

УДК 616.45:616-039.11+616.12-008.331.1

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126905](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126905)

## СКРИНИНГ СУБКЛИНИЧЕСКОГО СИНДРОМА КУШИНГА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ



**Е.Э. Третьяк, С.М. Черенько**

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев*



### ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – самая распространенная сердечно-сосудистая патология, которой страдают около четверти взрослого населения развитых стран и, как следствие, – главная проблема здравоохранения из-за прогрессивного увеличения смертности от сердечно-сосудистых причин, которая, как ожидают, увеличится с 25% в 1990 до 40% в 2020 году [1, 2]. Более высокий уровень артериального давления (АД) сопряжен с более высоким риском инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, терминальной стадии почечной недостаточности и смертности от всех причин. При этом 90% людей с АГ страдают первичной (эссенциальной) АГ, патогенез которой сложен и все еще исследуется [3, 4]. Вторичные, то есть потенциально излечимые, с установленной причиной, АГ составляют от 5 до 12% [5, 6]. Причинами вторичной АГ наиболее часто являются первичный гиперальдостеронизм (5-10%) и реноваскулярная АГ (1-5%). Однако совершенствование методов диагностики демонстрирует распространенность вторичных АГ до 15% [7]. Также очевидно, что количество вторичных АГ выше среди пациентов особых клинических групп – пациентов молодого возраста, с резистентной АГ, метаболическими нарушениями.

Своевременное подтверждение симптоматического характера гипертензии важно, так как патология потенциально излечима (при возможности хирургического лечения) или патогенетическая терапия позволяет достичь эффективного контроля АД меньшим количеством

препаратов, снизив стоимость лечения. Помимо этого, скрытый избыток гормонов может быть опасным из-за негативного воздействия на другие органы и системы, независимо от АГ [4]. Примером такой патологии является субклинический синдром Кушинга (СК). Это умеренный гиперкортицизм вследствие патологического состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с подтвержденной лабораторно гиперкортизолемией, но отсутствием классических фенотипических признаков и симптомов синдрома Кушинга [8, 9]. Течение заболевания, как правило, прогрессирующее с увеличением риска всех осложнений, инвалидизации и летальности, что определяет необходимость ранней диагностики патологии [10]. Когортные исследования подтверждают, что распространенность АГ среди пациентов с подтвержденной гиперкортизолемией выше и увеличивается с периодом наблюдения [11]. Два ретроспективных исследования демонстрируют также более высокий уровень сердечно-сосудистых катастроф и смертности от всех причин среди пациентов с подтвержденной автономной гиперпродукцией кортизола [12].

Патогенез АГ при СК обусловлен гиперкортизолемией, как следствие – увеличенной реабсорбцией натрия и гиперволемией, что обусловлено минералокортикоидными эффектами избытка кортизола. Гиперкортизолемия повышает чувствительность сосудов к вазоконстрикторным факторам и увеличивает концентрацию ангиотензиногена, что приводит к повышению активности ренина плазмы и уровня

Третьяк Елена Эдуардовна, м. н. с. отдела нейроэндокринологии и общей эндокринологии; 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13-А; E-mail: tretiak3@gmail.com; ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4443-6143](https://orcid.org/0000-0002-4443-6143). Черенько Сергей Макарович, д. мед. н., проф., заведующий отделом эндокринной хирургии; E-mail: sergmakar5@gmail.com.

ангиотензиногена II. АГ обратима при излечении СК в 75% случаев, но даже тотальная адреналэктомия у больных с длительно существующим СК в 25% случаев не приводит к излечению АГ вследствие вторичного поражения почек [13]. Все это подтверждает обоснованность своевременного выявления гормонального избытка у пациентов групп риска.

**Цель исследования** – определение распространенности субклинического синдрома Кушинга среди пациентов с АГ и диагностической ценности клинико-лабораторных показателей, используемых для диагностики субклинического синдрома Кушинга.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические, инструментальные – спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография; лабораторные – содержание в крови электролитов, содержание кортизола в моче; иммуноферментные – содержание кортизола, альдостерона в сыворотке крови, адренкортикотропного гормона (АКТГ), ренина в плазме; статистические – вариационный, корреляционный анализы. Оборудование: биохимический автоматический анализатор «Sapphire-400» (Япония), анализатор электролитов «EasyLyte Calcium» (США), иммуноферментный анализатор iEMS Reader MF «Multiscan» (Финляндия), анализатор «Roche Hitachi cobas e411» (Швейцария, Япония), томограф Toshiba Corporation модели «AQUILION».

Объект и методы исследования. Одноцентровое исследование – фрагмент научно-исследовательской работы отдела нейроэндокринологии и клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины «Скрининг и диагностика субклинического синдрома Кушинга» (номер государственной регистрации 0116U003042). Всего в исследование включено 390 пациентов с наличием одного/комбинации составляющих метаболического синдрома (артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена разной степени тяжести, ожирения), которые дали согласие на обследование. Разделение на группы выполнено согласно ведущему клиническому синдрому, по поводу которого пациент обратился к эндокринологу,

при этом авторами подчеркивается, что синдром являлся ведущим, но не единственным. В данной работе представлены результаты исследований пациентов, у которых доминирующей патологией является АГ. Клиническая группа разнородна и включает пациентов молодого возраста (до 40 лет) с впервые выявленной АГ, пациентов с резистентной АГ, а также пациентов с ухудшением контроля АГ на фоне ранее компенсированной гипертонической болезни, в том числе осложненной. Анализированы данные исследований 140 человек (табл. 1), из них 84 женщины (59,9%) и 56 мужчин (40,1%). Медиана возраста пациентов составляла 48,6 года (межквартильный интервал 36-62), длительности АГ – 8,5 года (межквартильный интервал (3-14). Критериями исключения были беременность, экзогенный прием стероидов, антидепрессантов, злоупотребление алкоголем, хроническое заболевание почек со снижением скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/м<sup>2</sup>, тяжелое соматическое заболевание в состоянии декомпенсации.

Проверка нормальности распределения исследуемых параметров выполнялась с помощью W-критерия Shapiro-Wilk test. Сравнение большинства значений в независимых группах выполнено с помощью U-критерия Mann-Whitney. Все статистические методы анализа оценивались при заданном пограничном значении ошибки первого порядка не более 5% –  $p < 0,05$ . Диагностическую ценность определяли с помощью ROC (Receiver Operating Characteristic) с построением

Таблица 1

#### Демографические и клинико-anamnestические характеристики пациентов с АГ

Характеристики	Группа пациентов с АГ (n=140)
Пол (% мужчин)	40,1
Возраст, лет	48,6 (36-62)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,23(18,5- 48)
Длительность АГ, лет	8,5 (3-14)
Наличие нарушений углеводного обмена, n/%	31/22,4
Ожирение, n/%	49/35

соответствующих характеристических кривых и с расчетом площади под кривыми (Area Under the Curve – AUC), согласно показателям которой оценивали качество модели. Наибольшее значение AUC характеризовало наивысшую диагностическую ценность показателя (оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью по отношению к исследованному явлению).

Лабораторные исследования скрининга и подтверждения эндогенного гиперкортицизма выполнялись согласно рекомендациям по диагностике синдрома Кушинга Европейского эндокринологического общества [14]. На первом этапе всем пациентам выполнялась ночная супрессивная проба с дексаметазоном 1 мг (overnight test, ОТ). Критерием исключения субклинического эндогенного гиперкортицизма принято значение кортизола натощак после ОТ  $<1,8$  мкг/дл. Пациентам с показателем кортизола после ОТ  $\geq 1,8$  мкг/дл выполнялись исследования второго этапа – измерение суточной экскреции свободного кортизола и определение АКТГ плазмы в 8:00. Решение о выполнении визуализационных исследований – КТ или МРТ для верификации структурных изменений надпочечников принималось при лабораторном подтверждении

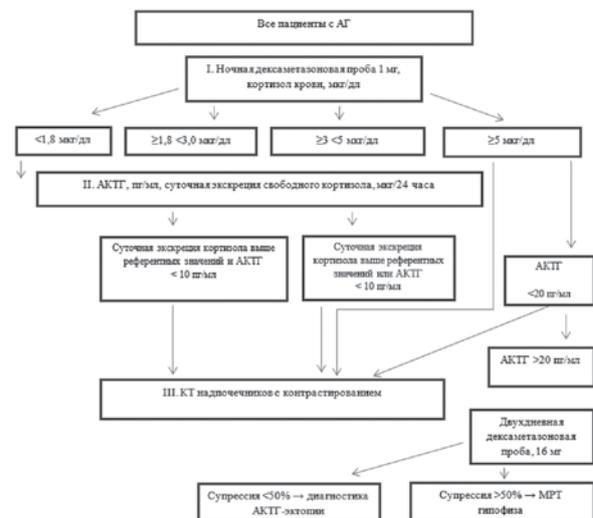


Рис. 1. Алгоритм обследования для подтверждения субклинического СК.

автономной секреции кортизола на основании соответствия лабораторных показателей пациента одному из следующих критериев: 1) уровень кортизола на фоне ОТ  $\geq 1,8$  мкг/дл  $< 3,0$  мкг/дл, АКТГ  $\leq 10$  пг/мл и суточная экскреция кортизола выше референтных значений; 2) кортизол на фоне ОТ  $\geq 3$  мкг/дл  $< 5,0$  мкг/дл и АКТГ  $\leq 10$  пг/мл / или

Таблица 2

**Демографические, клиничко-анамнестические и лабораторные характеристики пациентов с разделением по полу**

Характеристики	Мужчины (n=56)	Женщины (n=84)	Контрольна (n=50)
Возраст, лет	43,3±12,1 (20-78)	52,1±12,1 (22-76)	0,017
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5±4,3 (20-40)	32,25 ±6,39 (18,5-48)	0,211
Длительность АД, лет	7,9±6,1 (1-27)	8,8±6,13 (1-35)	0,540
Наличие нарушений углеводного обмена, %	23	21,7	1**
Ожирение, %	23,2	43,5	1**
АКТГ, пг/мл	23,2±11,1	13,9±9,3	0,065
Суточная экскреция кортизола, мкг/24 часа	343,2±132,2	288,2±191,5	0,262
Кортизол крови утром (overnight test), мкг/дл	1,9±1,9	2,1±2,78	0,734

**Примечание:** \*\* – при сравнении долей в группах использован точный тест Фишера.

## Демографічні та клініко-лабораторні характеристики пацієнтів по результатам діагностики СК

Характеристики	СК виключен (n=132)	СК підтверджено (n=8)	p
Пол (% чоловіків)	42,8	33,3	
Вік, років	45,7±14,5	57,8±15,1	0,02
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5±7,1	29,2±6,3	0,439
Тривалість АГ, років	8,38±7,6	8,7±7,2	0,52
АКТГ, пг/мл	20,06±13,71	10,8±4,7	0,027
Суточна екскреція кортизолу, мкг/24 години	351,1±211,6	277,1±121,7	0,413
Кортизол крові утретинний (overnight test), мкг/дл	1,2±1,01	4,67±3,7	<0,001
Нарушення вуглеводного обміну, %	21,4	31,3	0,507
Ожиріння, %	61,9	54,5	0,351

суточна екскреція кортизолу вище референтних значень; 3) ОТ >5,0 мкг/дл [15]. При рівні АКТГ більше 20 пг/мл пацієнтам виконувалась дводенна дексаметазонова проба (8мг/сутки), при підтвердженні супресії більше 50% МРТ-дослідження гіпофіза, при відсутності супресії пацієнт підлягав обстеженню для пошуку причини АКТГ-ектопічного синдрому. Алгоритм етапного обстеження пацієнтів представлений на рис. 1.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБСУЖДЕННЯ

Сравнение клінічних, морфофункціональних та лабораторних показників (табл. 2) не виявляє достовірної різниці між статями в показниках тривалості АГ, поширеності ожиріння та порушень вуглеводного обміну між групами. Більш високий показник АКТГ у чоловіків фізіологічний.

Дані, представлені в таблиці 3, демонструють порівняння клінічних та лабораторних показників між пацієнтами з підтвердженою в результаті етапного обстеження субклінічним СК (n=8) і

пацієнтами, у яких гіперкортицизм був виключено (n=132). Порівняння виконано з метою перевірки припущення авторів про можливість наявності клінічної характеристики, яка дозволяє позначити категорію пацієнтів, підлягає скринінгу на наявність субклінічного гіперкортицизму з найбільш високою ймовірністю підтвердження діагнозу СК.

Згідно отриманих даних, пацієнти з підтвердженою СК достовірно старші, переважають жінки, у третині пацієнтів присутні порушення вуглеводного обміну, при цьому ожиріння присутнє у половині пацієнтів (менше, ніж в групі порівняння). Не виявлено достовірності в тривалості АГ та наявності метаболічних розладів. Показник кортизолу на фоні виконання нічної дексаметазонової проби достовірно вищий, на відміну від показника суточної екскреції вільного кортизолу, який більш високий в групі порівняння. Отримані дані збігаються з результатами інших досліджень [17] – суточна екскреція вільного кортизолу має низьку інформативність при обстеженні у пацієнтів з субклінічним СК,

в отличие от АКТГ, уровень которого достоверно ниже в группе подтвержденного СК.

Для обозначения диагностической ценности выполнен корреляционный анализ. Результат подтверждает, что кортизол на фоне overnight test лучший показатель (в точке деления COP 2,04 мкг/дл чувствительность 100%, специфичность 66%). Прогностически качественной диагностической моделью может быть признан только показатель АКТГ, зависимость будет обратной – чем ниже уровень АКТГ, тем выше вероятность наличия СК. Точка деления – 8,5 пг/мл, чувствительность в точке деления 55,6%, специфичность – 90,5%, AUC – 0,722;  $p=0,014$ .

На 1 этапе СК предположен у 40 пациентов (28,9%) с показателем кортизола после ОТ  $\geq 1,8$  мкг/дл кортизола и измерение утреннего АКТГ. На 2 этапе лабораторных исследований диагноз эндогенного гиперкортицизма подтвержден у 8 человек, что составляло 5,7% от общего количества пациентов с АГ, включенных в скрининг. Всем им выполнена МСКТ надпочечников – выявлены односторонние (3 случая) и двухсторонние (4 случая) образования надпочечников с подтвержденной автономной продукцией кортизола

(соответственно 3 и 4 случая). У одной пациентки подтвержден АКТГ-зависимый синдром Кушинга на фоне аденомы гипофиза, диагноз подтвержден лабораторно методом двухдневной

дексаметазоновой пробы (16 мг), после чего аденома гипофиза верифицирована данными МРТ гипофиза. Примечательно, что у 27 из 140 пациентов с АГ (19,7%) лабораторно подтвержден первичный гиперальдостеронизм (ПГА), при этом гипокалиемия имела место только в трех случаях. У 27 пациентов с подтвержденным лабораторно ПГА показатель кортизола на фоне ОТ более 1,8 мкг/дл имели 9 человек (33% от общего числа пациентов с подтвержденным ПГА). Методами дополнительных лабораторных исследований эндогенный гиперкортицизм подтвержден у 4 пациентов, при этом у всех имели место двухсторонние образования надпочечников – предположительно двухсторонняя макроузловая гиперплазия надпочечников.

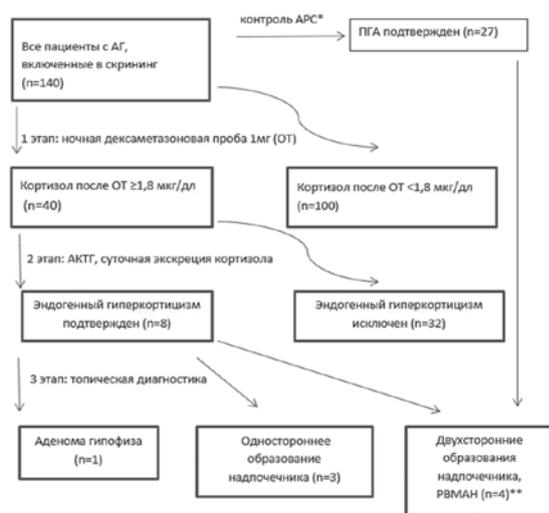
Из 7 пациентов с подтвержденным АКТГ-независимым эндогенным субклиническим гиперкортицизмом у 4 имела место смешанная продукция кортизола и альдостерона на фоне двухсторонних структурных изменений надпочечников, у трех – кортикостеромы. Всем 7 пациентам выполнено оперативное вмешательство – односторонняя адреналэктомия (в случаях двухстороннего поражения – доминирующего надпочечника). Из группы ПГА односторонние образования (альдостеромы) при этом выявлены у 9 (33%) пациентов, в 14 случаях (51,8%) на МСКТ визуализированы одно / двухсторонняя гиперплазия. Можно сделать выводы, что в

Таблица 4

**Характеристики диагностической эффективности клинических и лабораторных показателей как маркеров субклинического СК у пациентов с АГ**

Показатель	COP	Se, % (95% ДИ)	Sp, % AUC (95% ДИ)	95% ДИ
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,5	23,1	40,5	0,429
Длительность АГ, лет	4,5	72	58	0,5
АКТГ, пг/мл	8,5	55,6	90,5	0,722
Кортизол крови (overnight test), мкг/дл	2,04	100	66	0,425
Суточная экскреция кортизола, мкг/24 часа	475,3	-	30	0,425
Возраст, лет	61	61	19	0,738

**Примечание:** Se – чувствительность, Sp – специфичность; COP (cut-off point) – точка разделения, ДИ – доверительный интервал.



**Рис. 2.** Результаты скрининга субклинического СК у пациентов с АГ.

**Примечания:** \* – контроль альдостерон-ренинового соотношения (АРС) для исключения ПГА выполнялся согласно клиническим показаниям [6, 16];

\*\* – у 4 пациентов с двухсторонними образованиями надпочечников имела место смешанная гиперпродукция альдостерона и кортизола на фоне двухсторонней макроузловой гиперплазии надпочечников (РВМАН, Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia).

результате исследования группы пациентов, которые обратились к эндокринологу по поводу АГ, скрытый эндогенный гиперкортицизм подтвержден у 5,7% пациентов, в 7 случаях имела место автономная продукция кортизола надпочечниками на фоне одно или двухсторонних образований надпочечников, у одного пациента верифицирован АКТГ-зависимый синдром Кушинга на фоне аденомы гипофиза. Схематически результаты исследования представлены на рисунке 2.

То, что в половине случаев (4 из 8), имела место сочетанная гиперпродукция кортизола и альдостерона на фоне двухсторонних структурных изменений по типу макронодулярной гиперплазии, подтверждает данные предыдущих исследований авторов [18]. Выполненное исследование подтверждает, что ПГА как причина вторичной АГ остается доминирующей эндокринной патологией по сравнению с эндогенным гиперкортицизмом – среди пациентов с АГ у 19,7% верифицирован ПГА, у 5,7% эндогенный гиперкортицизм, в половине случаев последнего – в сочетании с ПГА. Результаты анализа диагностической ценности лабораторных показателей позволяют утверждать, что, кроме кортизола, наиболее значимым является показатель

АКТГ, причем СОР (cut-off point) 8,5 пг/мл выше, чем предлагают авторы многоцентровых исследований [19]. Потенциально использование данного критерия позволит установить диагноз субклинического СК раньше. Очевидно, что поскольку каждому отдельному из анализируемых показателей (за исключением кортизола) не свойственны одновременно высокая чувствительность и специфичность для прогнозирования наличия у пациента субклинического СК, логично разработать интегрированный маркер (модель), который включает анамнестические, клинические и лабораторные показатели.

## ВЫВОДЫ

1. Скрытая гиперкортизолемиа может быть выявлена при нацеленном скрининге и диагностике у 5,7% пациентов с артериальной гипертензией.
2. Преобладающим вариантом субклинического синдрома Кушинга являются двусторонние (4 из 8, узловая гиперплазия) и односторонние (3 из 8, аденомы) образования надпочечников, кортикотропинома гипофиза обнаружена у 1 пациента.
3. Наиболее информативным диагностическим тестом является ночная дексаметазоновая проба.
4. Уровень АКТГ крови является вторым по значимости лабораторным тестом с рациональным применением порогового уровня в 8,5 пг/мл.
5. В половине случаев скрытой гиперкортизолемии, установленной при скрининге пациентов с АГ, наряду с автономной секрецией кортизола можно обнаружить наличие первичного альдостеронизма, что требует повышенного внимания врачей и к этой форме симптоматических гипертензий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-western countries. N Engl J Med. 2004 Jun 10; 350(24):2438-40.
2. Kovalenko VM, Kornatskyi VM., editors. [Medical and social features of diseases of circulatory system (analytic and statistical manual)]. K; 2009. 147 p. [Ukrainian].
3. Chirpa S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Oct; 15 Suppl 4:S281-8.
4. Carey RM. Overview of endocrine systems in primary hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 Jun; 40(2):265-77.
5. Schwartz GL. Screening for Adrenal-Endocrine

- Hypertension: Overview of Accuracy and Cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Jun; 40(2): 279-294.
6. *Svishchenko YeP, Bahrii AE, Yena LM, et al.* [Recommendations on differential diagnosis of arterial hypertension]. Ukrainian Association of Cardiologists, Ukrainian Union "Against Hypertension", Ukrainian Association of Endocrine Surgeons, Association of Nephrologist of Ukraine; 2014. 61 p. [Ukrainian].
  7. *Velasco A, Vongpatanasin W.* The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2014 Sep; 16(9):528.
  8. *Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, et al.* Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2017 May; 56(2):262-266.
  9. *Chiodini I, Morelli V.* Subclinical Hypercortisolism: How to Deal with It? *Front Horm Res*. 2016; 46:28-38.
  10. *Belaia ZhE, Rozhinskaia LYa, Melnichenko GA, Dedov II.* [Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism]. *Problemy Endokrinologii*. 2012; 58(4):35-41. [Russian].
  11. *Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al.* Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May; 2(5):396-405.
  12. *Debono M, Bradburn M, Bull M., et al.* Cortisol as a Marker for Increased Mortality in Patients with Incidental Adrenocortical Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec; 99(12): 4462-4470.
  13. *Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Felders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group.* The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011 Sep; 165(3):383-92.
  14. *Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al.* The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May; 93(5):1526-40.
  15. *Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Tabarin A, et al.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: G1-G34.
  16. *Cherenko SM, Larin OS, Shchekaturova LV.* [Current approaches to diagnosis, therapeutic and surgical treatment of primary hyperaldosteronism]. *Lvivskii Medychnyi Chasopys*. 2010; 16(4):87-90. [Ukrainian].
  17. *Starker LF, Kunstman JW, Carling T.* Subclinical Cushing syndrome: a review. *Surg Clin North Am*. 2014 Jun; 94(3):657-68.
  18. *Cherenko S, Tretiak O, Tovkai O.* [Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): initial clinical experience in Ukraine]. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2016; (2):85-93. [Ukrainian].
  19. *Lee SH, Song KH, Kim J, et al.* New diagnostic criteria for subclinical hypercortisolism using postsurgical hypocortisolism: the Co-work of Adrenal Research study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jan; 86(1):10-18.

## РЕЗЮМЕ

**Скринінг субклінічного синдрому Кушинга у пацієнтів з артеріальною гіпертензією****О.Е. Третьяк, С.М. Черенько**

**Мета дослідження** – визначення поширеності субклінічного синдрому Кушинга (СК) серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і діагностичної цінності клініко-лабораторних показників, які використовуються для діагностики субклінічного СК.

**Об'єкт і методи дослідження.** В групу скринінгу СК включено 140 осіб з АГ, з них 84 жінки (59,9%) і 56 чоловіків (40,1%). Медіана віку пацієнтів становила 48,6 року, тривалість АГ – 8,5 року. Згідно затвердженого алгоритму на 1 етапі скринінгу всім пацієнтам виконано визначення кортизолу на тлі нічної дексаметазонової проби, з пороговим значенням 1,8 мкг/дл. На 2 етапі виконані аналізи добової екскреції вільного кортизолу і рівня АКТГ вранці.

**Результати і обговорення.** В результаті скринінгу СК серед пацієнтів з АГ субклінічний СК підтверджений у 8 пацієнтів (5,7%). Переважаючим варіантом субклінічного синдрому Кушинга є двобічні (4 з 8, вузлова гіперплазія) і одnobічні (3 з 8, аденоми) утворення надниркових залоз, кортикотропінома гіпофіза виявлена у 1 пацієнта. При порівнянні групи пацієнтів з АГ із пацієнтами з АГ на тлі СК достовірних відмінностей у тривалості захворювання, наявності метаболічних ускладнень і рівня добової екскреції кортизолу не виявлено. Найбільш інформативним діагностичним тестом є нічна дексаметазонова проба з пороговим значенням СОП (cut-off point) 2,04 мкг/дл. Рівень АКТГ

крові є другим за значимістю лабораторним тестом з пороговим значенням COP (cut-off point) 8,5 пг/мл. У половині випадків прихованої гіперкортизолемії, встановленої при скринінгу пацієнтів з АГ, поряд з автономною секрецією кортизолу підтверджений первинний гіперальдостеронізм. Для оптимізації діагностики пацієнтів груп ризику потрібна розробка інтегрованої моделі, яка включає анамнестичні, клінічні і лабораторні показники.

**Ключові слова:** вторинна артеріальна гіпертензія, субклінічний синдром Кушинга, кортизол, АКТГ.

### SUMMARY

#### Screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with arterial hypertension

*Tretyak O, Cherenko S*

**Research aim** – to determine the prevalence of subclinical Cushing's syndrome (CS) among patients with arterial hypertension (AH) and diagnostic value of the clinical laboratory indexes used for diagnostics of subclinical CS.

**Object and methods.** The group of CS screening included 140 people with AH, 84 women (59.9%) and 56 men (40.1%). The median age of patients was 48.6 years, AH duration – 8.5 years. According to the approved algorithm cortisol after overnight dexamethason test was assessed in all patients at 1st screening stage, with threshold value of 1.8 mcg/dl. At the 2nd stage daily excretion of free cortisol and ACTH levels were assessed in the morning.

**Results and discussion.** As a result of screening CS among patients with AH subclinical CS was confirmed in 8 patients (5.7%). The prevailing variants of subclinical Cushing's syndrome are bilateral (4 of 8, nodular hyperplasia) and unilateral (3 of 8, adenomas) formations of adrenal glands, the corticotropinoma of hypophysis was found in 1 patient. When comparing groups of patients with AH and patients with AH on a background of CS, reliable differences in disease duration, metabolic complications and level of daily excretion of cortisol was not revealed. The most informative diagnostic test is overnight dexamethason test with COP threshold value (cut-off point) 2.04 mcg/dl. The ACTH level is laboratory test, second by significance, with the COP threshold value (cut-off point) 8.5 pg/ml. In half of cases of the hidden hypercortisolemia established when screening patients with AH along with independent secretion of cortisol primary hyperaldosteronism is confirmed. Optimization of diagnostics in risk groups requires development of integral model which includes anamnestic, clinical and laboratory indicators.

**Key words:** secondary arterial hypertension, subclinical Cushing's syndrome, cortisol, ACTH.

*Дата надходження до редакції 06.02.2018 р.*