

**ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА.****ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА**

Тишковский С. В. (*tishkovsky@rambler.ru*), Никонова Л. В. (*lola.nikonova.58@mail.ru*),  
 Давыдчик Э. В. (*davydchike@mail.ru*), Гулинская О. В. (*gulinskaya@gmail.com*),  
 Дорошкевич И. П. (*inchi@tut.by*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Актуальность изучения разного по этиологии синдрома Кушинга, а также состояний гиперкортицизма, не связанных с эндогенным гиперкортицизмом, обусловлена трудностью диагностики данной патологии. Четкое знание классификации гиперкортицизма и критериев диагностики позволяет в последующем установить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение. Причиной гиперкортицизма может служить множество эндогенных и экзогенных факторов. Существует определенный контингент пациентов, нуждающихся в обследовании на предмет гиперкортицизма с использованием специальных диагностических тестов. Только четкое понимание специалистом этиопатогенеза гиперкортицизма, его клинических проявлений, правильная трактовка диагностических результатов позволяет установить диагноз, в последующем назначить адекватное лечение и существенно снизить морбидность и смертность пациентов данного профиля, улучшить качество их жизни.*

**Ключевые слова:** синдром Кушинга, гиперкортицизм, гиперкортицизм, классификация, диагностика.

**Введение**

Гиперкортицизм (Синдром Кушинга (СК), синдром Иценко-Кушинга, гиперкортицизм) – синдром, который включает большую группу признаков и прогрессирующих симптомов, отражающих длительное и чрезмерно высокое воздействие глюкокортикоидов на ткани организма [5, 7].

Гипофизарный синдром Кушинга в 1912 г. впервые описал американский врач Кушинг, а в 1924 г. – русский невропатолог Иценко.

Европейские популяционные исследования сообщают о 2-3 случаях эндогенного гиперкортицизма (ГК) на 1 млн жителей в год. Частота новых случаев гипофизарного синдрома Кушинга в США колеблется от 0,7 до 2,4 случая на 1 млн чел. в год [7, 10, 16].

Часто гиперкортицизм вызывается ятрогенными причинами.

**Классификация**

Ниже представлена наиболее подходящая для клинициста этиопатогенетическая классификация ГК [7, 11].

**1. Эндогенный синдром Кушинга:**

**1.1. Аденокортикотропный гормон (АКТГ)-зависимый синдром Кушинга:**

- избыточная секреция АКТГ гипофизом (опухоль гипофиза или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза) – гипофизарный синдром Кушинга (от 68-70% [7, 14] до 80-85% [1] всех случаев);

- эктопическая опухоль, продуцирующая АКТГ [4, 17, 26] (овсяноклеточный рак легкого, медулярный рак щитовидной железы, хромофинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, поджелудочной железы, аппендикса; опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т. д.) (от 5-10% [2, 25] до 10-15% [7]), а также другие опухоли, секретирующие АКТГ или подобные соединения [10];

- неизвестный источник АКТГ (5%);  
 - эктопическая продукция кортиколиберина (КРГ) опухолями – менее 1% [5].

**1.2. АКТГ-независимый синдром Кушинга (надпочечниковый синдром Кушинга):** избыточная выработка кортизола надпочечниками (10-20%) [1]:

- аденома надпочечников – 10%;  
 - аденокарцинома – 5%;  
 - микронодулярная надпочечниковая гиперплазия (одно- либо двусторонняя), спорадическая либо в рамках проявления синдрома Карни (сочетание с лентигинозом, миксомами сердца и кожи, крупноклеточной сертолиомой, а также рядом других неоплазий), – редко;

- макронодулярная надпочечниковая гиперплазия, спорадическая, либо вследствие наличия эктопированных рецепторов к желудочному ингибирующему пептиду, лютропину, хориогонадотропину, гастрин-ингибирующему полипептиду, вазопрессину, иммуноглобулинам, интерлейкину-1, агонистам β-адренорецепторов – менее 2%;

- первичная пигментная нодулярная болезнь надпочечников – менее 2% [23];

- узелковая гиперплазия в рамках синдрома Маккьюна-Олбрайта – редко [20];

- субклинический синдром Кушинга – «неполный» синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при образованиях надпочечника [5, 8, 9, 14].

**2. Экзогенный синдром Кушинга** – ятрогенный (вследствие приема кортикостероидов по медицинским показаниям). Экзогенный СК развивается со временем у пациентов, которые получают глюкокортикоиды по поводу воспалительных или аутоиммунных заболеваний (в том числе бронхиальная астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевания кожи и др.) [14].

**3. Функциональный гиперкортицизм (псевдо-Кушинг):** нейро-обменно-эндокринный син-

дром, ожирение, сахарный диабет, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, алкоголизм, заболевания печени, беременность [10].

4. Синдром Кушинга с циклическим течением (гиперкортизолемиа чередуется с периодами его нормальных значений). В данном случае внешние признаки синдрома Кушинга могут проявляться на фоне нормокортизолемиа.

5. «Немая» кортикотропинома (имеющаяся опухоль вырабатывает биологически не активный АКТГ), что не сопровождается повышением уровня кортизола и появлением признаков синдрома Кушинга.

### *Патогенез*

Самым биологически активным глюкокортикоидом, секретируемым надпочечниками, является кортизол. На его долю приходится 80%. Остальные 20% в порядке убывания активности составляют кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. Более 90% кортизола циркулирует в крови в связанном с белком состоянии, 8% кортизола плазмы является свободной фракцией, осуществляющей биологический эффект [13].

Основным местом обмена кортизола является печень. В печени кортикостероиды связываются с глюкуроновой кислотой и экскретируются с мочой. Почки, кишечник и легкие также принимают участие в обмене кортикостероидов, но в меньшем объеме.

Главные биологические эффекты глюкокортикоидов:

1. Глюкокортикоиды повышают концентрацию глюкозы в печени за счет увеличения скорости глюконеогенеза, снижения утилизации глюкозы тканями, стимуляции освобождения аминокислот (субстратов неоглюкогенеза) в мышцах.

2. Глюкокортикоиды повышают катаболизм белков, т. е. увеличивают распад белков и тормозят их синтез.

3. Усиливают липолиз в области верхних и нижних конечностей и липогенез – в других частях тела (лицо и туловище). Эти эффекты придают пациентам характерный внешний вид: лунообразное лицо, центральное ожирение, тонкие верхние и нижние конечности.

4. Глюкокортикоиды повышают выделение кальция и уменьшают его всасывание, что приводит к остеопорозу и развитию патологических переломов.

5. В высоких дозах глюкокортикоиды выступают как иммунодепрессанты за счет подавления активности нейтрофилов и моноцитов, способности вызывать лимфопению и депрессию клеточных иммунологических реакций.

6. Глюкокортикоиды производят выраженный противовоспалительный эффект.

7. Глюкокортикоиды при длительном применении ингибируют синтетическую активность фибробластов и остеобластов, что приводит к истончению кожи и остеопорозу.

8. Длительное применение глюкокортикоидов поддерживает катаболизм мышц, в результа-

те которого развивается их атрофия и мышечная слабость.

Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов – АКТГ, который синтезируется и накапливается в передней доле гипофиза. Секрция АКТГ контролируется КРГ, свободным кортизолом в плазме, стрессом и циклом сон-бодрствование. Для синтеза и секреции АКТГ и кортизола характерна выраженная суточная периодичность (т. н. циркадный ритм). Увеличение секреции кортизола наступает после засыпания и достигает максимума при пробуждении [13,18].

### *Клиническая картина*

Выделяют несколько степеней тяжести СК:

- легкая форма (умеренно выраженные симптомы заболевания);

- среднетяжелая форма (выраженные симптомы при отсутствии осложнений);

- тяжелая форма (выраженные симптомы в сочетании с осложнениями, включающими сердечно-легочную недостаточность, стероидный диабет, прогрессирующую миопатию, патологические переломы, тяжелые психические расстройства).

В зависимости от быстроты развития гиперкортицизма выделяют быстро прогрессирующее (3-6 месяцев) и торпидное течение заболевания (больше одного года) [14].

Главные признаки СК включают ожирение туловища (имеется у 86% пациентов), артериальную гипертензию (68%). Это самые ранние признаки гиперкортицизма.

Далее следуют такие симптомы: нарушение толерантности к углеводам (у 45%), вплоть до признаков сахарного диабета 2-го типа; лунообразное лицо, багровый румянец (у 80%); красно-фиолетовые стрии на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 50% женщин и у 72% мужчин); вирилизация (гирсутизм, гипертрофия клитора, облысение висков) (у 65%); нарушение менструального цикла (у 60%); гипотрофия мышц конечностей и живота (миопатия) (у 45% женщин и у 63% мужчин); петехии, кровоподтеки (у 32% женщин и у 21% мужчин); остеопороз (у 31% женщин и у 46% мужчин) [19].

Другие, менее важные, симптомы включают: слабость; изменения психики (у 34% женщин и у 25% мужчин); гиперпигментацию кожи, угри; гипокалиемический алкалоз (у 21% женщин и у 32% мужчин); нефролитиаз (у 6% женщин и у 21% мужчин).

При резко выраженном спектре внешних проявлений, с клинической точки зрения, СК является очевидным. Главные симптомы болезни (красновато-фиолетовые стрии, плетора, проксимальная миопатия, легкие кровоизлияния без видимых травм и остеопороз неясной этиологии) являются уникальными и дискриминационными по отношению к другим признакам.

Ожирение, артериальная гипертензия и багровый румянец характерны для всех разновидностей СК. Вирилизация чаще наблюдается при раке надпочечника. Гипокалиемический алка-

лоз, миопатия и гиперпигментация – при эктопической продукции АКТГ [24].

Нарушение зрения (хиазмальный синдром), характерное для макроаденомы гипофиза с супраселлярным ростом, наблюдается очень редко, так как клинические признаки ГК по скорости проявления значительно опережают глазные симптомы и, как правило, подвергается коррекции, что в свою очередь тормозит рост опухоли.

В легких случаях диагностика гипофизарного СК может быть затруднена, т. к. гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может возникнуть и без болезни Иценко-Кушинга (БИК), в результате чего происходит перекрытие между физиологическими и патофизиологическими причинами гиперкортицизма [7].

### Диагностика

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению БИК, разработанным коллективом специалистов РФ [1], обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма оправдано в следующих группах пациентов.

1. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями: остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью.

2. Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма (клиническая картина представлена выше).

3. Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела.

4. Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника.

5. Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертонией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет [1].

С целью последующей диагностики эндогенного ГК необходимо обязательно исключить прием пациентами глюкокортикоидов. По данным некоторых авторов [22, 27], 1-3% взрослого населения получают терапию препаратами данной группы и при этом не связывают изменение внешности с их приемом. Многие из пациентов не знают, что они принимают препараты именно из этой группы, поэтому перед проведением последующих этапов диагностики эндогенного ГК необходимо тщательно собрать анамнез на предмет приема пациентами глюкокортикоидов на момент осмотра или незадолго до этого.

Диагностика эндогенного ГК состоит из следующих основных этапов:

1. Лабораторная дифференциальная диагностика эндогенной гиперпродукции кортизола.

2. Лабораторная дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого эндогенного ГК.

3. Инструментальное подтверждение АКТГ-независимого эндогенного ГК.

4. Лабораторная и инструментальная дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого эндогенного ГК (гипофизарного СК и АКТГ-эктопического СК) [2, 5, 7, 10, 12, 14, 15].

Некоторыми авторами [7] для первоначального тестирования СК с целью подтверждения либо исключения эндогенного гиперкортицизма предлагаются следующие биохимические тесты: определение свободного кортизола в моче (по меньшей мере 2 измерения), определение ночного кортизола в слюне (2 измерения), проведение короткого (ночного) супрессивного теста с дексаметазоном (короткая проба с дексаметазоном) – 1 мг на ночь, проведение малого супрессивного теста с дексаметазоном (низкодозовый супрессивный тест) – 2 мг/сут в течение 48 ч, проведение малого супрессивного теста с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией КРГ. Другие авторы указывают [5], что в качестве дополнительного теста может служить исследование уровня кортизола в крови в 23.00, в частности у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, а также в случае сомнительных результатов при короткой пробе с дексаметазоном и исследовании содержания кортизола в суточной моче.

По данным ряд авторов [8, 9], для выявления эндогенного гиперкортицизма предлагается использовать тесты, включающие ночной подавляющий тест с дексаметазоном, свободный кортизол суточной мочи, кортизол в слюне и крови вечером, определение АКТГ и дегидроэпиандростерон-сульфата.

При выборе диагностических тестов первой [1, 2, 3] линии важно учитывать возможности их проведения в амбулаторных условиях, их диагностическую информативность, простоту выполнения для пациента и стоимость. С учетом этих особенностей для первоначального скрининга на эндогенный ГК рекомендуются следующие тесты: определение уровня свободного кортизола в образце слюны [6], собранной пациентом в 23 ч (отражает нарушение циркадности продукции кортизола); малая проба с дексаметазоном (МПД) (отражает сохранение обратной отрицательной связи у здоровых людей: подавление секреции АКТГ кортикотрофами и, следовательно, кортизола в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов); определение уровня свободного кортизола в суточной моче (отражает суточную секрецию кортизола).

Исследование уровня свободного кортизола в слюне в вечернее время (чувствительность 92-100%, специфичность 93-100%). Выполняется дважды.

Биологически активный свободный кортизол в крови находится в равновесии с кортизолом в слюне, а концентрация кортизола в слюне, по-видимому, не зависит от скорости выработки слюны. Увеличение содержания кортизола в крови отражается на его концентрации в слюне уже в течение нескольких минут. Большинство клиницистов, использующих тест на ночной

кортизол в слюне, просят пациентов собирать слюну в течение двух отдельных вечеров в период между 23:00 и 24:00. Слюна собирается либо пассивным слюноотечением в пластиковую трубку, либо путем размещения хлопчатого тампона во рту и жевания в течение 1-2 минут. Уровни кортизола в слюне во время сна или между 23:00 и 24:00 составляют менее 145 нг/дл (4 нмоль/л). При оценке результатов необходимо учитывать факторы, которые влияют на тест слюнного кортизола [6, 7, 13, 18].

#### *Малая проба с дексаметазоном*

В основе пробы лежит подавление секреции АКТГ и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на прием дексаметазона [1, 5, 7, 13, 18]. Чувствительность и специфичность теста составляют 95 и 80%, соответственно, при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л [21]. Предварительной подготовки не требуется. Возможно амбулаторное проведение теста при уверенности в том, что пациент примет таблетки вовремя.

**Методика проведения.** Пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23.00, в 8-9 ч следующего утра проводят забор крови для исследования уровня кортизола. При проведении теста не требуется определения исходной утренней точки кортизола для сравнения. В норме уровень кортизола подавляется менее нижней границы нормы для данной лаборатории, обычно менее 5 мкг/дл (<3 мкг/дл, по рекомендациям одних авторов) или 140 (100) нмоль/л. Однако ряд исследователей предлагают использовать более жесткие критерии: снижение кортизола должно быть менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

Существует ряд лекарственных препаратов и факторов, влияющих на уровень кортизола крови.

1. Препараты, которые ускоряют метаболизм дексаметазона путем индуцирования фермента печени СУР 3А4: фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампин, рифапентин, этосуксимид, пиоглитазон.

2. Препараты, которые ослабляют метаболизм дексаметазона путем ингибирования фермента печени СУР 3А4: апрепитант/фозапрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин, карбамазепин.

3. Препараты, которые увеличивают концентрацию кортизол-связывающего глобулина, могут привести к ложному повышению уровня кортизола в крови: эстрогены, митотан [5, 7].

Определение содержания свободного кортизола в суточной моче (выполняется дважды)

Пациентам должны быть объяснены правила сбора суточной мочи: первая порция мочи после сна не собирается, а собираются все последующие, включая утреннюю порцию второго дня. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. К ложноположительным результатам могут приводить избыточный прием жидкости (более 5 л в сутки), использование косметических средств, содержащих глюкокортикоиды, псевдокушингоид-

ные состояния (при данных состояниях уровень свободного кортизола в суточной моче редко превышает референсные значения более чем в 4 раза). К ложному снижению содержания уровня кортизола в моче может приводить снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин. Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность. У 9% пациентов с эндогенным ГК как минимум один результат исследования уровня свободного кортизола в суточной моче находится в пределах нормы. К недостаткам метода относятся следующие: повышенный уровень свободного кортизола в суточной моче был обнаружен у многих пациенток с синдромом поликистозных яичников; большинство проблем связано с правильностью сбора мочи пациентами; при экзогенном приеме глюкокортикоидов уровни свободного кортизола в моче будут повышены (перекрестная реакция): преднизолон и метилпреднизолон, в отличие от дексаметазона, обладают перекрестной реактивностью с кортизолом [1, 5, 7, 13, 18].

Другие исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма – длинный тест с дексаметазоном (2 мг в день на 48 ч) или исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 23.00 у бодрствующего или спящего пациента – не обладают лучшими диагностическими возможностями, но более трудоемки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга [1].

Ввиду низкой диагностической информативности не рекомендуется использовать случайное определение уровня кортизола в слюне или сыворотке крови, а также АКТГ, в том числе в утренние часы, исследовать мочу на 17-кетостероиды, проводить тест толерантности к инсулину с определением кортизола, тест с лоперамидом. Нецелесообразно для установления факта наличия гиперкортицизма проводить тесты, которые используются для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (ритм АКТГ, большая проба с дексаметазоном) [25].

Оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00 (точка разделения 9,4 нмоль/л); кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00 (точка разделения 50 нмоль/л)). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером).

#### *Исследование уровня кортизола крови в 23.00 часа*

Данное исследование [5] выполняется в частности у пациентов, принимающих противосудорожные препараты, а также в случае сомнительных результатов при МПД и исследовании содержания кортизола суточной мочи. Измерение кортизола сыворотки в ночное время (23.00) можно проводить во время сна (кровь должна быть взята не позднее чем через 5-10 мин. по-

сле просыпания, предварительная катетеризация облегчает данную процедуру) либо в состоянии бодрствования. Уровень кортизола в сыворотке крови более 207 нмоль/л (7,5 мкг/дл) во время бодрствования либо более 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) в пробе, взятой во время сна, характерен для эндогенного ГК.

Если два теста свидетельствуют о наличии эндогенного ГК, пациентам показано направление в специализированное учреждение. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания (рис. 1).

### Выводы

Только четкое понимание специалистом этиопатогенеза гиперкортицизма, его клинических проявлений, правильная трактовка диагностиче-



Рисунок 1. – Алгоритм определения эндогенного гиперкортицизма

ских результатов позволяет установить правильный диагноз, в последующем назначить адекватное лечение и существенно снизить морбидность и смертность пациентов данного профиля, улучшить качество их жизни.

### Литература

1. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. / Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 2. – С. 55-79.
2. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение: практическое руководство для врачей / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М., 2012. – 64 с.
3. Дедов, И. И. Клиническая нейроэндокринология / И. И. Дедов. – М.: УП Принт, 2011. – 343 с.
4. Дедов, И. И. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменных синусов в России (клиническое наблюдение) / И. И. Дедов, И. И. Ситкин, Ж. Е. Белая // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 11-16.
5. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е. А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 53-63.
6. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников / Н. П. Гончаров [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 3. – С. 27-35.
7. Кирилук, М. Л. Диагностика и лечение гипотиреоидного синдрома Кушинга / М. Л. Кирилук // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 182-193.
8. Кузнецов, Н. С. Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга / Н. С. Кузнецов, Н. В. Латкина, Ю. А. Каминарская // Эндокринная хирургия. – 2016. – № 1. – С. 13-22.
9. Кузнецов, Н. С. Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы / Н. С. Кузнецов, О. В. Тихонова // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 22-34.
10. Манушарова, Р. А. Диагностика и лечение болезни Иценко-Кушинга / Р. А. Манушарова, Д. И. Черкезов // Медицинский совет. – 2010. – № 1-2. – С. 82-86.
11. Марова, Е. И. Болезнь Иценко-Кушинга: методическое пособие для врачей / Е. И. Марова, С. Д. Арапова, Л. В. Бельченко. – М., 2000. – 45 с.
12. Мельниченко, Г. А. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний: методическое пособие для врачей / Г. А. Мельниченко. – М., 2003. – 56 с.
13. Мохорт, Т. В. Клиническая эндокринология: учебник / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. – Минск: Вышэйшая школа, 2015. – 419 с.
14. Панькив, В. И. Болезнь Иценко-Кушинга. Диагностика, клиника, лечение / В. И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 159-165.
15. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма / Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 35-41.
16. Союстова, Е. Л. Болезнь Иценко-Кушинга. Случай из практики / Е. Л. Союстова, О. Ю. Поварова, Е. Э. Казанцева // Клиническая практика. – 2012. – № 1. – С. 53-58.
17. Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга. Клинический случай / Е. В. Цветкова [и др.] // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2013. – № 3. – С. 85-91.
18. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с.
19. Cavagnini, F. Adrenal Causes of Hypercortisolism / F. Cavagnini, F. Pecori Giraldi // Endocrinology. – 2006. – № 2. – P. 2353-2378.
20. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome / J.M.W. Kirk [et al.] // J. Pediat. – 1999. – Vol. 134, № 6. – P. 789-792.
21. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome - recommendations for a protocol for biochemistry laboratories / P. J. Wood [et al.] // Ann. Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 34, Pt. 3. – P. 222-229.

22. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) / A. Diez-Perez [et al.] // *Bone*. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 493-498.
23. Slyper, A. H. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease / A. H. Slyper, J. W. Finding // *J. Ped. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 7, № 1. – P. 61-63.
24. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion / S. Tsagarakis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1646-1653.
25. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline / L. K. Nieman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 1526-1540.
26. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up / A. M. Isidori [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 371-377.
27. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom / T. P. van Staa [et al.] // *QJM.* – 2000. – № 93. – P. 105-111.

### References

1. Melnichenko GA, Dedov II, Belaja ZhE, Rozhinskaja LJa, Vagapova G R. Bolezn Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, diferencialnaja diagnostika, metody lechenija [Cushing's Disease: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2015;2:55-79. (Russian).
2. Dedov II, Melnichenko GA, editors. Bolezn Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lechenie: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej. Moscow; 2012. 64 p. (Russian).
3. Dedov II. Klinicheskaja nejroendokrinologija [Clinical neuroendocrinology]. Moscow; 2011. 343 p. (Russian).
4. Dedov II, Sitkin II, Belaja ZhE. Pervyj opyt ispolzovanija selektivnogo zabora krvi iz nizhnih kamenistyh sinusov v Rossii (klinicheskoe nabljudeniye) [The first experience of the use of selective blood sampling from the lower stony sinuses in Russia (clinical observation)]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009;55(6):11-16. (Russian).
5. Troshina EA, Belcevic DS, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnostika, diferencialnaja diagnostika i lechenie jendogenogo giperkortizma [Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercorticism]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2010;56(2):53-63. (Russian).
6. Goncharov NP, Kaimia GV, Marova YeI, Kolesnikova GS, Arapova SD, Rozhinskaja LYa. Ispolzovanie ultrasensitivnogo metoda opredeleniya biologicheski aktivnogo svobodnogo kortizola v sljune dlja ocenki gljuko-kortikoidnoj funkcii kory nadpochechnikov [Use of the ultrasensitive technique to determine biologically active salivary free Cortisol for evaluating the glucocorticoid function of the adrenal cortex]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2008;3:27-35. (Russian).
7. Kiriljuk ML. Diagnostika i lechenie gifofizarnogo sindroma Kushinga [Diagnosis and treatment of hypophyseal Cushing's Syndrome]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International endocrinology journal]. 2014;62(6):182-193. (Russian).
8. Kuznecov NS, Latkina NV, Kaminarskaja Ju.A. Aktualnost i perspektivnye napravlenija izuchenija problemy subklinicheskogo sindroma Kushinga [Relevance and perspective concept of investigation of subclinical Cushing's syndrome]. *Jendokrinnaja hirurgija* [Endocrine Surgery]. 2016;1:13-22. (Russian).
9. Kuznecov NS, Tihonova OV. Subklinicheskij sindrom Kushinga, obuslovlennyj odno- i dvustoronnimi obrazovanijami nadpochechnikov. Problemy diagnostiki i pokazanij k hirurgicheskomu lecheniju. Obzor literatury [Subclinical Cushing's syndrome due to unilateral or bilateral adrenal incidentalomas. Problems of diagnostic and indication to surgical treatment. Review of literature]. *Jendokrinnaja hirurgija* [Endocrine Surgery]. 2015;1:22-34. (Russian).
10. Manusharova RA, Cherkezov DI. Diagnostika i lechenie bolezni Icenko-Kushinga [Diagnosis and treatment of Cushing's disease]. *Medicinskij sovet* [Medical advice]. 2010;1-2:82-86. (Russian).
11. Marova EI, Arapova SD, Belchenko LV. Bolezn Icenko-Kushinga: metodicheskoe posobie dlja vrachej [Cushing's disease: a methodical guide for doctors]. Moscow; 2000. 45 p. (Russian).
12. Melnichenko GA. Diagnostika i lechenie nejroendokrinnyh zabolevanij: metodicheskoe posobie dlja vrachej [Diagnosis and treatment of neuroendocrine diseases]. Moscow; 2003. 56 p. (Russian).
13. Mohort TV, Zabarovskaja ZV, Shepelkevich AP. Klinicheskaja jendokrinologija: uchebnik [Clinical endocrinology]. Minsk; 2015. 419 p. (Russian).
14. Pankiv VI. Bolezn Icenko-Kushinga. Diagnostika, klinika, lechenie [Cushing's Disease: diagnosis, clinic, treatment methods]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International endocrinology journal]. 2011;37(5):159-165. (Russian).
15. Belaia ZhE, Rozhinskaia LIa, Melnichenko GA, Dedov II. Sovremennyj vzgljad na skrining i diagnostiku jendogenogo giperkortizma [Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2012;58(4):35-41. (Russian).
16. Sojstova EL, Povarova OJu, Kazanceva EJe. Bolezn Icenko-Kushinga. Sluchaj iz praktiki [Cushing's disease. The case history]. *Klinicheskaja praktika* [Clinical practice]. 2012;1:53-58. (Russian).
17. Cvetkova EW, Dalmatova AB, Druk IV, Grineva EN. Jektopicheskij AKTG-zavisimyj sindrom Kushinga. Klinicheskij sluchaj [Ectopic ACTH Cushing's syndrome case report]. *Bulleten federalnogo centra serdca, krvi i jendokrinologii im. V.A. Almazova Transljacionnaja medicina* [Translation medicine]. 2013;3:85-91. (Russian).
18. Dedov II, Melnichenko GA. Jendokrinologija. Nacionalnoe rukovodstvo [Endocrinology. National leadership]. Moscow; 2016. 752 p. (Russian).
19. Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Adrenal Causes of Hypercortisolism *Endocrinology*. 5th ed. 2006;2:2353-2378.
20. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J. Pediat.* 1999;134(6):789-792.
21. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome - recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann. Clin.*

- Biochem.* 1997;34(3):222-229.
22. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Anderson FA. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2011;49(3):493-498.
  23. Slyper AH, Findling JW. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J. Ped. Endocrinol.* 1994;7(1):61-63.
  24. Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, Raptis SA, Thalassinou N. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(4):1646-1653.
  25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clin Pract Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1526-1540.
  26. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:371-377.
  27. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM: an International Journal of Medicine.* 2000;93:105-111.

### HYPERCORTISOLISM: CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS. DIAGNOSIS OF ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM

*Tishkovskiy S. V., Nikonova L. V., Davydych E. V., Gulinskaya O. V., Doroshkevich I. P.*  
Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

---

*The relevance of the study of Cushing's syndrome with different etiology as well as the states of hypercorticism, which is not associated with endogenous hypercortisolism, is due to the difficulty of the diagnosis of this disease. Accurate knowledge of the classification criteria for the diagnosis of hypercorticism enables subsequently to establish the correct diagnosis and to administer the appropriate treatment. It was found that the cause of hypercorticism can be endogenous and exogenous factors. There is a particular group of patients requiring screening for hypercorticism using special diagnostic tests. Only a clear understanding of etiopathogenesis of hypercorticism and its clinical manifestations by the specialist, the correct interpretation of diagnostic results make it possible to establish the diagnosis, to administer the appropriate treatment and significantly reduce the morbidity and mortality of patients of this profile and improve their quality of life.*

**Keywords:** *Cushing's syndrome, hypercorticism, hypercortisolism, classification, diagnosis.*

---

*Поступила: 17.02.2017*

*Отрецензирована: 20.03.2017*