Согласно попарно проведённому дисперсионному анализу, было установлено следующее:

- 1) Пациенты 1 и 2 подгрупп не имели статистически значимой разницы показателей изучаемых клинико-лабораторных параметров.
- 2) Пациенты 1 подгруппы имели статистически значимо меньшие значения триглицеридов по сравнению с пациентами 3 подгруппы.
- 3) Пациенты 1 подгруппы имели статистически значимо меньшие значения гликированного гемоглобина по сравнению с пациентами 4 подгруппы.

4) Пациенты 1 и 5 подгрупп не имели статистически значимой разницы показателей изучаемых клинико-лабораторных параметров.

Однако, согласно проведённому дискриминантному анализу 5 подгрупп, было установлено, что изучаемые клинико-лабораторные показатели не несли в себе достаточно важную информацию, которая могла бы объяснить выявленные различия в 5 сравниваемых подгруппах, сформированных по признаку «наличие/отсутствие гиперкортицизма». Иными словами, выявленные различия средних по показателям «триглицериды» и «гликированный гемоглобин» не связаны с наличием или отсутствием гиперкортицизма.

4.2.7. Обсуждение полученных результатов

Учитывая доказанное негативное влияние гиперкортицизма на основные виды обмена, было ожидаемо получить статистически значимые различия по изучаемым метаболическим показателям, что в нашем исследовании получено не было.

Отсутствие различий может быть объяснено несколькими фактами.

Во-первых, имела место малая выборка наблюдений.

Во-вторых, нами анализировались исключительно количественные характеристики, что обусловлено возможностями дисперсионного и дискриминантного анализа. Однако, при более детальном изучении анамнеза пациентов с гиперкортицизмом, нами было выяснено, что 2 пациентки с диагностированным гиперкортицизмом имели лишь избыточную массу тела (ИМТ 25 – 29,9 кг/м²), а не ожирение, но при этом вес в 5 – 10 кг был набран в течение полугода. Ещё 1 пациентка указывала на неэффективность адекватных мер по снижению массы тела.

Таким образом, изучение только количественных показателей для пациентов с клинически скрытым СГ является явно недостаточным и необходимо учитывать целый ряд качественных показателей, таких как: скорость набора веса, неэффективность мер по снижению веса и достижение компенсации углеводного, липидного обменов.

Необходимо отметить, что данные зарубежных исследований по сравнению метаболического профиля пациентов с клинически скрытым СГ и без СГ дают противоречивую информацию. Согласно полученным I. Chiodini данным, пациенты с СД 2 типа и клинически скрытым СГ имели более выраженные метаболические нарушения, чем пациенты только с СД 2 типа. Речь шла о гипертензии, дислипидемии и необходимости в инсулинотерапии. В то же время в исследовании В. Catargi было показано, что пациенты с клинически скрытым СГ и без него изначально не отличались ни по данным показателям, ни по уровню HbA1c.

Полученные результаты как настоящего исследования, так и ранее проведённых зарубежных не могут считаться абсолютно устойчивыми и надёжными в силу небольшого объёма выборки пациентов с СГ во всех исследованиях и учёте только тех метаболических показателей, которые характерны для манифестного СГ.

Таким образом, необходимо проведение крупномасштабных, многоцентровых, проспективных исследований для выявления характерных для клинически скрытого СГ симптомов и признаков.

4.3. Клинико-лабораторные показатели пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом

В зависимости от полученных результатов последовательной трёхступенчатой диагностики клинически скрытого СГ, во II группе (повышенная массой тела и нормальный углеводный обмен) были выделены следующие подгруппы (рисунок 4):

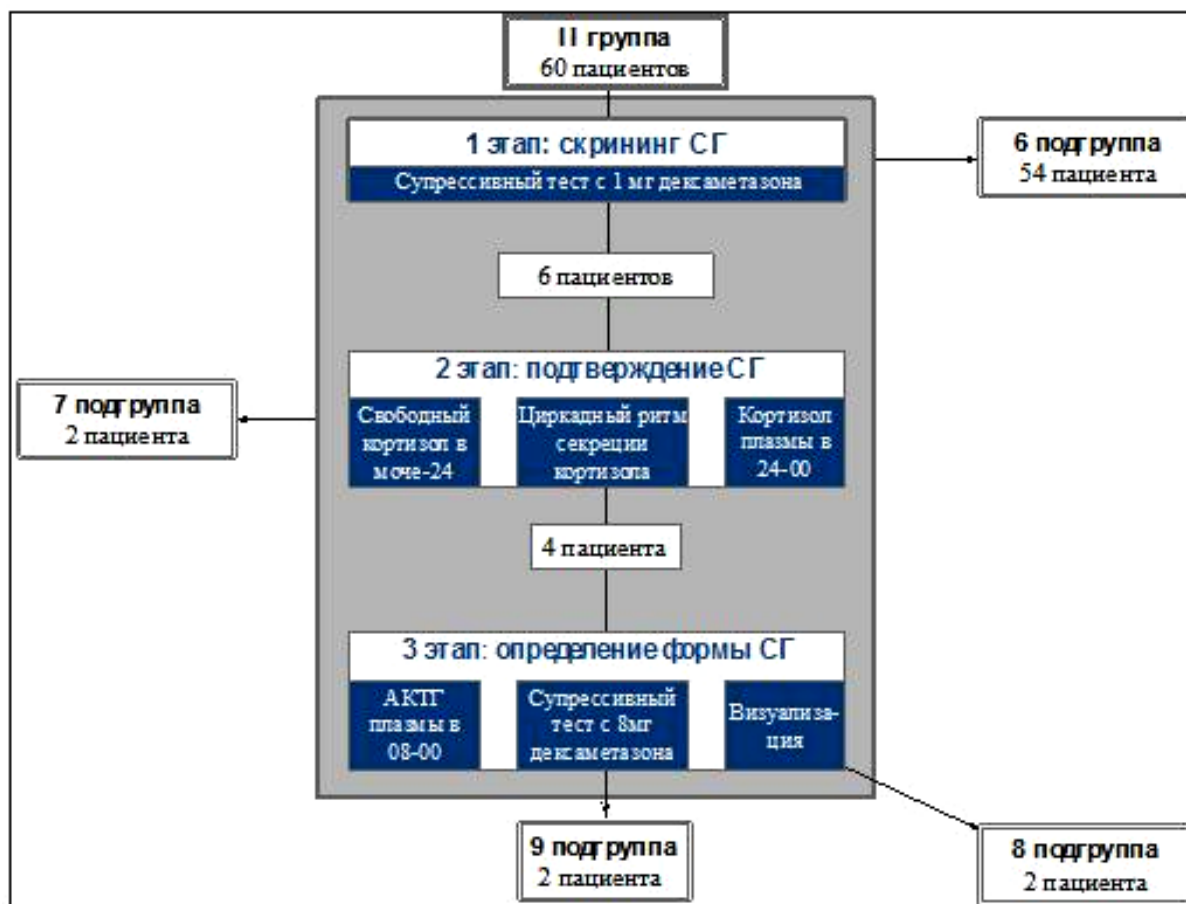


Рисунок 4. Результаты диагностики клинически скрытого СГ во II группе

6 подгруппа – 54 пациента, у которых СГ был исключён на первом этапе обследования.

7 подгруппа – 2 пациентки, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования.

8 подгруппа – 2 пациентки, у которых имела место гиперактивность гипоталамус–гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата («неоднозначные результаты»).

9 подгруппа – 2 пациентки, у которых был диагностирован синдром СГ.

В подгруппах 6 – 9 сравнению подлежали следующие анамнестические и лабораторные показатели: возраст, ИМТ, ОТ, липидограмма (концентрация ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП), уровень глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после ОГТТ с 75 г глюкозы, показатели индекса Саго и Нома, значения САД и ДАД. Подробная характеристика четырёх подгрупп представлена в таблице 16.

Таблица 16. Результаты изучаемых клинико-лабораторных параметров пациентов 6-9 подгрупп

Показатели и их дескриптивные статистики		6 подгруппа		7 подгруппа		8 подгруппа		9 подгруппа	
Возраст, г	M	45,87		52,00		38,00		54,50	
	95 % CI	43,46	48,28	26,52	77,48	30,16	45,84	51,56	57,44
	V	19,74 %		35,36 %		14,89 %		3,89 %	
ИМТ ₂ , кг/м ²	M	37,70		33,50		36,50		47,00	
	95 % CI	35,93	38,67	28,60	38,40	33,56	39,44	45,04	48,96
	V	13,63 %		10,55 %		5,81 %		3,01 %	
ОТ, см	M	109,43		102,50		106,00		136,00	
	95 % CI	106,02	112,84	101,52	103,48	98,16	113,84	136	136
	V	11,66 %		0,69 %		5,34 %		0 %	
ОХС, ммоль/л	M	6,08		5,50		6,75		7,80	
	95 % CI	5,75	6,41	4,13	6,87	4,69	8,81	7,02	8,58
	V	20,00 %		18,00 %		22,00 %		7,25 %	
ТГ, ммоль/л	M	1,60		0,75		1,35		1,60	
	95 % CI	1,31	1,89	0,65	0,85	1,25	1,45	0,42	2,78
	V	70,56 %		9,43 %		5,24 %		53,03 %	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	M	3,75		2,91		4,63		4,35	
	95 % CI	3,44	4,06	2,89	2,93	2,53	6,73	1,90	6,80
	V	31,97 %		0,49 %		32,68 %		40,64 %	
ГП натощак, ммоль/л	M	5,24		4,90		4,30		4,80	
	95 % CI	5,12	5,36	3,72	6,08	4,10	4,50	3,82	5,78
	V	9,07 %		17,32 %		3,29 %		14,73 %	
ГП спустя 2ч. после ОГТТ, ммоль/л	M	5,62		3,95		5,05		4,50	
	95 % CI	5,27	5,97	3,85	4,05	2,80	7,30	2,74	6,26
	V	23,22 %		1,79 %		32,20 %		28,28 %	
Индекс Саго	M	0,31		0,45		0,16		0,16	
	95 % CI	0,25	0,37	0,35	0,55	0,02	0,30	0,12	0,20
	V	69,85 %		14,30 %		61,87 %		22,81 %	
Индекс Нома	M	7,41		2,48		11,46		6,90	
	95 % CI	4,96	9,86	0,87	4,09	-5,28	28,20	2,17	10,01
	V	124,03 %		46,76 %		105,39 %		40,99 %	
САД, мм.рт.ст.	M	122,04		107,50		125,00		147,50	
	95 % CI	119,57	124,51	92,80	122,20	115,20	134,80	142,60	152,40
	V	7,57 %		9,87 %		5,6 %		2,40 %	
ДАД, мм.рт.ст.	M	77,59		65,00		80,00		95,00	
	95 % CI	75,94	79,24	55,20	74,80	80,00	80,00	85,20	104,80
	V	7,99 %		10,88 %		0,00 %		7,44 %	

4.4. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей подгрупп пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом

Сравнительный анализ средних значений изучаемых клинико-лабораторных параметров был выполнен попарно. В качестве контрольной группы была выбрана подгруппа 6, в которой клинически скрытый СГ был исключён на первом этапе обследования.

Проверка гипотез о равенстве групповых средних проводилась с помощью непараметрических критериев Ван дер Вардена и Краскела-Уолиса в связи с ненормальным распределением признаков. В случае конфликта результатов, предпочтение отдавалось критерию Ван дер Вардена. Критическое значение уровня статистической значимости p при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

4.4.1. Подгруппы пациентов 6 и 7

Седьмая подгруппа состояла из 2 пациенток, у которых СГ был исключён на втором этапе обследования, то есть результат СТД 1 мг был выше порогового 50нмоль/л, однако, уровень кортизола плазмы в 24.00, концентрация свободного кортизола в суточной моче и коэффициент циркадного ритма секреции были в пределах нормы.

Проведение сравнения показателей двух подгрупп преследовало цель выяснить следующее: имеется ли у пациентов с положительным результатом СТД 1мг при нормальных значениях других 3 тестов, статистически и клинически значимые различия показателей изучаемых клинико-лабораторных параметров по сравнению с пациентами, у которых результат СТД 1 мг отрицательный. Результаты сравнения средних значений показателей представлены в таблице 17.

Таблица 17. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 6 и 7 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	6 подгруппа	7 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	45,87	52,00	0,24	0,49
ИМТ, кг/м ²	37,70	33,50	0,23	0,31
ОТ, см	109,43	102,50	0,65	0,56
ОХС, ммоль/л	6,08	5,50	0,56	0,55
ТГ, ммоль/л	1,60	0,75	0,04	0,04
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75	2,91	0,27	0,19
ГП натошак, ммоль/л	5,24	4,90	0,58	0,69
ГП спустя 2 ч. после ОГТТ, ммоль/л	5,62	3,95	0,06	0,05
Индекс Саго	0,31	0,45	0,38	0,28
Индекс Нома	7,41	2,48	0,19	0,17
САД, мм.рт.ст.	122,04	107,50	0,03	0,06
ДАД, мм.рт.ст.	77,59	65,00	0,01	0,03

Как видно из таблицы 17, значения ТГ, САД и ДАД статистически значимо выше в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 7. Однако, зафиксированная статистическая разница не имеет никакой клинической значимости на настоящий момент, потому как значения показателей находятся в пределах клинико-лабораторной нормы. Тем не менее, следует иметь эту разницу в виду, поскольку понятия нормы условны.

4.4.2. Подгруппы пациентов 6 и 8

Восьмая подгруппа состояла из 2 пациенток, у которых имела место гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси без патологического морфологического субстрата («неоднозначные результаты»). Иными словами, согласно результатам 1 и 2 этапа обследования, была выявлена гиперкортизолемиа, однако патологический морфологический субстрат при проведении визуализирующих методов исследования найден не был. Результаты сравнения средних значений показателей представлены в таблице 18.

Таблица 18. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 6 и 8 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	6 подгруппа	8 подгруппа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	45,87	38,00	0,24	0,18
ИМТ, кг/м ²	37,70	36,50	0,99	0,98
ОТ, см	109,43	106,00	0,96	0,95
ОХС, ммоль/л	6,08	6,75	0,46	0,48
ТГ, ммоль/л	1,60	1,35	0,89	0,86
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75	4,63	0,23	0,26
ГП натощак, ммоль/л	5,24	4,30	0,03	0,03
ГП спустя 2 ч. после ОГТТ, ммоль/л	5,62	5,05	0,48	0,54
Индекс Саго	0,31	0,16	0,37	0,32
Индекс Нома	7,41	11,46	0,53	0,57
САД, мм.рт.ст.	122,04	125,00	0,59	0,54
ДАД, мм.рт.ст.	77,59	147,50	0,53	0,46

Как видно из таблицы 18, значение глюкозы плазмы натощак статистически значимо выше в подгруппе 6 по сравнению с подгруппой 8. Однако, зафиксированная статистическая разница также не имеет никакой клинической значимости на настоящий момент, потому как значения показателя находятся в пределах клинико-лабораторной нормы. Тем не менее, следует иметь эту разницу в виду, поскольку понятия нормы условны.

4.4.3. Подгруппы пациентов 6 и 9

Наибольший научный интерес представляло сравнение 6 и 9 подгрупп, то есть показателей изучаемых клинико-лабораторных параметров пациентов без гиперкортицизма и с диагностированным клинически скрытым СГ. Результаты сравнения средних значений показателей представлены в таблице 19.

Таблица 19. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов 6 и 9 подгрупп

Показатели	Групповые средние		Уровни значимости «р»	
	6 под-группа	9 под-группа	Критерий Ван дер Вардена	Критерий Краскела-Уолиса
Возраст, г	45,87	54,50	0,21	0,15
ИМТ, кг/м ²	37,70	47,00	0,049	0,04
ОТ, см	109,43	136,00	0,02	0,03
ОХС, ммоль/л	6,08	7,80	0,07	0,06
ТГ, ммоль/л	1,60	1,60	0,66	0,69
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75	4,35	0,57	0,64
ГП натощак, ммоль/л	5,24	4,80	0,26	0,28
ГП спустя 2 ч. после ОГТТ, ммоль/л	5,62	4,50	0,21	0,25
Индекс Саго	0,31	0,16	0,26	0,19
Индекс Нома	7,41	6,90	0,49	0,41
САД, мм.рт.ст.	122,04	147,50	0,003	0,02
ДАД, мм.рт.ст.	77,59	95,00	0,004	0,01

Как видно из таблицы 19, значения показателей ИМТ, ОТ, САД, ДАД статистически значимо выше в подгруппе с диагностированным гиперкортицизмом. Кроме того, зафиксированная статистическая разница имеет также и клиническую значимость, поскольку значения показателей находятся вне пределов клинико-лабораторной нормы.

4.4.4. Сравнение всех четырёх подгрупп

Для уточнения результатов, а именно выяснения, обладают ли показатели, по которым было найдено различие средних, дискриминантной функцией в отношении гиперкортицизма, был выполнен дискриминантный анализ значений показателей всех 5 подгрупп.

Подробные результаты представлены в таблице 20 и 21.

Таблица 20. Показатели, которые не вошли в уравнение

Показатели	Критерий Фишера	Уровень значимости «р»
Возраст	1,382372	0,258472

ИМТ	0,247301	0,862885
ОХС	0,928923	0,433399
ТГ	0,190275	0,902556
ХС-ЛПНП	0,405417	0,749723
ГП спустя 2ч. после ОГТТ	1,301336	0,283875
Индекс Саго	0,716807	0,546434
Индекс Нома	1,000360	0,400124
САД	1,506962	0,223610

Как видно из таблицы 21, из всех показателей максимальный вклад в дискриминантную функцию вносит ДАД.

Таблица 21. Итоги пошаговой процедуры отбора предикторов

Показатели	Ламбда	Критерий Фишера	Уровень значимости «р»	Стандартизованные коэффициенты для 1-й оси
ДАД	0,678659	8,680728	0,000083	0,858462
ОТ	0,576786	5,700919	0,000035	0,591167
Уровень глюкозы плазмы натощак	0,494671	4,812174	0,000015	-0,203090

Ниже на рисунке 5 представлено распределение всех 4-х подгрупп в осях 1 и 2-й дискриминантных функций. Видно, что оба наблюдения 9-й подгруппы имеют локализации по 1-й оси. Тогда как наблюдения 7-й и 8-й подгруппы перемешаны с наблюдениями 6-й подгруппы.

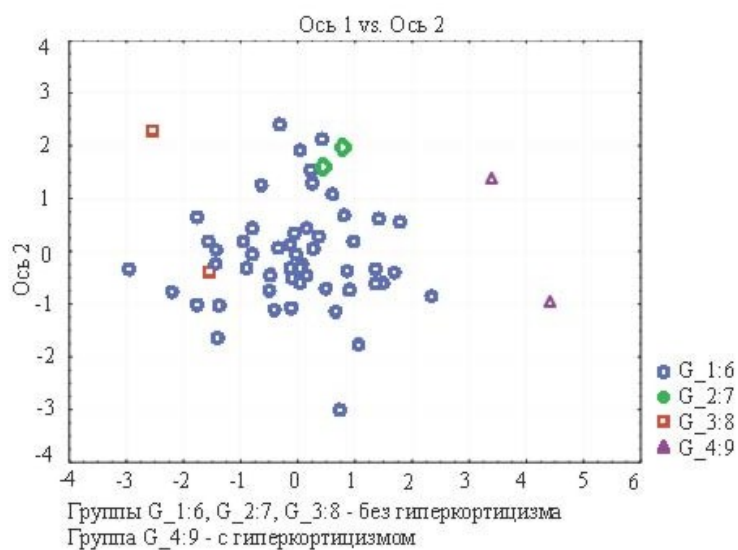


Рисунок 5. Распределение 4-х подгрупп

Таким образом, в результате дискриминантного анализа была выявлена взаимосвязь между показателями ДАД, ОТ, уровнем глюкозы плазмы натощак и наличием клинически скрытого СГ.

4.4.5. Обобщающие результаты сравнения четырёх подгрупп

Согласно попарно проведённому дисперсионному анализу, было установлено следующее:

1) между пациентами 6 и 7 подгрупп зафиксирована статистическая разница значений ТГ, САД и ДАД, однако она не имеет клинической значимости на настоящий момент, поскольку значения показателей находятся в пределах клинико-лабораторной нормы;

2) между пациентами 6 и 8 подгрупп зафиксирована статистическая разница значений глюкозы крови натощак, однако она не имеет клинической значимости на настоящий момент, поскольку значения показателя находятся в пределах клинико-лабораторной нормы;

3) между пациентами 6 и 9 подгрупп зафиксирована статистически и клинически значимая разница по ИМТ, ОТ, САД, ДАД.

Согласно дискриминантному анализу, показатели ОТ, ДАД, и уровня глюкозы натощак несли в себе достаточно важную информацию, которая объясняла различие в 5 сравниваемых подгруппах, сформированных по признаку «наличие/отсутствие гиперкортицизма».

Таким образом, можно заключить, что пациенты с повышенной массой тела, нормальным углеводным обменом и клинически скрытым гиперкортицизмом имели более неблагоприятный профиль по сравнению с пациентами без гиперкортицизма по показателям ИМТ, ОТ, САД, ДАД. Из них ОТ и ДАД, значения которых статистически значимо выше, имели корреляционную связь с клинически скрытым СГ. И, несмотря на отсутствие разницы средних, уровень глюкозы плазмы натощак также имел корреляционную связь с гиперкортицизмом.

4.4.6. Обсуждение полученных результатов

Как известно, практически у 100 % пациентов с гиперкортицизмом имеет место центральное ожирение [E.J. Ross, 1982]. Однако, с силу высокой распространённости его в общей популяции, повышенная масса тела является необходимым, но не достаточным признаком гиперкортицизма.

Учитывая, что изначально мы рассматривали наличие повышенной массы тела как признак гиперкортицизма, получение статистически значимой разницы по ИМТ было ожидаемо, однако, отсутствие дискриминантной функции данного показателя для нас было несколько неожиданным. На наш взгляд, возможным объяснением этого факта может быть то, что для клинически скрытого СГ имеет значение, не столько количественный показатель ИМТ, сколько тип распределения жировой ткани. Речь не ведётся о общепринятом показателе отношении окружности талии к окружности бёдер, а об отложении жировой ткани в надключичной области, седьмого шейного позвонка и т.д., как о качественных параметрах.

Выявление статистически значимой разницы показателей ОТ, САД и ДАД в группе пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом, на наш взгляд, может быть объяснено не только наличием клинически скрытого СГ, но и, вероятно, является следствием морбидного ожирения (среднее значение ИМТ в группе с гиперкортицизмом 47,00 кг/м², коэффициент вариации 3,01 %; среднее значение ИМТ в группе без гиперкортицизма 37,70 кг/м², коэффициент вариации 13,63 %).

Выявленная статистически значимая дискриминантная функция глюкозы натощак может быть объяснена тем, что само по себе наличие ожирения, как инсулинрезистентного состояния, сопровождается повышенным риском развития нарушений углеводного обмена, а присоединение СГ с повышенной выработкой контринсулярного гормона этот риск, вероятно, существенно повышает.

Необходимо отметить, что данных зарубежных исследований по сравнению метаболического профиля пациентов с ожирением, клинически скрытым СГ и без СГ на настоящий момент нет.

Полученные результаты настоящего исследования также не могут считаться абсолютно устойчивыми и надёжными в силу небольшого объёма выборки пациентов с СГ и требуют подтверждения на более больших выборках пациентов с клинически скрытым СГ и ожирением.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задача третьей фазы исследования состояла в том, чтобы провести проспективное наблюдение за пациентами с диагностированным клинически скрытым СГ, а также пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ.

5.1. Проспективное наблюдение за пациентами с диагностированным клинически скрытым СГ

Учитывая однозначно интерпретируемые результаты последовательной трёхэтапной диагностики, наличие синдрома гиперкортицизма у пациенток под номером 1, 2, 3, 4 (5 подгруппа) и 14, 15 (9 подгруппа) не вызвало сомнения. В связи с чем всем было рекомендовано оперативное вмешательство.

Пациентка Л. (под номером 1) была проконсультирована в ФГБУ ЭНЦ г. Москвы, где диагноз болезнь Иценко-Кушинга, микроаденома гипофиза, был подтверждён и предложено трансфеноидальное удаление микроаденомы. Время между постановкой диагноза и выполнением оперативного вмешательства составило около 6 мес. Основные жалобы пациентки в этот период заключались в отсутствии компенсации углеводного обмена, несмотря на соблюдение диетотерапии и адекватной сахароснижающей терапии, а также набор массы тела. Результаты клинико-лабораторных данных пациентки Л. на момент постановки диагноза и спустя 6 месяцев представлены в таблице 22.

Таблица 22. Динамика клинико-лабораторных данных пациентки Л.

Год	ИМТ, кг/м ²	ОТ, см	НbA1c, %	ОХС, ммоль/л	ХС- ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	АД, мм.рт.ст.
На момент постановки диагноза	30	103	7,3	5,7	2,5	3,13	130/80
Спустя 6 мес наблюдения	32	112	8,4	5,0	2,4	2,1	125/70

Как видно из представленных данных, в течение 6 месяцев пациентка, несмотря на проводимую сахароснижающую и гиполипидемическую терапии, целевые уровни показателей углеводного и липидного обменов не были достигнуты. Также увеличилась масса тела преимущественно за счёт отложения жира в центральной части.

В послеоперационном периоде данных за развитие надпочечниковой недостаточности не было, ремиссия не достигнута. Решается вопрос о выполнении повторного вмешательства на гипофизе, либо лучевой терапии, либо двусторонней адреналэктомии.

Пациентка О. (под номером 2) была проконсультирована в ФГБУ ЭНЦ г. Москвы, где диагноз болезнь Иценко-Кушинга, микроаденома гипофиза, был подтверждён и предложено оперативное вмешательство, от которого она отказалась. Кроме того, пациентка также отказалась и от дальнейшего наблюдения.

Пациентка М. (под номером 3) была проконсультирована в ФГБУ ЭНЦ г. Москвы, где диагноз АКТГ-зависимый синдром гиперкортицизма был подтверждён и предложено дообследование, от которого она отказалась. Дальнейшая судьба пациентки не известна.

Пациентка К. (под номером 4) была проконсультирована в клинике ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ г. Ростова-на-Дону, где диагноз АКТГ-независимый гиперкортицизм, кортикостерома правого надпочечника, был подтверждён и предложена лапароскопическая адреналэктомия, от которой

пациентка отказалась. Спустя 10 месяцев после постановки диагноза было выполнено повторное обследование, результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23. Результаты динамического наблюдения пациентки К.

Исследуемые клиничко-лабораторные показатели							
Время	ИМТ, кг/м²	ОТ, см	НвА1с, %	ОХС, ммоль/л	ХС- ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	АД, мм.рт.ст.
На момент постановки диагноза	42	135	5,5	6,5	4,3	1,5	130/80
Спустя 10 мес. наблюдения	46	136	9,8	4,9	2,45	2,3	160/90

Результаты последовательной трёхэтапной диагностики клинически скрытого СГ					
Время	Кортизол плазмы после СТД 1 мг, нмоль/л (cut-off 50)	Кортизол плазмы в 24.00, нмоль/л (cut-off 207)	Коэффициент циркадного ритма секреции, % (cut-off 50)	Свободный кортизол в суточной моче, мкг/сут (< 180)	АКТГ, пг/мл (5-45)
На момент постановки диагноза	71,21	93,84	11	213,1	< 5
Спустя 10 мес. наблюдения	66,3	332	81	481,7	< 5

По сравнению с начальными результатами имела место отрицательная динамика, а именно: выросли значения свободного кортизола в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00, нарушился ритм секреции кортизола, уровень АКТГ оставался подавленный. Обращало на себя внимание то, что течение СД и артериальной гипертензии (АГ) стало более тяжёлым, несмотря на соблюдение принципов диетотерапии и постоянного приёма ранее эффективных таблетированных препаратов. Пациентке повторно была рекомендована консультация хирурга-эндокринолога, от которой она отказалась. Стоит отметить, что за год наблюдения специфических клинических признаков гиперкортицизма не появилось.

Пациентка В. (под номером 14) была проконсультирована в НИИ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко г. Москвы, где диагноз болезнь

Иценко-Кушинга, микроаденома гипофиза, был подтверждён и предложено оперативное вмешательство, от которого она отказалась. Пациентка также отказалась и от дальнейшего наблюдения.

Пациентка П. (под номером 15) была проконсультирована в ГБУ «РОКБ» г. Ростова-на-Дону, где диагноз АКТГ-независимый гиперкортицизм, кортикостерома левого надпочечника, был подтверждён и предложено оперативное вмешательство. Время между постановкой диагноза и выполнением левосторонней адреналэктомии составило 1 мес. В первые дни после оперативного вмешательства развились симптомы надпочечниковой недостаточности, в связи с чем была назначена заместительная гормональная терапия препаратами глюкокортикоидов, которую пациентка принимала в течение 6 месяцев с последующей отменой. На настоящий момент данных о надпочечниковой недостаточности нет.

Результаты клинико-лабораторных показателей на момент постановки диагноза и спустя 6 месяцев после операции представлены в таблице 24.

Таблица 24. Результаты динамического наблюдения пациентки П.

Клинико-лабораторные показатели пациентки П.						
Время	ИМТ, кг/м²	ОТ, см	ОХС, ммоль/л	ХС- ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	АД, мм.рт.ст.
На момент постановки диагноза	48	136	7,4	3,1	1,0	150/90
Спустя 6 мес. после операции	44	120	6,2	4,3	1,1	120/80

Как видно из таблицы 24, имела место положительная динамика: пациентка значительно похудела, уровни АД в пределах целевых значений без какой-либо гипотензивной терапии.

5.2. Обсуждение результатов наблюдения пациентов с диагностированным клинически скрытым гиперкортицизмом

На основании клинического анализа серии случаев пациенток с диагностированным клинически скрытым гиперкортицизмом, можно сделать следующие заключения.

Во-первых, можно предположить, что клинически скрытый СГ отягощает течение СД, потому как несмотря на соблюдение принципов самоконтроля, диетотерапии и адекватной сахароснижающей терапии, у обеих пациентки Л. и пациентки К. (под номером 1 и 4) отсутствовала компенсация углеводного обмена.

Во-вторых, результаты наблюдения пациентки К. говорят в пользу того, что клинически скрытый СГ отягощает течение артериальной гипертензии, поскольку имела место неконтролируемая артериальная гипертензия на фоне приёма четырёхкомпонентной, ранее эффективной гипотензивной терапии. В пользу этого вывода также говорит то, что у пациентки П. (под номером 15) после оперативного вмешательства уровень АД вернулся к целевым значениям без какой-либо гипотензивной терапии.

В-третьих, на основании результатов наблюдения всех трёх пациенток можно предположить, что наличие клинически скрытого СГ негативно сказывается на массе тела.

Учитывая, что данный фрагмент исследования являлся по сути серией наблюдений клинических случаев, полученные выводы являются предварительными, но, безусловно, важными для определения цели и дизайна последующих исследований в данном направлении. На наш взгляд, для подтверждения негативного влияния клинически скрытого гиперкортицизма на течение СД, гипертензии и массы тела необходимо проведение проспективных когортных исследований, объектом которых будут являться пациенты с леченным и нелеченным клинически скрытым СГ.

5.3. Проспективное наблюдение пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ

5.3.1. Пациенты четвёртой подгруппы

Учитывая, что у пациенток четвёртой подгруппы имели место неоднозначные для окончательной постановки диагноза клинически скрытого СГ результаты, нами было проведено проспективное наблюдение в течение 1 года за пациентами обозначенной подгруппы (каждые 6 месяцев выполнялся скрининг-тест, СТД 1 мг). Выбор длительности наблюдения (1 год) был обусловлен тем, что, согласно литературным данным, риск возникновения гормональной активности образований надпочечников, в частности, гиперкортицизма, составляет 3,8 % в течение 1 года [AACE/AAES guidelines, 2009]. Кроме того, ведение пациентов также осуществлялось согласно протоколу обследования «инциденталом надпочечников» с определением соотношения альдостерона и ренина плазмы, уровня метанефрина, норметанефрина в суточной моче [AACE/AAES guidelines, 2009].

Пациентка Л. (под номером 5) имела двусторонние образования надпочечников с нативной плотностью менее 10НУ, на МРТ головного мозга патологии гипофиза не было найдено. Согласно результатам дообследования, данных за первичный гиперальдостеронизм (соотношение альдостерона (нг/дл) и ренина (мкМЕ/мл) менее 3,7), феохромоцитому (метанефрин, норметанефрин в суточной моче в пределах референтных значений) не было. Результаты кортизола плазмы после СТД 1 мг:

- на момент первичного обследования – 53,82 нмоль/л (cut-off 50);
- через 6 мес. после первичного обследования – 48,2 нмоль/л;
- через 12 мес. после первичного обследования – 24,3 нмоль/л.

Согласно повторному результату СКТ, отрицательной динамики размера и плотности образований не было.

Таким образом, согласно результатам проспективного наблюдения, можно сделать вывод, что на момент первичного обследования имела место функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, а двусторонние образования надпочечников не являются гормонально-активными.

У пациентки З. (под номером 6) была диагностирована узелковая гиперплазия правого надпочечника, на МРТ головного мозга патологии гипофиза найдено не было. Согласно результатам дообследования, данных за первичный гиперальдостеронизм (соотношение альдостерона (нг/дл) и ренина (мкМЕ/мл) менее 3,7), феохромоцитому (метанефрин, норметанефрин в суточной моче в пределах референтных значений) не было.

Результаты кортизола плазмы после СТД 1 мг:

- на момент первичного обследования – 68,5 нмоль/л (cut-off 50);
- через 6 мес. после первичного обследования – 8,7 нмоль/л;
- через 12 мес. после первичного обследования – 16,5 нмоль/л.

На основании нормальных результатов СТД 1 мг через 6 и 12 мес., можно сделать вывод, что на момент первичного обследования у пациентки также имела место функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси.

У пациентки Н. (под номером 7) была диагностирована узелковая гиперплазия левого надпочечника, на МРТ головного мозга данных за объёмное образование гипофиза не было. Данных за первичный гиперальдостеронизм (соотношение альдостерона (нг/дл) и ренина (мкМЕ/мл) менее 3,7), феохромоцитому (метанефрин, норметанефрин в суточной моче в пределах референтных значений) не было.

Результаты кортизола плазмы после СТД 1 мг:

- на момент первичного обследования – 55,2 нмоль/л (cut-off 50);
- через 6 мес. после первичного обследования – 19,2 нмоль/л;
- через 12 мес. после первичного обследования – 25,4 нмоль/л.

Таким образом, можно сделать вывод, что на момент первичного обследования также имела место функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси.

На настоящий момент ведение данных пациенток осуществляется по протоколу обследования «инциденталом надпочечников» [AACE/AAES guidelines, 2009].

5.3.2. Пациенты третьей и восьмой подгрупп

Согласно последовательной трехэтапной диагностике клинически скрытого СГ, результаты пациентов третьей и восьмой подгрупп имели неоднозначную трактовку. В соответствии с данными лабораторных исследований имел место синдром гиперкортицизма, однако патологического морфологического субстрата на СКТ забрюшинного пространства и МРТ головного мозга не было найдено. Учитывая, что наиболее вероятной причиной лабораторного феномена гиперкортицизма у этих пациентов была декомпенсация углеводного обмена (имеется в виду отсутствие целевых значений гликированного гемоглобина без ацетонурии), было решено провести повторное исследование с проведением СТД 1 мг через 3 месяца на фоне компенсации углеводного обмена. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25. Результаты СТД 1 мг пациентов 3 и 8 подгрупп изначально и через 3 мес.

№ пациента	Кортизол плазмы после СТД 1 мг, нмоль/л (cut-off 50)	
	Первичное обследование	Через 3 месяца
8	209,48	17,6
9	73,97	нет данных
10	52,16	32,1
11	72,04	17,1
12	179,4	43,9
13	57,13	32,7
16	234	8,5
17	573	34,1

Из 8 больных одна пациентка выбыла из исследования по собственному желанию. У всех пациентов, продолживших исследование, имело место адекватное подавление кортизола плазмы после СТД 1 мг.

Несмотря на то, что подавление кортизола составило менее 50 нмоль/л после СТД на 1 мг, учитывая предыдущие данные о нарушенной циркадной секреции кортизола, повышенном уровне свободного кортизола в суточной моче, мы провели подтверждающие тесты, результаты которых оказались в норме у всех пациентов.

Таким образом, можно думать о том, что на момент первичного обследования имела место функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси. Поскольку диагноз СГ был исключён через 3 месяца, в дальнейшем наблюдении пациенты не нуждались.

5.4. Обсуждение результатов наблюдения пациентов с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ

Согласно результатам проспективного наблюдения, причиной изначально неоднозначных результатов диагностики клинически скрытого СГ у всех пациентов являлась функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси.

Исходя из того было рассчитано, что процент ложноположительных результатов СТД 1 мг для клинически скрытого СГ составил 9,04 % [95 %СІ 5,36 – 14,08], а процент ложноположительных результатов последовательной трёхэтапной диагностики клинически скрытого СГ – 5,85 % [95 %СІ 2,96 – 10,23]. Полученные значения в целом согласуются с результатами зарубежных исследований и, казалось бы, говорят в пользу того, что использованная методика диагностики клинически скрытого СГ приемлема.

Однако, принимая во внимание то, что уточнение диагноза клинически скрытого СГ стало возможно только после динамического наблюдения пациентов в течение от 3 до 12 месяцев, эффективность как методологии, так и методики диагностики требует дальнейшего уточнения.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТВЁРТОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Диагностические характеристики тестов, использованных для выявления клинически скрытого СГ

После окончательного установления диагноза всех пациентов, включённых в исследование, стало возможным проведение оценки диагностической значимости тестов, которые использовались для скрининга и подтверждения клинически скрытого СГ.

Для анализа использовались данные пациентов с подтверждённым клинически скрытым СГ и тех, у кого СГ не подтвердился, согласно результатам проспективного наблюдения. Иными словами это были те пациенты, у которых на момент первичной диагностики имела место функциональная гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, а также пациентки с образованиями надпочечников и автономной гиперсекрецией глюкокортикоидов.

В группу «А» вошли пациенты, у которых клинически скрытый СГ был исключен в результате проспективного наблюдения (подгруппы 3, 4 и 8, а именно пациенты под номером 5-13 и 16, 17).

В группу «В» вошли пациенты с подтвержденным гиперкортицизмом (подгруппы 5 и 9, а именно пациенты под номером 1- 4, 14 и 15).

Результаты первого и второго этапа диагностики клинически скрытого СГ представлены в таблице 26 .

Таблица 26. Результаты первого и второго этапа обследования пациентов группы А и В.

Группа	№ пациента	Кортизол плазмы после СТД 1 мг, нмоль/л (cut-off 50)	Кортизол плазмы в 24.00, нмоль/л (cut-off 207)	Коэффициент циркадного ритма секреции, % (cut-off 50)	Свободный кортизол в суточной моче, мкг/сут (< 180)
А	5	53,82	145,18	51	440,5
А	6	55,2	269,1	40	145
А	7	68,5	159,8	36	476
А	8	73,97	342,0	71	258,9
А	9	57,13	274,3	62	165,1
А	10	179,4	109,29	24	290,6
А	11	52,16	604,44	134	232,5
А	12	72,04	129,7	26	409
А	13	209,48	73,0	15	252,2
А	16	234	132,48	30	514
А	17	573	39,46	10	230,7
В	1	458,9	386,4	46	435
В	2	572	811,44	59	1046
В	3	579,6	521,64	61	768,3
В	4	71,21	93,84	9	213,1
В	14	615	615,48	95	192,1
В	15	425,04	419,52	95	165

Учитывая, что алгоритм диагностики клинически скрытого СГ на настоящий момент отсутствует, более того не известна диагностическая ценность ни одного метода, который потенциально может использоваться для выявления клинически скрытого СГ, поэтому нами была проведена оценка диагностических характеристик, как СТД 1 мг, в качестве скрин-теста, так и всех подтверждающих тестов, и также различных их комбинаций с целью определения оптимальной диагностической тактики.

Расчёт чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия положительного результата, отношения правдоподобия отрицательного результата, диагностического отношения шансов выполняли по стандартным формулам с помощью Clinical Decision Making Spreadsheet Calculator, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2012.

Для окончательной оценки диагностической эффективности тестов использовались следующие виды статистического анализа: логит-регрессия, ROC-анализ, бутстреп-метод с генерацией 1 млн. выборок методом Монте-Карло.

6.1.1. Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона

Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона использовался в качестве скрининг теста с пороговым значением 50 нмоль/л [Nieman LK., 2008].

На рисунке 6 изображено распределение значений кортизола плазмы после СТД 1 мг. Как видно на графике, уровень кортизола плазмы в группе А сосредоточен главным образом в пределах от 50-80 нмоль/л и частично 170-240 нмоль/л. Аналогичная тенденция распределения характерна и для группы В. Обращает внимание, что по одному значению из каждой группы находится в центре интервала другой группы.

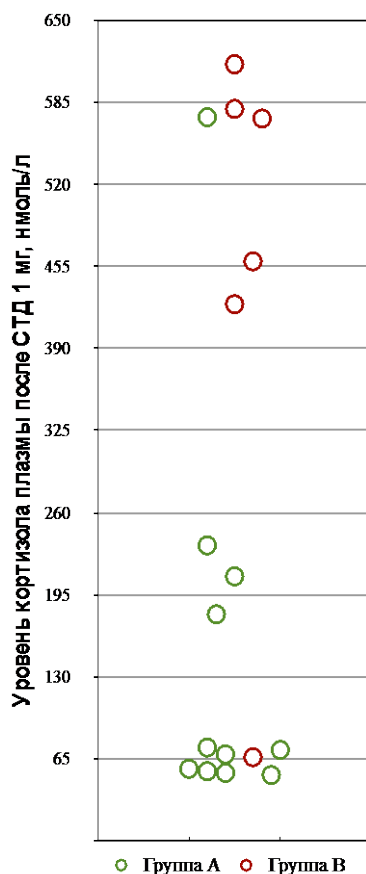


Рисунок 6. Значения кортизола после СТД 1 мг

Учитывая такое распределение значений, представляло интерес выяснить, может ли супрессивный тест с 1 мг дексаметазона использоваться и для уточнения диагноза клинически скрытого СГ.

Для этого было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «кортизол плазмы после СТД 1 мг» и построена ROC-кривая (рисунок 7).

Процент согласия составил 86,4 %, т.е. в 86,4 % случаев уравнение логит-регрессии правильно предсказывает из какой группы пациент. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,727 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

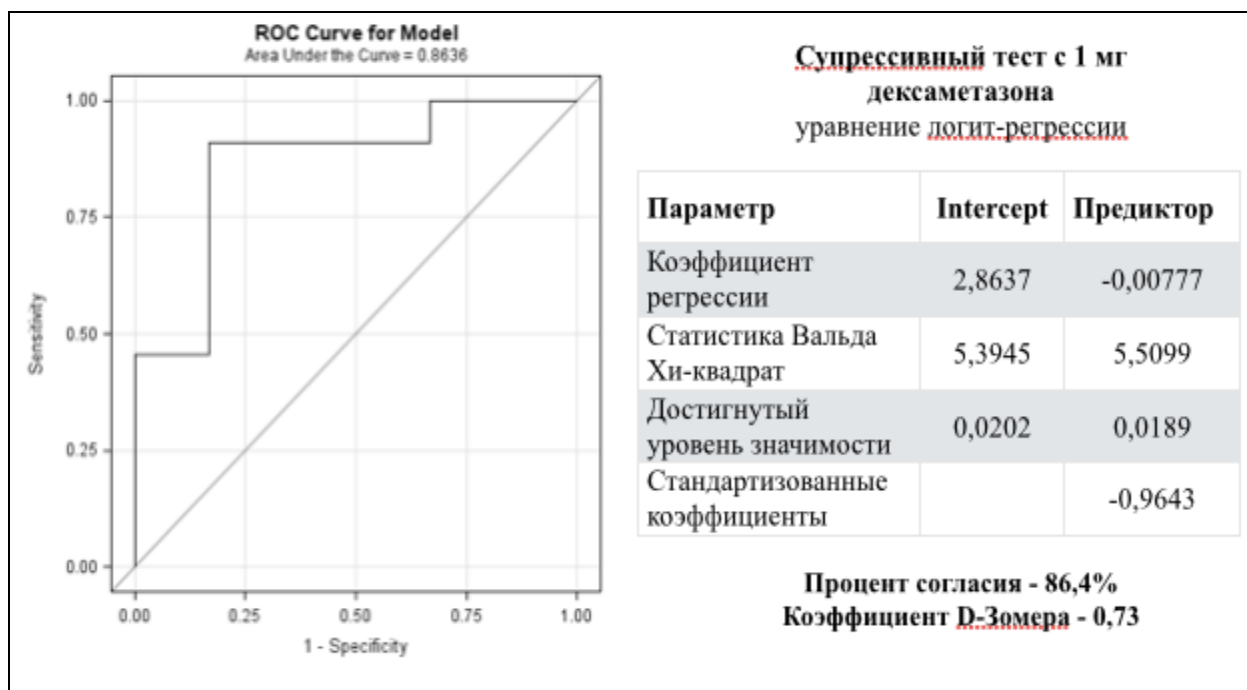


Рисунок 7. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор кортизол плазмы после СТД 1 мг

Кроме того, для подтверждения результатов, было произведено сравнение группы А и В по результату кортизола плазмы после СТД 1 мг. Согласно полученным уровням значимости медианного критерия ($p = 0,03$), критерия Краскела-Уолиса ($p = 0,05$) и критерия Ван дер Вардена ($p = 0,02$), результаты СТД 1 мг между двумя группами статистически значимо различались.

Таким образом, правомерно сделать заключение, что супрессивный тест с 1 мг дексаметазона потенциально может быть использован не только для скрининга, но и для уточнения диагноза клинически скрытого гиперкорти-

цизма, однако необходимо уточнение порогового значения кортизола после СТД 1 мг для клинически скрытого СГ.

6.1.2. Кортизол плазмы в 24.00

Определение кортизола плазмы в 24.00 использовалось для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ. Как известно, для диагностики классического синдрома гиперкортицизма пороговое значение кортизола плазмы в 24.00 в состоянии бодрствования составляет 207 нмоль/л (синяя линия на рисунке 8).

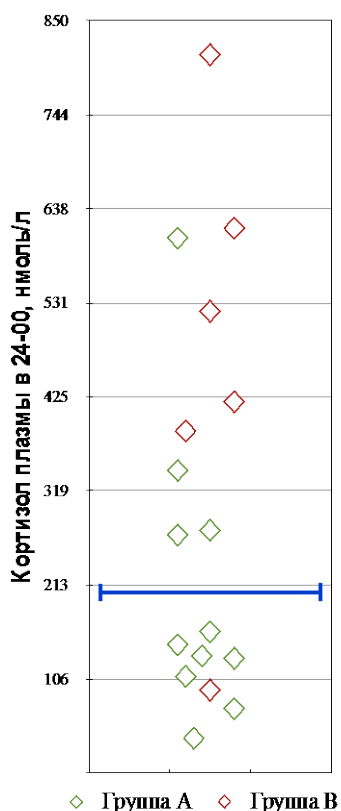


Рисунок 8. Значения кортизола плазмы в 24.00

На рисунке 8 изображено распределение значений кортизола плазмы в 24.00 в группе А и В. Как видно на графике, число истинно-положительных результатов составило 5, ложноотрицательных – 1, истинно-отрицательных – 7, ложноположительных – 4. Таким образом, получены следующие диагностические характеристики:

- чувствительность – 83,33 % [95 % CI 35,88 – 99,58 %];
- специфичность – 63,64 % [95 % CI 30,79 – 89,07 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 2,29;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,26;
- диагностическое отношение шансов – 8,75 [95 % CI 0,73 – 103,82].

На первый взгляд создается впечатление, что характеристики теста удовлетворительные. Однако, исходя из того, что 95 % доверительный интервал для диагностического отношения шансов содержит единицу, использование данного теста (определение кортизола плазмы в 24.00 с пороговым значением 207 нмоль/л) для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ не более полезно, чем простое подбрасывание монеты.

Возможно, что при изменении порогового значения кортизола плазмы в 24.00, диагностическая ценность данного теста для выявления клинически СГ повысится. С этой целью было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «кортизол плазмы в 24.00» и построена ROC-кривая (рисунок 9).

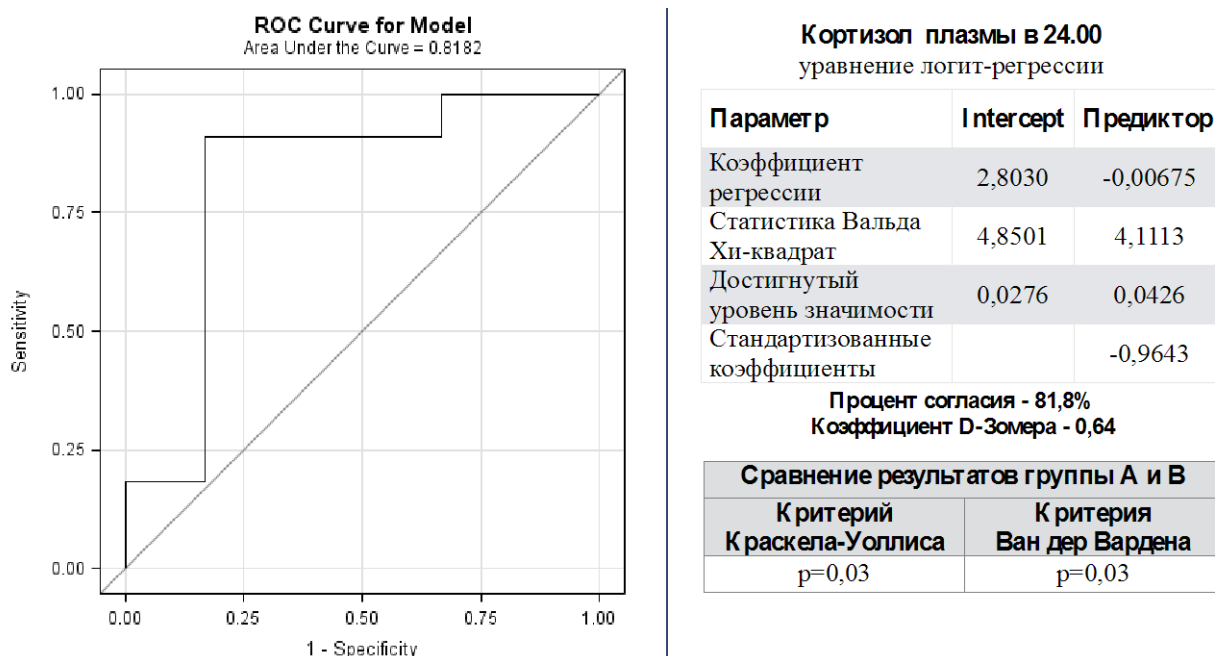


Рисунок 9. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор кортизол плазмы в 24.00

Процент согласия составил 81,8 %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,636 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Для подтверждения результатов, было произведено сравнение группы А и В по результату кортизола плазмы в 24.00. Согласно полученным уровням значимости медианного критерия ($p = 0,0318$), критерия Краскела-Уолиса ($p = 0,0348$) и критерия Ван дер Вардена ($p = 0,0360$), результаты кортизола плазмы в 24.00 двух групп статистически значимо различались.

Таким образом, определение кортизола плазмы в 24.00 обосновано для уточнения диагноза клинически скрытого СГ. Однако, уровень порогового значения для подтверждения диагноза должен быть уточнён, поскольку при использовании значения для классического гиперкортицизма, 207 нмоль/л, диагностические характеристики теста не удовлетворительны.

6.1.3. Коэффициент циркадного ритма секреции кортизола

Определение коэффициента циркадного ритма секреции кортизола также использовалось для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ с пороговым значением 50 % (синяя линия на рисунке 10) [R. Rossi, 2000].

Как видно на рисунке 10, число истинно-положительных результатов составило 4, ложноотрицательных – 2, истинно-отрицательных – 7, ложноположительных – 4.

Таким образом, диагностические характеристики теста следующие:

- чувствительность – 66,67 % [95 % CI 22,28 – 95,67 %];%
- специфичность – 63,64 % [95 % CI 30,79 – 89,07 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 1,83;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,52;
- диагностическое отношение шансов – 3,50 [95 % CI 0,43 – 28,45].

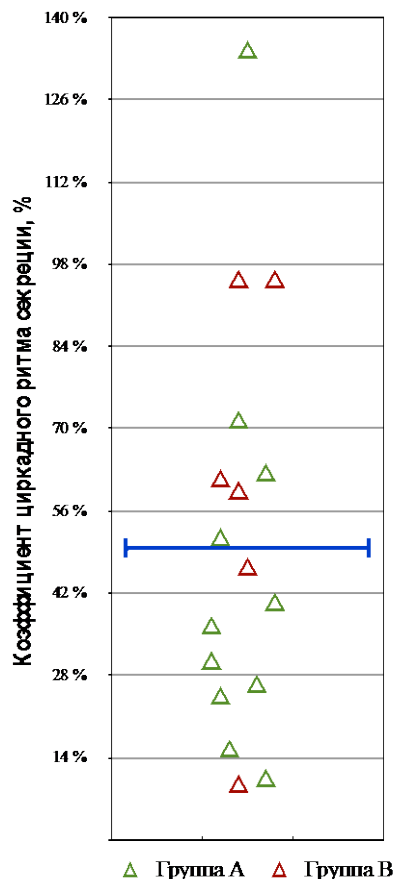


Рисунок 10. Значения коэффициента циркадного ритма секреции кортизола

Таким образом, использование расчёта коэффициента циркадного ритма секреции с пороговым значением 50 % для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ не эффективно.

Для уточнения диагностической эффективности коэффициента циркадного ритма секреции без определённого порогового значения, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «коэффициент циркадного ритма секреции кортизола» и построена ROC-кривая (рисунок 11).

Процент согласия составил 65,2 %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,303 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Для подтверждения результатов, было произведено сравнение группы А и В по результату коэффициента циркадного ритма секреции кортизола. Согласно полученным уровням значимости медианного критерия ($p = 0,2458$), критерия Краскела-Уолиса ($p = 0,3146$) и критерия Ван дер Вар-

дена ($p = 0,4496$), результаты коэффициента циркадного ритма секреции кортизола двух групп статистически значимо не различались.

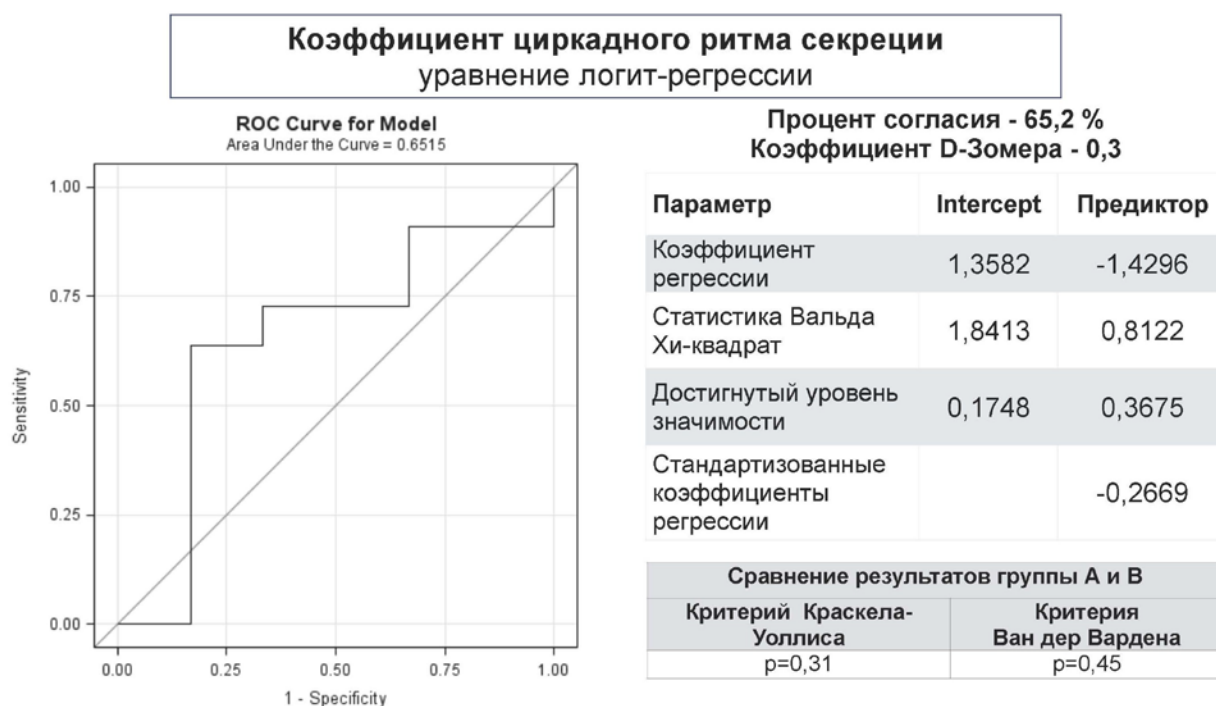


Рисунок 11. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор коэффициент циркадного ритма секреции кортизола

Таким образом, расчёт коэффициента циркадного ритма секреции кортизола не эффективен для уточнения диагноза клинически скрытого СГ.

6.1.4. Свободный кортизол в суточной моче

Определение свободного кортизола в суточной моче также использовалось для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ. В качестве порогового значения использовался верхний предел лабораторного референтного интервала (180мкг/сут – синяя линия на рисунке 12).

На рисунке 12 видно, что число истинно-положительных результатов составило 5, ложноотрицательных – 1, истинно-отрицательных – 2, ложноположительных – 9.

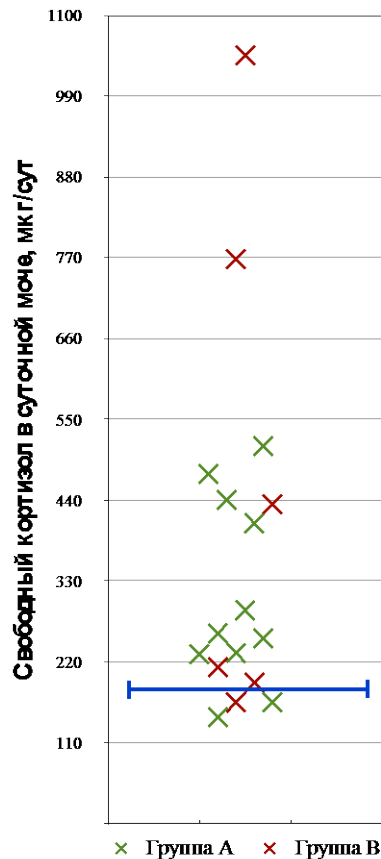


Рисунок 12. Значения свободного кортизола в суточной моче

Таким образом, диагностические характеристики теста следующие:

- чувствительность – 83,33 % [95 % CI 35,88 – 99,58 %];
- специфичность – 18,18 % [95 % CI 2,28 – 51,78 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 1,02;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,92;
- диагностическое отношение шансов – 1,11 [95 % CI 0,07 – 15,53].

Для уточнения диагностической эффективности свободного кортизола в суточной моче без определённого порогового значения, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «свободный кортизол в суточной моче» и построена ROC-кривая (рисунок 13).

Процент согласия составил 53 %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,061 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

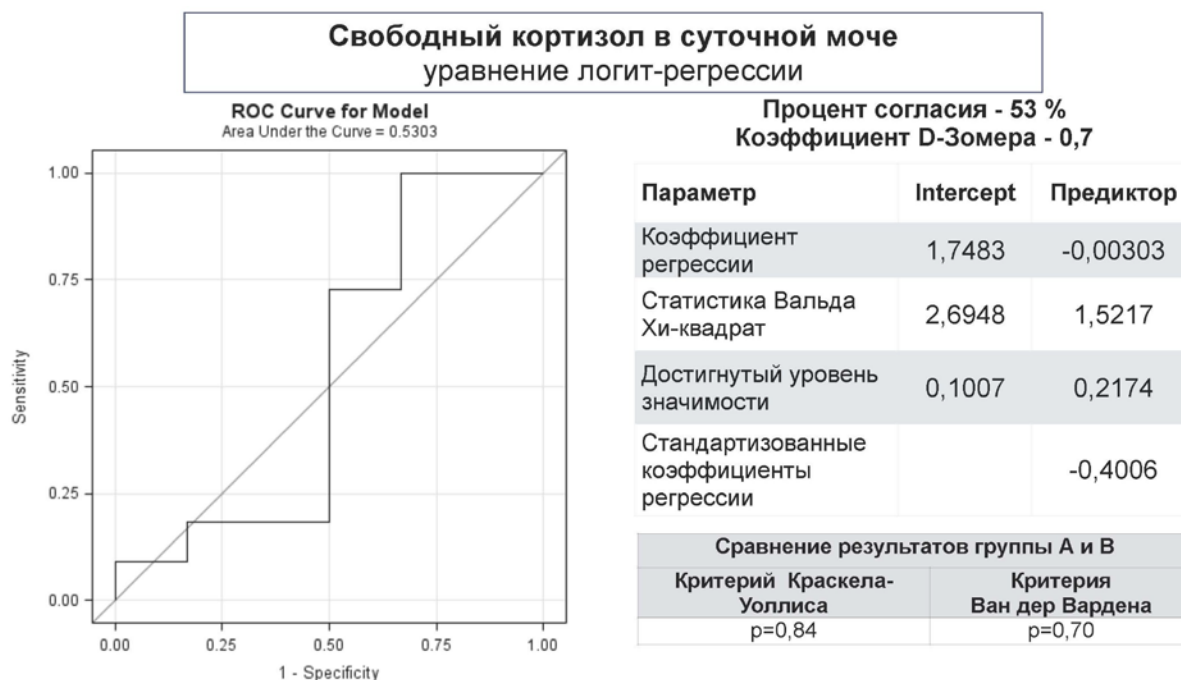


Рисунок 13. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор свободный кортизол в суточной моче

Для подтверждения результатов, было произведено сравнение группы А и В по результату свободного кортизола в суточной моче. Согласно полученным уровням значимости медианного критерия ($p = 0,8618$), критерия Краскела-Уоллиса ($p = 0,8407$) и критерия Ван дер Вардена ($p = 0,6990$), результаты свободного кортизола в суточной моче двух групп статистически значимо не различались.

Согласно полученным результатам, данный тест также не может быть использован для уточнения диагноза клинически скрытого СГ, даже в том случае, если использовать в качестве порогового значения так называемую клиническую норму уровня свободного кортизола в суточной моче для синдрома гиперкортицизма 300 мкг/сут [B.Swearingen, 2012].

Данный тест часто используется в клинической практике для диагностики гиперкортицизма. Если бы в нашем случае мы рассматривали положительный результат как подтверждение СГ, то у пациенток под номером 5, 7 с образованиями надпочечников без СГ имела бы место гипердиагностика, а у пациентки под номером 15 – гиподиагностика.

6.1.5. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола

На рисунке 14 представлены 2 графика. Левый график – это анализируемая комбинация тестов в группе А, без гиперкортицизма: ложноположительные результаты – две конечные точки линии располагаются на красном поле, истинно-отрицательные – одна точка на красном поле, одна на голубом поле либо две точки линии на голубом поле. Правый график – это анализируемая комбинация тестов в группе В, с гиперкортицизмом: истинно-положительные результаты – две конечные точки линии располагаются на красном поле, ложноотрицательные – одна точка на красном поле, одна на голубом поле.

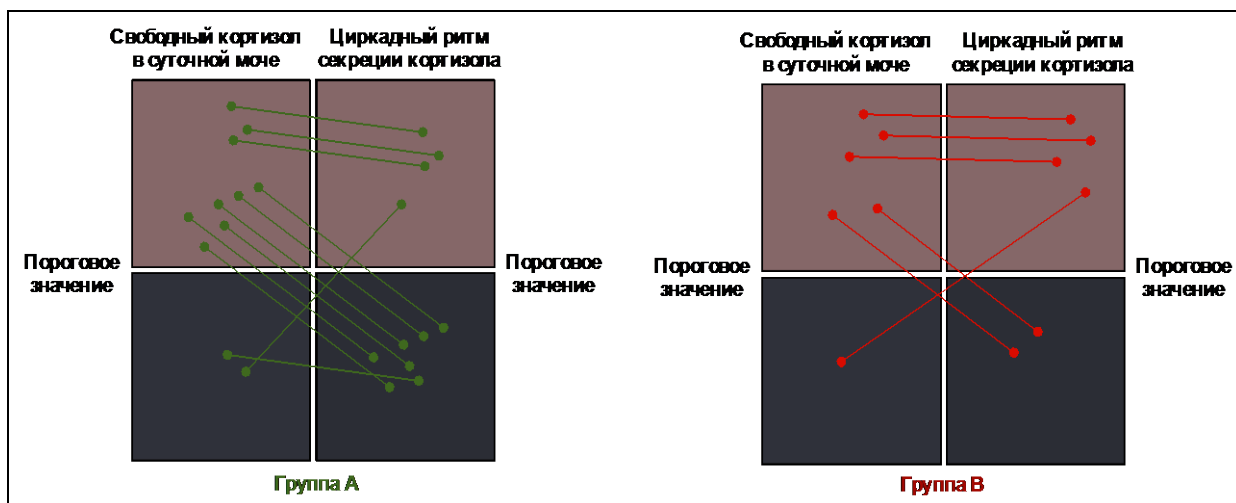


Рисунок 14. Результаты комбинации: свободный кортизол в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола

На рисунке 14 видно, что число истинно-положительных результатов составило 3, ложноотрицательных – 3, истинно-отрицательных – 8, ложноположительных – 3.

Исходя из этого, диагностические характеристики комбинации тестов следующие:

- чувствительность – 50,0 % [95 % CI 11,81 – 88,19 %];
- специфичность – 72,73 % [95 % CI 39,03 – 93,98 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 1,83;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,69;

– диагностическое отношение шансов – 2,67 [95 % CI 0,33 – 21,32].

Учитывая, что для подтверждения диагноза используемая диагностическая методика должна обладать большей специфичностью, чем чувствительностью, на первый взгляд создаётся впечатление, что комбинация свободного кортизола в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола (оба результата превышают известные пороговые значения) может быть использована для подтверждения диагноза клинически скрытого гиперкортицизма. Однако, возвращаясь к 95 % доверительному интервалу диагностического отношения шансов, включающего единицу, становится понятно, что наличие двух результатов выше порогового значения не подтверждает гиперкортицизм.

Для подтверждения результатов, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «комбинация значений кортизола плазмы в 24.00 + коэффициент циркадного ритма секреции кортизола, превышающих пороговые» и построена ROC-кривая (рисунок 15).

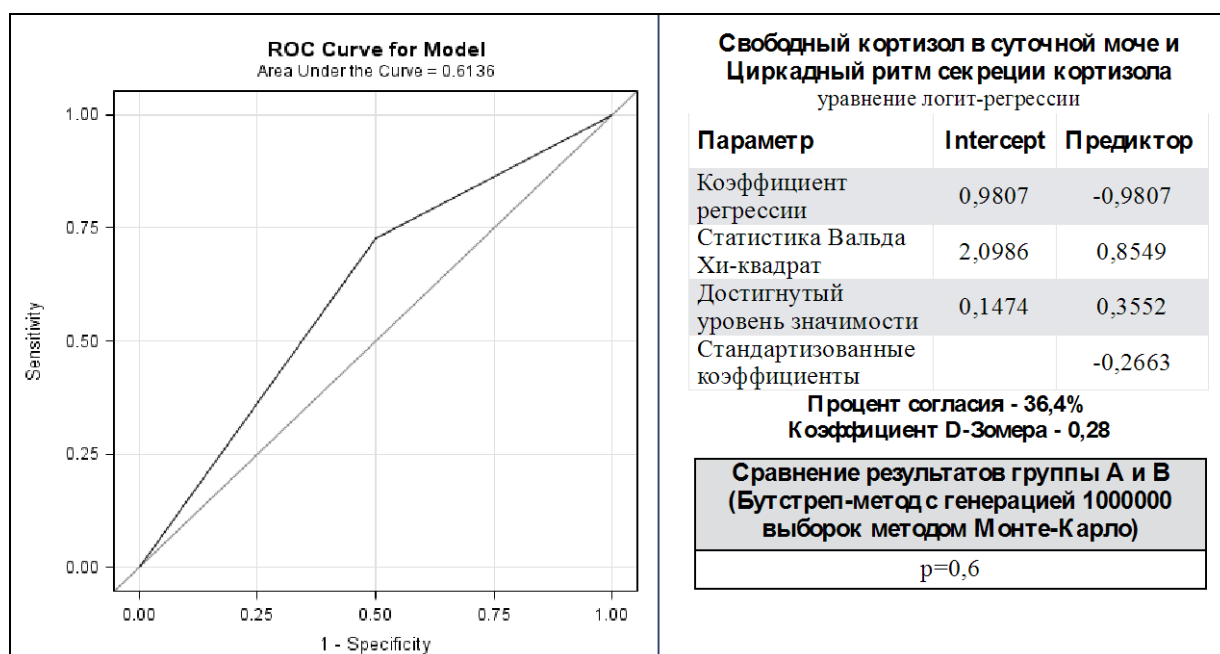


Рисунок 15. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор комбинация «свободный кортизол в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола».

Процент согласия составил 36,4, %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,227 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Результаты бутстреп-метода с генерацией 1 млн. выборок (уровень значимости с поправкой Монте-Карло: критерий Пирсона Хи-квадрат $p = 0,60$, критерий Мантеля-Ханзеля $p = 0,60$, критерий Фишера $p = 0,6$) подтвердили нулевую статистическую гипотезу об отсутствии взаимосвязи между принадлежностью к группе А/В и комбинацией «свободный кортизол в суточной моче и циркадный ритм секреции кортизола», когда оба значения превышают известные пороговые.

Таким образом, наличие двух положительных результатов теста свободного кортизола в суточной моче и коэффициента циркадного ритма секреции кортизола не позволяет подтвердить диагноз клинически скрытого гиперкортицизма.

6.1.6. Комбинация: кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола

Анализ результатов на рисунке 16 аналогичен предыдущему.

Число истинно-положительных результатов составило 4, ложноотрицательных – 2, истинно-отрицательных – 8, ложноположительных – 3.

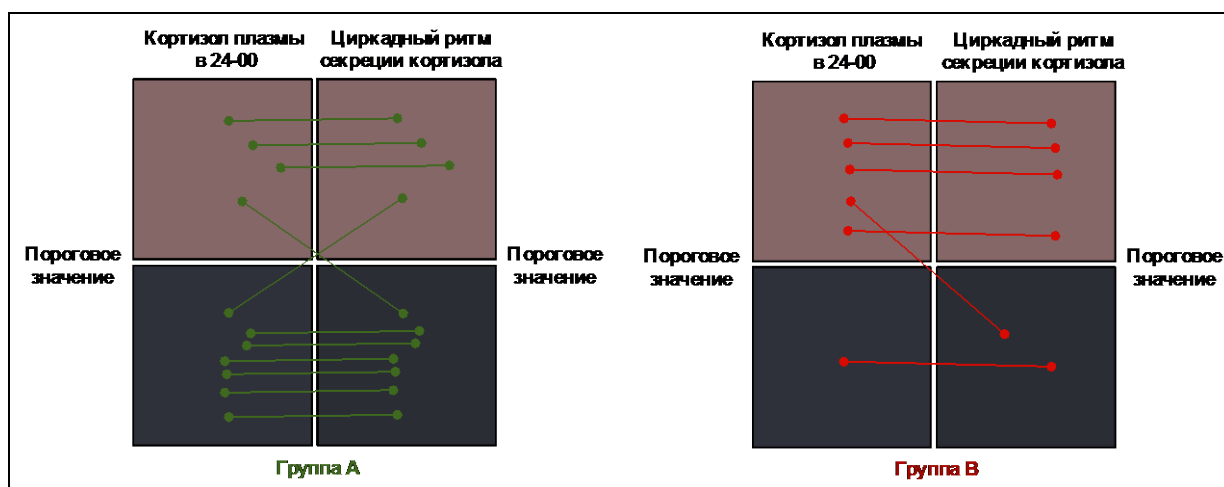


Рисунок 16. Результаты комбинации: циркадный ритм секреции кортизола и кортизол плазмы в 24.00

Итого, диагностические характеристики комбинации тестов следующие:

- чувствительность – 66,67 % [95 % CI 22,28 – 95,67 %];
- специфичность – 72,73 % [95 % CI 39,03 – 93,98 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 2,44;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,46;
- диагностическое отношение шансов – 5,33 [95 % CI 0,62 – 25,99].

Для подтверждения результатов, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «комбинация значений кортизола плазмы в 24.00 и циркадного ритма секреции кортизола, превышающих пороговые» и построена ROC-кривая (рисунок 17).

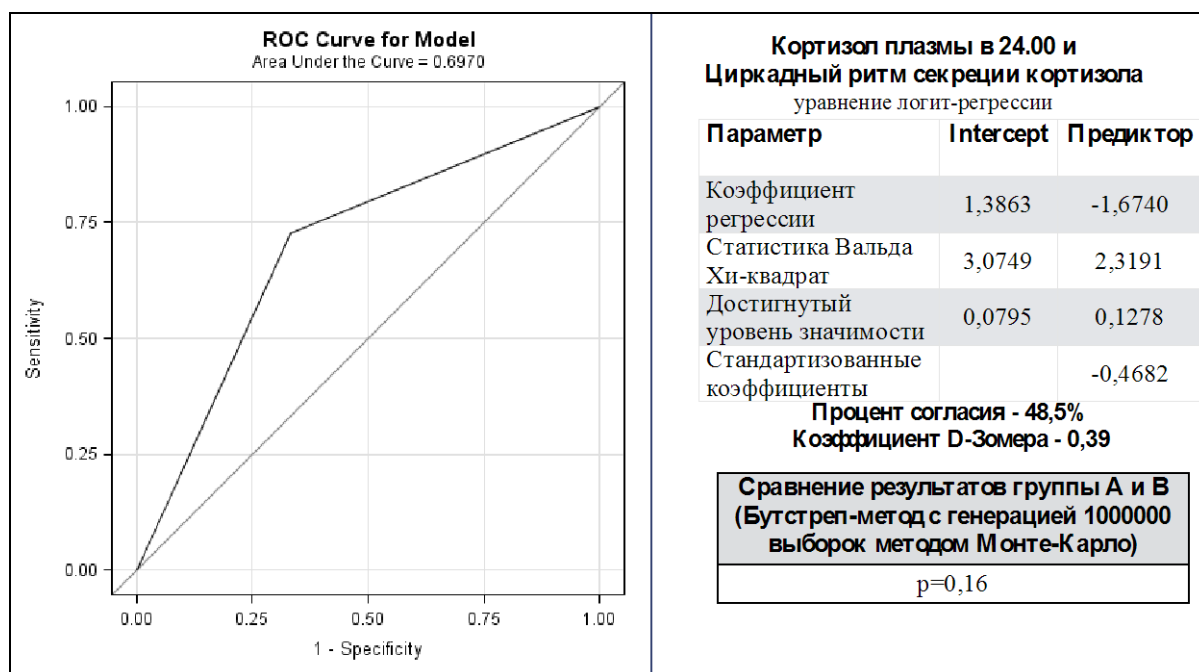


Рисунок 17. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор комбинация «циркадный ритм секреции кортизола и кортизол плазмы в 24.00»

Процент согласия составил 48,5 %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,394 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Результаты бутстреп-метода с генерацией 1 млн. выборок (уровень значимости с поправкой Монте-Карло: критерий Пирсона Хи-квадрат $p = 0,16$, критерий Мантеля-Ханзеля $p = 0,16$, критерий Фишера $p = 0,16$) подтвердили нулевую статистическую гипотезу об отсутствии взаимосвязи

между принадлежностью к группе А/В и комбинацией «кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола», когда оба значения превышают известные пороговые.

Таким образом, комбинация из результатов кортизола плазмы в 24.00 и циркадного ритма секреции кортизола, превышающих известные пороговые значения, также не может быть использована для подтверждения диагноза клинически скрытого гиперкортицизма.

6.1.7. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче и кортизол плазмы в 24.00

На рисунке 18 видно, что число истинно-положительных результатов составило 4, ложноотрицательных – 2, истинно-отрицательных – 9, ложноположительных – 2.

Исходя из этого, диагностические характеристики комбинации тестов следующие:

- чувствительность – 66,67 % [95 % CI 22,28 – 95,67 %];
- специфичность – 81,82 % [95 % CI 48,22 – 97,72 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 3,67;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,4;
- диагностическое отношение шансов – 9,00 [95 % CI 0,91 – 88,58].

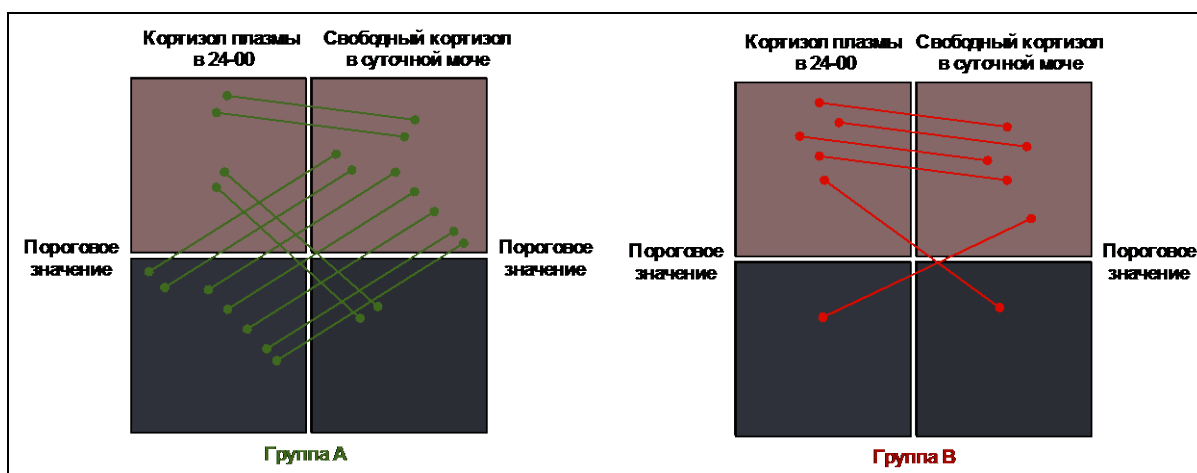


Рисунок 18. Результаты комбинации: кортизол плазмы в 24.00 и свободный кортизол в суточной моче

Из всех комбинаций, совместное определение свободного кортизола в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00 даёт минимальное количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Тем не менее, возвращаясь к доверительному интервалу диагностического отношения шансов, включающего единицу, становится понятно, что наличие двух результатов данных тестов выше порогового значения не подтверждают гиперкортицизм.

Для уточнения результатов, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «комбинация значений свободного кортизол в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00, превышающих пороговые» и построена ROC-кривая (рисунок 19).

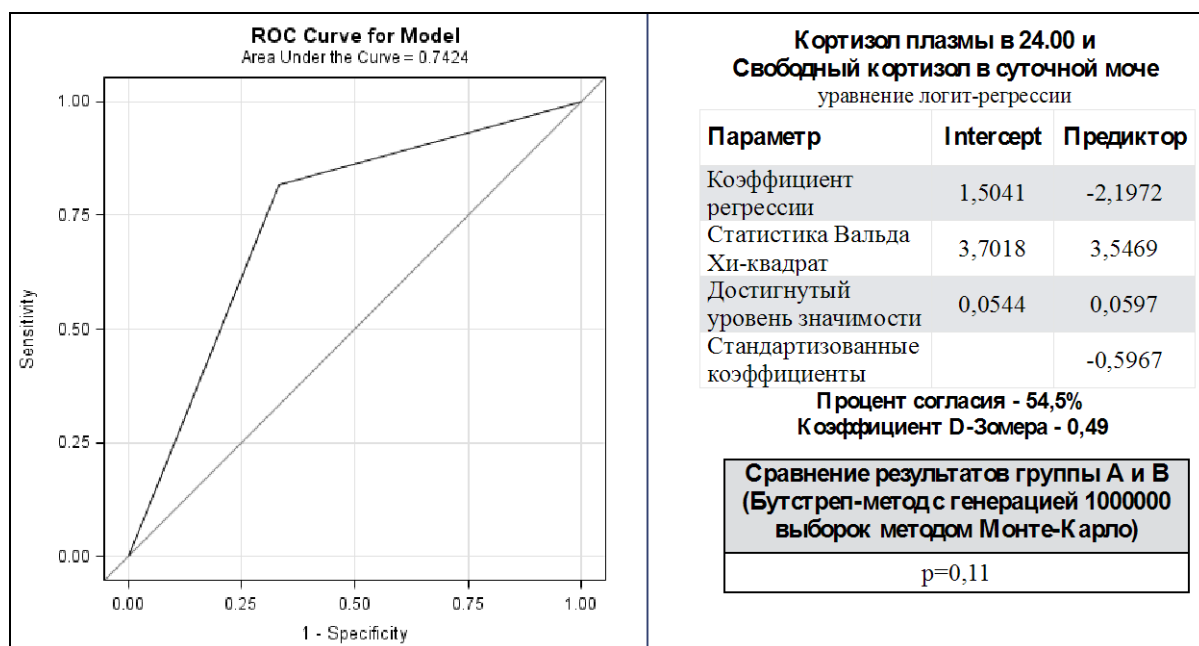


Рисунок 19. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор комбинация «кортизол плазмы в 24.00 и свободный кортизол в суточной моче»

Процент согласия составил 54,5, %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,485 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Результаты бутстреп-метода с генерацией 1 млн. выборки (уровень значимости с поправкой Монте-Карло: критерий Пирсона Хи-квадрат $p = 0,11$, критерий Мантеля-Ханзеля $p = 0,11$, критерий Фишера $p = 0,11$) подтвердили нулевую статистическую гипотезу об отсутствии взаимосвязи

между принадлежностью к группе А/В и комбинацией «кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола», когда оба значения превышают известные пороговые.

Результаты более углублённого статистического анализа доказали, что наличие двух результатов данных тестов выше порогового значения не подтверждают гиперкортицизм.

6.1.8. Комбинация: свободный кортизол в суточной моче, кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола

На рисунке 20 видно, что число истинно-положительных результатов составило 3, ложноотрицательных – 3, истинно-отрицательных – 9, ложноположительных – 2.

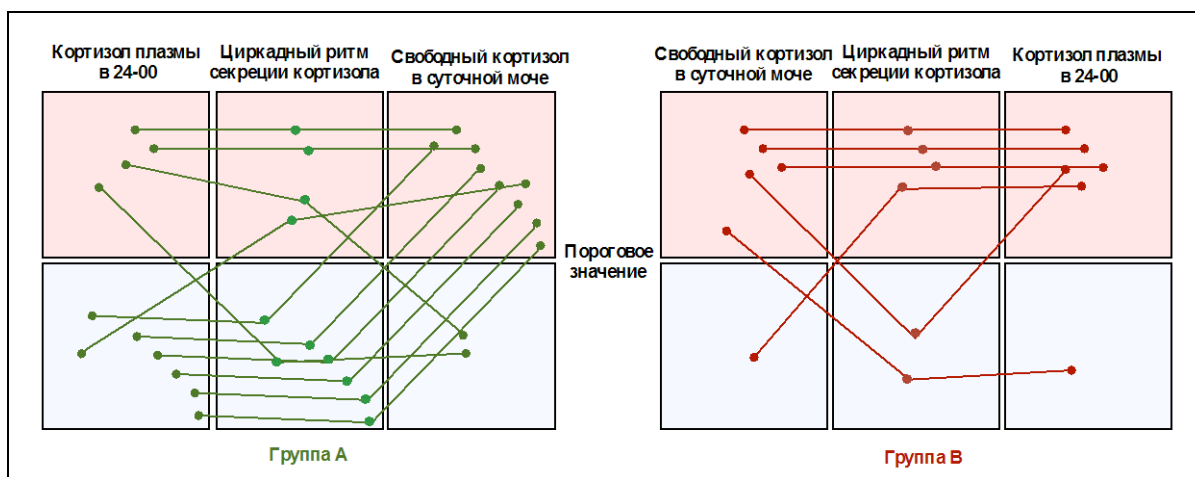


Рисунок 20. Результаты комбинации трёх тестов

Таким образом, диагностические характеристики комбинации теста следующие:

- чувствительность – 50,00 % [95 % CI 11,81 – 88,19 %];
- специфичность – 81,82 % [95 % CI 48,22 – 97,72 %];
- отношение правдоподобия положительного результата – 2,75;
- отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,61;
- диагностическое отношение шансов – 4,50 [95 % CI 0,49 – 41,25].

Как и прежние комбинации, сочетание результатов свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00, коэффициента циркадного

ритма секреции, превышающих известные пороговые значения, не может быть использовано для подтверждения диагноза клинически скрытого гиперкортицизма.

Для уточнения результатов, было рассчитано уравнение логит-регрессии с предиктором «комбинация свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00, коэффициента циркадного ритма секреции» и построена ROC-кривая (рисунок 21).

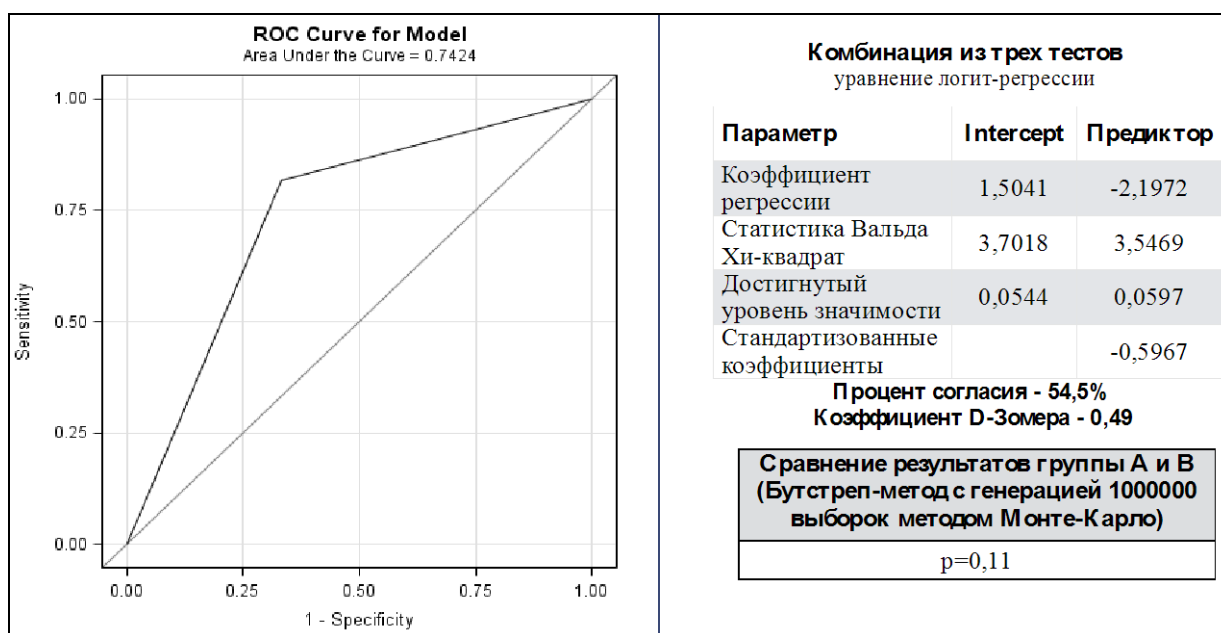


Рисунок 21. Уравнение логит-регрессии и ROC-кривая, предиктор комбинация трёх тестов

Процент согласия составил 54,5, %. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,485 (0 – полное несовпадение, 1 – полное совпадение).

Результаты бутстреп-метода с генерацией 1 млн. выборки (уровень значимости с поправкой Монте-Карло: критерий Пирсона Хи-квадрат $p = 0,11$, критерий Мантеля-Ханзеля $p = 0,16$, критерий Фишера $p = 0,11$) подтвердили нулевую статистическую гипотезу об отсутствии взаимосвязи между принадлежностью к группе А/В и комбинацией «кортизол плазмы в 24.00 и циркадный ритм секреции кортизола», когда оба значения превышают известные пороговые.

Таким образом, результаты статистического анализа доказали, что наличие трёх результатов данных тестов выше установленного для манифестного СГ порогового значения не подтверждают клинически скрытый СГ.

6.2. Обсуждение полученных результатов

Как известно, диагностика манифестного синдрома гиперкортицизма принципиально включает 3 этапа. Первый этап – это скрининг гиперкортицизма с использованием супрессивного теста с 1 мг дексаметазона, либо определение концентрации свободного кортизола в суточной моче (дважды), либо определение кортизола слюны в 23.00 (дважды). Второй этап – это подтверждение синдрома гиперкортицизма с использованием одного из двух других тестов. И третий этап – это верификация формы гиперкортицизма посредством определения концентрации АКТГ и его топическая диагностика [L.K. Nieman, 2008].

Для уточнения диагноза клинически скрытого СГ мы использовали такой же методологический подход: первый этап – скрининг СГ, второй – подтверждение СГ, третий – определение формы СГ и топическая диагностика. Учитывая результаты предыдущих мировых исследований, изучавших распространённость клинически скрытого СГ, в качестве скрининга нами был выбран СТД 1 мг с пороговым значением 50 нмоль/л. Учитывая, что на сегодняшний день неизвестно, какой тест и с каким пороговым значением результата предпочтителен для подтверждения клинически скрытого СГ, нами было принято решение использовать комбинацию тестов из свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00 и коэффициента циркадного ритма секреции. Мы намеренно не использовали определение кортизола в слюне в 23.00, потому как на момент проведения исследования метод был не стандартизован и результаты прошлых исследований продемонстрировали его низкую диагностическую ценность [B. Masserini, 2009; M.L. Nunes, 2009].

Однако, принимая во внимание, что наиболее ранним нарушением является отсутствие ритма секреции кортизола, нами были использованы 2 показателя для его оценки. Третий этап обследования был идентичен клиническим рекомендациям по диагностике классического СГ.

Результаты нашего исследования показали следующее (рисунок 22):

1) СТД 1 мг может использоваться не только в качестве скрининг-теста, но и в качестве подтверждающего теста, поскольку позволяет разделять пациентов по факту наличия клинически скрытого СГ. Однако, вопрос о пороговом значении кортизола после теста остаётся открытым, необходимо проведение крупномасштабных исследования для его уточнения.

2) Ни один из использованных тестов второго этапа обследования с пороговым значением для клинически явного СГ в отдельности не обладает необходимыми диагностическими характеристиками для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ.

3) Определение кортизола плазмы в 24.00 обосновано для уточнения диагноза клинически скрытого СГ. Однако, вопрос порогового значения для подтверждения диагноза остаётся открытым, требуется проведение крупномасштабных исследования для его уточнения.

4) Из всех 4-х использованных комбинаций, совместное определение свободного кортизола в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00 даёт минимальное количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов, если считать, что положительный результат – это оба значения, превышающие пороговый уровень для манифестного СГ.

5) Ни одна комбинация из использованных тестов второго этапа с пороговым значением для манифестного СГ не обладает необходимыми диагностическими характеристиками для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ.

6) Постановка диагноза клинически скрытого СГ возможна только с использованием тестов всех трёх этапов диагностики, включая топическую.

7) Исключение диагноза клинически скрытого СГ возможно только при проспективном наблюдении пациента, а именно повторном проведении скринингового теста через 3 – 12 мес.

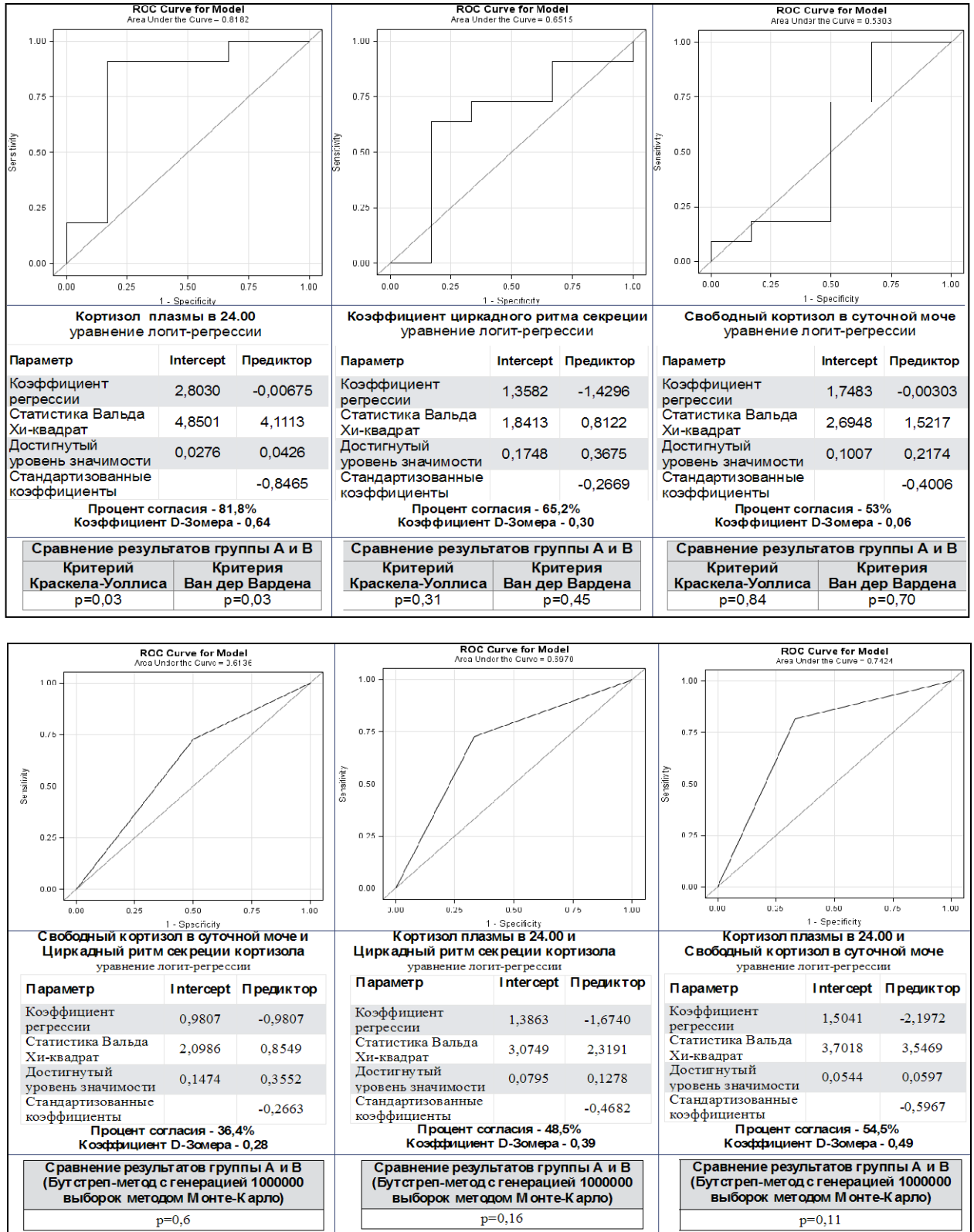


Рисунок 22. Все результаты четвёртой фазы исследования

Исходя из вышеизложенного, методика диагностики манифестного СГ с использованием одного теста для подтверждения гиперкортицизма является недостаточной и не может быть использована у пациентов с подозрением на клинически скрытый СГ.

Во-вторых, пороговые значения свободного кортизола в суточной моче, кортизола плазмы в 24.00, коэффициента циркадного ритма секреции кортизола, используемые для диагностики манифестного СГ, не обладают необходимым диагностическими характеристиками для подтверждения диагноза клинически скрытого СГ.

Принимая во внимание относительно высокую распространённость клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или ожирением, вопрос его диагностики является крайне важным. Однако, учитывая отсутствие тестов с необходимыми диагностическими характеристиками для верификации диагноза, рекомендовать скрининг данного состояния в общей клинической практике не целесообразно. В нынешней ситуации выполнение скрининга приведёт к большому проценту ложноположительных результатов, с одной стороны. С другой стороны, на наш взгляд, необходимым является проведение исследований, направленных на получение пороговых значений изучаемых параметров для клинически скрытого СГ и выявления тестов или их комбинаций для диагностики клинически скрытого СГ.

6.3. Рекомендуемая методика диагностики клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или повышенной массой тела

Пока не будут получены новые данные по пороговым значениям изучаемых показателей, характерных для клинически скрытого СГ, и разработан чёткий алгоритм диагностики, на наш взгляд, при возникновении подозрения на наличие клинически скрытого СГ, диагностическая тактика должна быть следующей.

1) Исключение состояний, провоцирующих функциональную гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси: гипогликемия, острое заболевание, нарушение цикла день/ночь, а также ятрогении.

2) Использование в качестве скринингового теста – СТД 1 мг. В случае если уровень кортизола плазмы менее 50 нмоль/л, дальнейшее обследование не показано.

3) Для промежуточного этапа подтверждения СГ – определение свободного кортизола в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00. В случае, если оба теста ниже пороговых значений, дальнейшее обследование не показано.

4) Для подтверждения диагноза синдром гиперкортицизма необходимо определение АКТГ и проведение супрессивного теста с 8 мг дексаметазона. В случае, если уровень АКТГ подавлен, либо уровень АКТГ в «серой зоне» (5-20 пг/мл), и кортизол плазмы после СТД 8 мг менее 50 %; либо АКТГ повышен и кортизол плазмы после СТД 8 мг более 50 %, диагноз гиперкортицизма подтверждён и необходима топическая диагностика с проведением визуализирующих методов исследования.

5) При получении уровня АКТГ в пределах референтных значений, а подавление кортизола плазмы после СТД 8 мг более 80 %, но более 27,6 нмоль/л (1 мкг/дл), либо других дискордантных результатов, проведение методов визуализации не показано. Необходимо повторное проведение скрин-теста, СТД 1 мг, через 3 – 6 месяцев. Если результат кортизола плазмы после СТД 1 мг менее 50 нмоль/л, дальнейшее обследование не показано и подозрение на наличие клинически скрытого СГ должно быть снято. Если уровень кортизола превышает пороговое значение, то повторное поэтапное обследование по предложенной методике.

На наш взгляд, описанная диагностическая тактика на настоящий момент является оптимальной и позволяет свести к минимуму как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты исследований.

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1. Возможные методы оптимизации скрининга клинически скрытого синдрома гиперкортицизма: пример математической модели оценки риска наличия

Задача пятой фазы исследования состояла в выявлении потенциальных возможностей оптимизации скрининга клинически скрытого СГ в популяции пациентов с СД 2 типа и/или ожирением.

Для реализации поставленной задачи был использован такой метод статистического анализа, как логистическая регрессия. Выбор именно этого метода обусловлен тем, что он позволяет оценивать параметры уравнения регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности принадлежности конкретного объекта к тому или иному состоянию. В нашем случае речь шла о создании уравнения, с помощью которого возможно было определить вероятность наличия у пациента клинически скрытого СГ.

Для построения логистических уравнений были использованы различные комбинации всех девяти подгрупп пациентов. Однако, оптимальным оказалось объединение 5 и 9 подгрупп (6 пациентов с клинически скрытым СГ) и сравнение с подгруппой 6 (54 пациента с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом, у которых СГ был исключён на первом этапе обследования). В качестве потенциальных предикторов были выбраны возраст, ИМТ, ОТ, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ГП натошак, САД, ДАД, наличие гипертензии.

Пошаговый порядок исключения отобранных предикторов с указанием процента верного предсказания на каждом шаге отражен в таблице 27 и на рисунке 23, по которым можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов.

Таблица 27. Результаты пошагового исключения предикторов

Шаг	Предиктор, исключаемый из уравнения	Статистика Вальда Хи-квадрат	Процент верного предсказания	Достигнутый уровень значимости
1	ИМТ	0,0043	100	0,9475
2	Возраст	0,0081	100	0,9285
3	ТГ	0,0169	100	0,8967
4	ДАД	0,0438	100	0,8342
5	Наличие гипертензии	0,0009	100	0,9757
6	САД	0,2293	100	0,6321
7	ХС-ЛПНП	1.9602	98	0,1615

В итоге осталось 3 предиктора, которые вошли в уравнение регрессии, представленное в таблице 28.

Таблица 28. Уравнение регрессии

Параметр	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда Хи-квадрат	Достигнутый уровень значимости	Стандартизованные коэффициенты регрессии
Intercept	71,7558	3,2834	0,0700	
ОТ	-0,2528	0,1625	2,4204	-1,8822
ОХС	-2,7442	2,5655	0,1092	-1,8246
ГП натошак	-3,3753	4,4091	0,0357	-1,9668

Как видно из значений в последнем столбце, все 3 параметра примерно равны. Из чего следует примерное равенство интенсивности влияния этих предикторов на различие групп сравнения. Стоит напомнить, что два показателя (ОТ, ГП натошак), обладали дискриминантной функцией, согласно дискриминантному анализу.

ROC-кривая для рассчитанного уравнения на рисунке 23, значение AUC 0,99, согласно условной шкале качества прогноза в зависимости от AUC, соответствует «отличному».

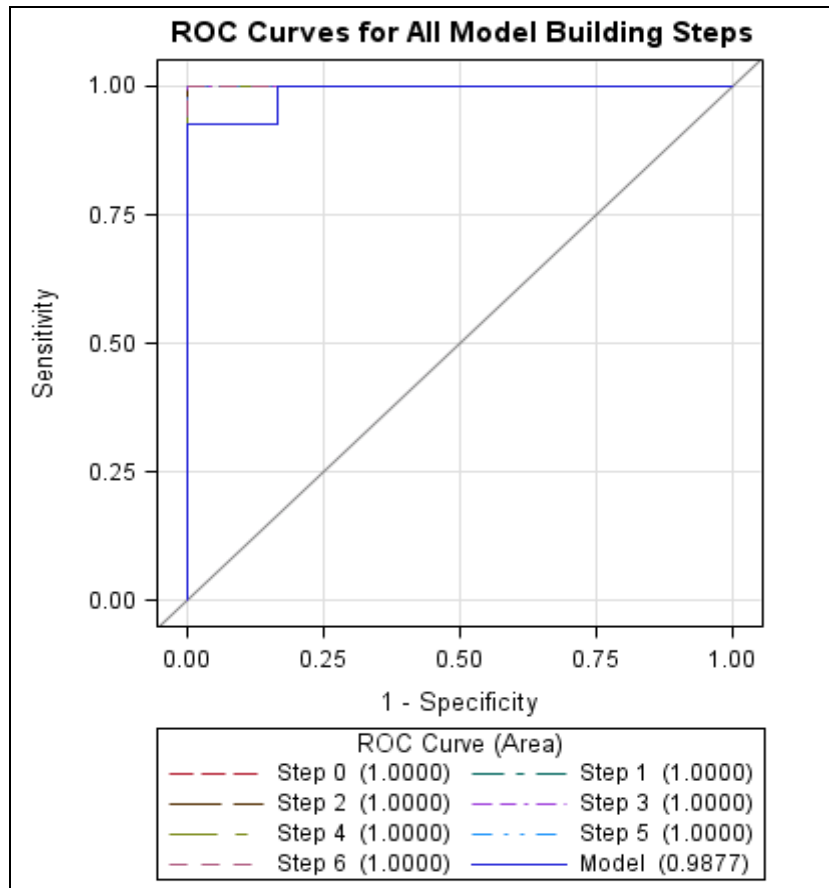


Рисунок 23. ROC-кривая для рассчитанного уравнения логит-регрессии

Процент согласия составил 98,8 %, т.е. 98,8 % случаев уравнение логит-регрессии правильно предсказывает из какой группы пациент. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера составила 0,975 (0 – полное несовпадение, до 1 – полное совпадение).

Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера-Лемешова даёт уровень значимости равный 1,000, т.е. имеет место адекватная модель.

Переклассификация наблюдений 5 и 9 подгрупп посредством использования разработанного уравнения логит-регрессии показала следующее (таблица 29).

Таблица 29. Переклассификация наблюдений 5 и 9 подгрупп

Подгруппа пациента	Вероятность отнесения в подгруппу без гиперкортицизма (%)	Вероятность отнесения в подгруппу гиперкортицизма (%)
5	0	100
5	9	91
5	17	83
5	4	96
9	93	7
9	5	95

Как видно, рассчитанное уравнение логит-регрессии даёт следующие результаты: лишь один пациент имеет очень малую вероятность относиться в группу без гиперкортицизма, тогда как остальные 5 пациентов с высокой вероятностью отнесены в свою группу.

Переклассификация наблюдений 6 подгруппы посредством использования разработанного уравнения логит-регрессии показала следующее:

- 50 пациентов имели вероятность менее 7 % отнесения к группе гиперкортицизма;
- 4 пациента имели вероятность не более 38 % отнесения к группе гиперкортицизма.

Учитывая, что для скрининговой модели приоритетнее меньшее количество ложноотрицательных результатов, чем ложноположительных, пороговым значением, вероятно, должно быть 7 %.

Её использование не требует какого-либо специфического статистического софта. Как видно на рисунке 24, необходимо внести значения трёх показателей и в последней колонке будет автоматически произведён расчёт вероятности наличия клинически скрытого СГ в программе EXCEL.

№ пациента	Окружность талии, см	Общий холестерин, ммоль/л	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Вероятность гиперкортицизма
1	96	6,3	4,2	0%
2	129	6,2	4,8	0%
3	117	5,9	4,8	0%
4	102	8,4	5,8	3%
5	102	6,1	5,3	0%
6	136	5,7	5,8	10%
7	99	6,4	5,1	0%
8	120	7,6	5	2%
9	95	5,35	5,4	0%
10	95	6,8	5,5	0%

Рисунок 24. Пример использования разработанной модели в программе EXCEL

На настоящий момент, разработанная модель проходит клиническую апробацию. На рисунке представлены результаты пример её использования у 10 пациентов. Всем выполнен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, результат которого не превышал порогового значения 50 нмоль/л.

7.2. Обсуждение полученных результатов

Абсолютная необходимость оптимизации скрининга обусловлена следующим.

Как известно, показанием к проведению скрининга СГ является наличие таких специфических признаков, как характерные фиолетовые стрии более 1 см в ширину, слабость проксимальных мышц конечностей, нетравматичное образование кровоподтеков, плетора лица. В случае же с клинически скрытым СГ показания к скринингу будет определять клиницист, основыва-

ясь исключительно на своём клиническом опыте и мышлении. Это, в свою очередь, придаст процедуре скрининге крайне субъективный характер.

Во-вторых, даже если рассматривать наличие СД 2 типа и/или ожирения, как симптомы клинически скрытого СГ, то скрининг такой многомиллионной популяции не только экономически не выгоден, но и может повысить частоту ятрогении.

Таким образом, поиск потенциальных возможностей оптимизации скрининга гиперкортицизма без специфических клинических симптомов и признаков является крайне актуальной задачей.

На наш взгляд, одним из оптимальных решений в оптимизации скрининга является разработка подобного рода моделей, которые уже себя зарекомендовали в других областях медицины. Большими преимуществами подобного рода моделей являются, во-первых, объективизация отбора пациентов, во-вторых, стандартизация методики отбора пациентов возможность и, в третьих, отсутствие необходимости в дополнительных финансовых затратах для их использования.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность клинически скрытого СГ в группе пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела составила 3,13 % [95 %СІ 0,86 – 7,81 %]. Распространенность клинически скрытого СГ в группе пациентов с повышенной массой тела и нормальным углеводным обменом составила 3,33 % [95 %СІ 0,41 – 11,53 %].

2. Пациенты с СД 2 типа, повышенной массой тела и клинически скрытым СГ не имеют статистически значимых различий по изучаемым клинико-лабораторным показателям по сравнению с пациентами без гиперкортицизма: стаж диабета ($p = 0,38$), возрастной дебют диабета ($p = 0,33$), ИМТ ($p = 0,16$), ОТ ($p = 0,91$), ОХС ($p = 0,36$), ТГ ($p = 0,38$), ХС-ЛПНП ($p = 0,35$), HbA1c ($p = 0,85$), концентрация глюкозы плазмы натощак ($p = 0,95$), значения САД ($p = 0,60$) и ДАД ($p = 0,54$).

3. Пациенты с повышенной массой тела, нормальным углеводным обменом и клинически скрытым гиперкортицизмом имеют статистически значимо более высокие значения ИМТ ($p = 0,049$), ОТ ($p = 0,02$), САД ($p = 0,003$), ДАД ($p = 0,004$) в сравнении с пациентами с повышенной массой тела без клинически скрытого СГ.

4. Клинически скрытый СГ ухудшает течение СД 2 типа, артериальной гипертензии и способствует прогрессированию диспластического ожирения.

5. Проспективное наблюдение за пациентами с неоднозначными результатами диагностики клинически скрытого СГ позволяет в течение 3 – 12 месяцев уточнить диагноз.

6. Ни один из тестов, а также их комбинации, с установленными пороговым значением для диагностики манифестного СГ не обладает достаточной чувствительностью, специфичностью, а также диагностическим отношением шансов для выявления клинически скрытого СГ.

7. Создание математической модели предсказания наличия клинически скрытого СГ поможет оптимизировать диагностику данного состояния.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пока не будут получены новые данные по пороговым значениям изучаемых показателей для клинически скрытого СГ и разработан чёткий алгоритм диагностики, на наш взгляд, при возникновении подозрения на наличие клинически скрытого СГ, диагностическая тактика должна быть следующей:

1. Исключение состояний, провоцирующих функциональную гиперактивность гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси: гипогликемия, острое заболевание, нарушение цикла день/ночь, а также ятрогении.

2. Использование в качестве скринингового теста – СТД 1 мг. В случае если уровень кортизола плазмы менее 50 нмоль/л, дальнейшее обследование не показано.

3. Для промежуточного этапа подтверждения СГ – определение свободного кортизола в суточной моче и кортизола плазмы в 24.00. В случае, если оба теста ниже пороговых значений, дальнейшее обследование не показано.

4. Для подтверждения диагноза синдром гиперкортицизма необходимо определение АКТГ и проведение СТД 8мг. В случае, если уровень АКТГ подавлен, либо уровень АКТГ в «серой зоне» (5 – 20 пг/мл), и кортизол плазмы после СТД 8 мг менее 50 %; либо АКТГ повышен и кортизол плазмы после СТД 8 мг более 50 %, диагноз гиперкортицизма вероятен и необходима топическая диагностика с проведением визуализирующих методов исследования.

5. При получении уровня АКТГ в пределах референтных значений, а подавление кортизола плазмы после СТД 8 мг более 80 %, но более 27,6 нмоль/л (1 мкг/дл), либо других дискордантных результатов, проведение методов визуализации не показано. Необходимо повторное проведение скрин-теста (СТД 1 мг) через 3 – 6 месяцев. Если результат кортизола плазмы после СТД 1 мг менее 50 нмоль/л, дальнейшее обследование не показано и подозрение на наличие клинически скрытого СГ должно быть снято. Если уровень кортизола превышает пороговое значение, то повторное поэтапное обследование по предложенной методике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] : вып. 5 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., 2011. – 120 с.
2. Дедов, И. И. Эндокринология [Текст] : учебник для вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М., 2008.
3. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) [Текст] : методические рекомендации для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь (сокращенный вариант): вып. 12 / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченк; сост.: Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко, М.Ю. Юкина, Д.Г. Бельцевич, О.В. Ремизов. – М., 2009.
4. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998.
5. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Практические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов [Текст] / И.Е. Чазова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе. – М., 2008. – 38 с.
6. Alberti K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640 – 1645.
7. Anderson G.H. Jr, Blakeman N. & Streeten D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4,429 consecutively referred patients // *Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – P. 609 – 615.

8. Arnaldi G. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5593 – 5602.
9. Arnaldi G., Mancini T., Polenta B. & Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome // *Pituitary.* – 2004. – Vol. 7. – P. 253 – 256.
10. Baid S.K. et al. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 3857 – 3864.
11. Barahona M.J., Resmini E., Sucunza N., Webb S.M. Diagnosis of cure in Cushing's syndrome: lessons from long-term follow-up // *Front. Horm. Res.* – 2010. – Vol. 38. P. 152 – 157.
12. Barzon L. et al. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 520 – 526.
13. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // *European Journal of Endocrinology.* – 2003. – Vol. 149. – P. 273 – 285.
14. Beierwaltes W.H, Sturman M.F., Ryo U. et al. Imaging functional nodules of the adrenal glands with I-19-iodcholesterol // *Nucl. Med.* – 1974. – Vol. 15. – P. 246 – 251.
15. Bernini G.P. et al. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas // *Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1104 – 1109.
16. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese men // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1991. – Vol. 73. – P. 691 – 695.
17. Catargi B. et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5808 – 5813.
18. Cavagnini F & Pecori Giraldi F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease // *Ann. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 168 – 172.

19. Cawood T.J., Hunt P.J., O'Shea D. et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 161. – P. 513 – 527.
20. Chiodini I., Morelli V., Salcuni A.S., Eller-Vainicher C., Torlontano M., Colletti F., Iorio L., Cuttitta A., Ambrosio A., Vicentini L., Pellegrini F., Copetti M., Beck-Peccoz P., Arosio M., Ambrosi B., Trischitta V., Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 2736 – 2745.
21. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism // *Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – May. – Vol. 96 (5). – P. 1223 – 1236.
22. Chiodini I. et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients // *European Journal of Endocrinology*. – 2005. – Vol. 153. P. 837 – 844.
23. Chiodini I. et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 541 – 548.
24. Clayton R.N. Mortality in Cushing's disease // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 92 (Suppl. 1). – P. 71 – 76.
25. Cooper M.S. & Stewart P.M. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 4645– 4654.
26. Cushing's H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // *Obes. Res.* – 1994. – Vol. 2. – P. 486 – 508.
27. Devenport L., Knehans A., Sundstrom A. & Thomas T. Corticosterone's dual metabolic actions // *Life Sci.* – 1989. – Vol. 45. – P. 1389 – 1396.

28. Eller-Vainicher C. et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 162. – P. 91 – 99.
29. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur Heart J*. – 2011. – Jul. – Vol. 32 (14). – P. 1769 – 818.
30. Etxabe J. & Vazquez J. A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1994. – Vol. 40. – P. 479 – 484.
31. European Association for the Study of Obesity. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A., Finer N., Fried M., Mathus-Vliegen E., Micic D., Maislos M., Roman G., Schutz Y., Toplak H., Zahorska-Markiewicz Kathryn A., Martin B. Management of obesity in adults // *European clinical practice guidelines // Obesity Facts*. – 2008. – Vol. 1 (2). – P.106 – 116.
32. Fagan T.J. Letter: Nomogram for Bayes theorem // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – Vol. 293, 257.
33. Faggiano A. et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2527 – 2533.
34. Fagour C. et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160. – P. 257 – 264.
35. Fegan P.G. *et al.* Cushing's syndrome in women with polycystic ovaries and hyperandrogenism // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 778 – 783.

36. Findling J.W. & Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 34. – P. 385 – 402.
37. Gao S. Combining binomial data using the logistic normal model // *Stat. Comput. Simul.* – 2004. – Vol. 74. – P. 293 – 306.
38. Garrapa G.G., Pantanetti P., Arnaldi G., Mantero F. & Faloi E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 86. – P. 5301 – 5306.
39. Gatta B., Chabre O., Cortet C., Martinie M., Corcuff J.B., Roger P., Tabarin A. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007; – Vol. 92. – P. 4290 – 4293.
40. Glinborg D. et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82. – P. 1570 – 1579.
41. Gross K.L. & Cidlowski J.A. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 19. – P. 331 – 339.
42. Grumbach M.M., Biller B.M., Braunstein G.D. et al. (2003) Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma') // *Annals of Internal Medicine.* – 2003. – Vol. 138. – P. 424 – 429.
43. Guerrieri M., Campagnacci R., Patrizi A., Romiti C., Arnaldi G., Boscaro M. Primary adrenal hypercortisolism: minimally invasive surgical treatment or medical therapy? A retrospective study with long-term follow-up evaluation // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 2542 – 2546.
44. Hammer G.D. et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 6348 – 6357.

45. Hiraishi K., Yoshimoto T., Tsuchiya K., Minami I., Doi M., Izumiyama H., Sasano H., Hirata Y. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor // *Intern Med.* – 2006. – Vol. 45. – P. 1231 – 1235.
46. Invitti C., Giraldi F.P., de Martin M. & Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 440 – 448.
47. Johnson P.T., Horton K.M., Fishman E.K. Adrenal Imaging with Multidetector CT: Evidence-based Protocol Optimization and Interpretative Practice // *Radiographics.* – 2009. – September. – Vol. 29. – P. 1319 – 1331.
48. Kaltsas G.A. et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2000. – Vol. 53. – P. 493 – 500.
49. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. (1995) Incidentally discovered adrenal masses // *Endocrine Reviews.* – 1995. – Vol. 16. – P. 460 – 484.
50. Kola B. et al. Changes in adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 4969 – 4973.
51. Leibowitz G. et al. Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1996. – Vol. 44. – P. 717 – 722.
52. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461 – 470.
53. Lewinsohn P.M., Seeley J.R., Roberts R.E. & Allen N.B. Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for de-

- pression among community-residing older adults // *Psychology and Aging*. – 1997. – Vol. 12. – P. 277 – 287.
54. Lindholm J. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 117 – 123.
55. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J., Raff H., Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2005. – Vol. 63. – P. 642 – 649.
56. Mancini T., Kola B., Mantero F., Boscaro M. & Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2004. – Vol. 61. – P. 768 – 777.
57. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 85. – 637 – 644.
58. Masserini B. et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 87 – 92.
59. Melmed S. et al. *Williams textbook of endocrinology* / 12th ed. – Philadelphia, PA, USA, 2011.
60. Mullan K., Black N., Thiraviaraj A., Bell P.M., Burgess C., Hunter S.J., McCance D.R., Leslie H., Sheridan B., Atkinson A.B. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 2262 – 2265.
61. Murakami H. et al. The frequency of type 2 diabetic patients who meet the endocrinological screening criteria of subclinical Cushing's disease // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57. – P. 267 – 272.

62. Nagai T., Imamura M., Misumi S., Mori M. Subclinical Cushing's disease accompanied by malignant hypertension and diabetes mellitus // Intern Med. – 2002. – Vol. 41. – P. 566 – 570.
63. National Heart Lung and Blood Institut. Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report // National Institut of Health. – 1998. – Vol. 6.
64. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. The physicians' guide to helping patients with alcohol problems. – Government Printing Office; Washington, DC 1995.
65. National Institutes of Health, Office of Rare Diseases Research. Rare Diseases and Related Terms. Accessed January 25, 2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rarediseases.info.nih.gov/RareDiseaseList.aspx?PageID=1>.
66. Ness-Abramof R. et al. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese // Obes. Res. – 2002. – Vol. 10. – P. 1217 – 1221.
67. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A. B. & Nieman L. K. Cushing's syndrome // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1605 – 1617.
68. Newell-Price J., Trainer P., Besser M. & Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states // Endocr. Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 647 – 672.
69. Newsome S. et al. Cushing's syndrome in a clinic population with diabetes // Intern. Med. – 2008. – Vol. 38. – P. 178 – 182.
70. Nieman L.K., Lacroix A. Measurement of ACTH, CRH, and other hypothalamic and pituitary peptides [Электронный ресурс] // Uptodate, 2013. – Режим доступа: http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-acth-crh-and-other-hypothalamic-and-pituitary-peptides?detectedLanguage=en&source=search_result&search=acth&selectedTitle=2%7E150&provider=noProvider

71. Nieman L.K. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline // Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1526 – 1540.
72. Nieman L.K., Lacroix A., Martin K.A. Establishing the cause of Cushing's syndrome [Электронный ресурс] // Uptodate, 2013. – Режим доступа: [http:// www.uptodate.com/contents/establishing-the-cause-of-cushings-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&search=ACTH&selectedTitle=5 %7E150&provider=noProvider](http://www.uptodate.com/contents/establishing-the-cause-of-cushings-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&search=ACTH&selectedTitle=5%7E150&provider=noProvider)
73. Nunes M.L. et al. Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and sub-clinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients // Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 456 – 462.
74. Oltmanns K.M. et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 154. – P. 325 – 331.
75. Omura M., Saito J., Yamaguchi K., Kakuta Y. & Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // Hypertens. Res. – 2004. – Vol. 27. – P. 193 – 202.
76. Papanicolaou D.A., Yanovski J.A., Cutler G.B.Jr., Chrousos G.P. & Nieman L.K. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 1163 – 1167.
77. Pecori Giraldi F., Pivonello R., Ambrogio A.G., De Martino M.C., De Martin M., Scacchi M., Colao A., Toja P.M., Lombardi G., Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2007. – Vol. 66. – P. 251 – 257.

78. Pecori Giraldi F., Moro M. & Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1554 – 1558.
79. Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G. & Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 34. – P. 327 – 339.
80. Putignano P. *et al.* Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4153 – 4157.
81. Qatanani M. & Lazar M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu // *Genes Dev.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1443 – 1455.
82. Raff, H., Raff, J. L. & Findling, J. W. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 2681 – 2686.
83. Reimondo G., Pia A., Allasino B., Tassone F., Bovio S., Borretta G., Angeli A., Terzolo M. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 67. – P. 225 – 229.
84. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2000. – Vol. 29. – P. 43 – 56.
85. Reincke M. *et al.* Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 75. – P. 826 – 832.
86. Roberge C. *et al.* Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 293. – E1465 – E1478.

87. Rockall A.G. et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 561 – 567.
88. Ross E.J., Linch D.C. Cushing's syndrome – killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2. – P. 646 – 649.
89. Ross N.S. (1994) Epidemiology of Cushing's syndrome and sub-clinical disease // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* – 1994. – Vol. 23. – P. 539 – 546.
90. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // *Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1440 – 1448
91. Roy M.S. et al. The ovine corticotropin-releasing hormone-stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism.* – 1993. – Vol. 42. – P. 696 – 700.
92. Sarlis N.J., Chanock S.J. & Nieman L.K. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing's syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 42 – 47.
93. Sereg M. et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 647 – 655.
94. Sonino N., Boscaro M., Fallo F. & Fava G.A. A clinical index for rating severity in Cushing's syndrome // *Psychother. Psychosom.* – 2000. – Vol. 69. – P. 216 – 220.
95. Sonino N., Fava G.A., Raffi A.R., Boscaro M. & Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease // *Psychopathology.* – 1998. – Vol. 31. – P. 302 – 306.

96. Storr H.L., Chan L.F., Grossman A.B. & Savage M.O. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances // Trends Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 18. – P. 167 – 174.
97. Strack A.M., Horsley C.J., Sebastian R.J., Akana S.F. & Dallman M.F. Glucocorticoids and insulin: complex interaction on brown adipose tissue // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – R1209 – R1216.
98. Streiner D.L. & Norman G.R. Health measurement scales. A practical guide to their development and use // Oxford Medical Publications. – Oxford, 1995.
99. Tabarin A., Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. – 2011. – Vol. 7(8). – P. 445 – 455.
100. Tabarin A. et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus // Ann. Endocrinol. [Paris]. – 2008. – Vol. 69. – P. 487 – 500.
101. Taniguchi T., Hamasaki A. & Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus // Endocr. J. – 2008. – Vol. 55. – P. 429 – 432.
102. Tauchmanova L. et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 4872 – 4878.
103. Terzolo M., Pia A., Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management // Clinical Endocrinology. – 2012. – Vol. 76. – P. 12 – 18.
104. Terzolo M. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 998 – 1003.
105. Terzolo M. et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 423 – 439.
106. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G. et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2005. – Vol. 34. – P. 423 – 439.

107. Tiryakioglu O. *et al.* Screening for Cushing's syndrome in obese patients // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – Vol. 65. – P. 9 – 13.
108. Toniato A., Merante-Boschin I., Opocher G., Pelizzo M.R., Schiavi F., Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249. – P. 388 – 391.
109. Tsigos C., Young R. J. & White A. Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 76. – P. 554 – 558.
110. Tyrrell J.B., Findling J.W., Aron D.C. *et al.* An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Ann Intern Med.* – 1986. – Vol. 104. – P. 180 – 186.
111. van Raalte D.H., Ouwens D.M. & Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? // *Eur. J Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39. – P. 81 – 93.
112. van Rossum E.F. & Lamberts S.W. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 333 – 357.
113. Vassilatou E. *et al.* Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin. // Endocrinol. (Oxf.)*. – 2009. – Vol. 70. – P. 674 – 679.
114. Wajngot A., Giacca A., Grill V., Vranic M. & Efendic S. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low – than in high-insulin responders // *Proc. Nat. Acad. Sci.: USA*. – 1992. – Vol. 89. – P. 6035 – 6039.
115. Wallace T., Levy J., Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – № 6. – P. 1487 – 1495.
116. Webb S. M. *et al.* Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – P. 623 – 630.

117. WHO, Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. – Technical Report Series 727. – Geneva: WHO, 1985
118. Wilson J. & Jungner G. Principles and practice of screening for disease // Public Health Papers. – Geneva: WHO. – 1968. – №. 34.
119. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. – Geneva: World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
120. Yanovski J.A., Cutler G.B.Jr, Chrousos G.P. & Nieman L.K. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // JAMA. – 1993. – Vol. 269. – P. 2232 – 2238.
121. Young W.F.Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – P. 601 – 610.
122. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y. et al. (2009) The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas // Endocrine Practice. – 2009. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 1 – 20.