

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Эндокринологический научный центр

УТВЕРЖДАЮ

Главный специалист-
эксперт-эндокринолог

Министерства здравоохранения
и Социального развития России

академик РАН и РАМН

И.И. Дедов



БОЛЕЗНЬ ИЩЕНКО-КУШИНГА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

(Практическое руководство для врачей)

Под редакцией
Академика РАН, РАМН Дедова И.И. и
Академика РАМН Мельниченко Г.А.

Москва
2012

Практическое руководство для врачей разработано сотрудниками отделения нейроэндокринологии и остеопатий, лаборатории гормонального анализа и отдела лучевой диагностики ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

д.м.н, профессором Маровой Е.И.,

к.м.н Араповой С.Д.,

к.м.н. Белой Ж.Е.

д.м.н профессором Рожинской Л.Я.,

д.б.н. Колесниковой Г.С.

д.м.н. А.В. Воронцовым

В практическом руководстве для врачей «Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение» на современном уровне обобщены материалы, изложенные в основополагающих монографиях и журнальных статьях, написанных ведущими отечественными и зарубежными специалистами, занимающимися изучением нейроэндокринных заболеваний, в частности, болезни Иценко-Кушинга. Пособие содержит таблицы, схемы и рисунки, облегчающие понимание проблемы для практического врача. Материал хорошо систематизирован, изложен кратко, доступным языком, что позволяет рекомендовать применение пособия для врачей различного профиля.

Формат – 60х90/8 Печать офсетная. Гарнитура Newton. Тираж 3500 экз.

Изготовлено в «УП Принт» Россия, Москва, 129626, ул. 3-я Мытищинская, д. 16

www.up-print.ru

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 АКГГ – адренокортикотропный гормон
 АКГГ-ЭС – АКГГ-эктопический синдром
 БИК – болезнь Иценко-Кушинга
 БПД – большая проба с дексаметазоном
 ГИ – гиперинулинемия
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ИМТ – индекс массы тела
 ИР – инсулинорезистентность
 ИРИ – иммунореактивный инсулин
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КТ – компьютерная томография
 КРГ – кортикотропин рилизинг-гормон
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 МПД – малая проба с дексаметазоном
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 НКС – нижние каменные синусы
 НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПРЛ – пролактин
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 СИК – синдром Иценко-Кушинга
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХГ – хорионический гонадотропин

ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность
ЭГ — эндогенный гиперкортицизм
ЭХЛА — электрохемилюминесцентный анализ
CD-31 — маркер ангиогенеза
Ki-67 — маркер пролиферативной активности

ВВЕДЕНИЕ

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА (БИК) — это многосимптомное прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное опухолью гипофиза, продуцирующей избыточное количество адренокортикотропного гормона (АКТГ). Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса гиперкортицизма [1]. Болезнь Иценко-Кушинга является наиболее частой причиной (80-85%) органической гиперпродукции кортизола — эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). В 10-20% случаев ЭГ развивается из-за первичной патологии надпочечников, а в 5-10% случаев АКТГ продуцирует нейроэндокринная опухоль любой локализации (медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромафинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д.) [2,3].

Распространенность кортикотропином среди других аденом гипофиза составляет около 14%. Соотношение микро — и макроаденом гипофиза по размеру оценивается различными исследованиями, однако большинство работ свидетельствуют о значительном преобладании микроаденом. Так по данным литературы и по данным ЭНЦ микроаденомы (образования размером до 10 мм, расположенные в пределах турецкого седла) выявляются в большинстве случаев (75-80% случаев), макроаденомы, распространяющиеся за пределы турецкого седла, составляют (15-20%). Инвазивные аденомы встречаются редко, при этом может наблюдаться смешанный характер их секреции (АКТГ-ПРЛ секретирующие, АКТГ-СТГ секретирующие). У пациентов с БИК в ряде случаев (5-15%), аденомы гипофиза не визуализируются (хотя на операции, как правило их находят) а на МРТ — в гипофизе обнаруживается неоднородность структуры, без увеличения объема гипофиза [3-6].

До настоящего времени БИК остается одним из самых тяжелых нейроэндокринных заболеваний, которое характеризуется, серьезными осложнениями, прогрессирующей инвалидизацией пациентов, со-

крашением продолжительности жизни, повышенным риском смерти в сравнении с общей популяцией, если не проведено своевременное и адекватное лечение.

Наиболее крупное исследование, посвященное изучению осложнений и смертности у больных с эндогенным гиперкортицизмом, — многоцентровое ретроспективное исследование Mission [7]. Среди проанализированных данных 5092 пациентов из всех стран, за исключением Африки, 612 больных наблюдались и лечились в ЭНЦ. Всего было зарегистрировано 356 летальных случаев (7%), статистически значимо чаще погибали пациенты в активной стадии заболевания ($p < 0,01$) и больше мужчины по сравнению с женщинами ($p < 0,01$). Среди причин смерти лидировали тяжёлая инфекция или сепсис (17%), а также инфаркт (9%) и инсульт (6%). Таким образом, именно эти осложнения являются наиболее опасными, и им должно уделяться максимальное внимание в практическом ведении пациентов.

В то же время своевременная диагностика и адекватно выбранное раннее лечение позволяет сократить смертность, предупредить тяжёлые осложнения и значительно улучшить качество жизни пациентов. Широкое внедрение в клиническую практику трансфеноидальной аденомэктомии наряду с современной радиохирургией привело к повышению эффективности лечения БИК. В последние годы активно разрабатываются фармакологические способы лечения пациентов с БИК, у которых не удалось достичь ремиссии нейрохирургическими и радиохирургическими методами.

Настоящее практическое руководство для врачей основано на многочисленном клиническом материале обследованных и пролеченных в ФГБУ ЭНЦ пациентов с БИК и отражает современные взгляды на этиологию, патогенез, клиническую картину, диагностику и лечение БИК.

Пособие рассчитано на эндокринологов, нейрохирургов, терапевтов, гинекологов и врачей других медицинских специальностей.

Определение и классификация гиперкортицизма

Гиперкортицизм по этиологическому фактору подразделяется на эндогенный (АКТГ-зависимый, АКТГ-независимый), экзогенный (ятрогенный) и функциональный (псевдо-Кушинг)

Экзогенный гиперкортицизм (ятрогенный синдром Кушинга) может развиваться в результате приема глюкокортикоидов, превышающих физиологическую дозу по поводу эндокринных (при гипофункции коры надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников) или других заболеваний (заболевания крови, соединительной ткани, кожи, бронхиальная астма и т.д.).

Функциональный гиперкортицизм (или псевдо-Кушинг синдром), может возникнуть при ожирении, метаболическом синдроме, алкоголизме, заболеваниях печени, беременности, некомпенсированном сахарном диабете, психических заболеваниях.

Эндогенный гиперкортицизм

АКТГ-зависимые формы:

- Болезнь Иценко-Кушинга (БИК), обусловленная опухолью гипофиза кортикотропиномой и/или гиперплазией кортикотрофов адекватнофиза.
- АКТГ-эктопический синдром, причиной которого являются опухоли эндокринной и не эндокринной систем, секретирующие АКТГ и/или кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)

АКТГ-независимые формы:

- Синдром Кушинга, обусловленный опухолью коры надпочечника (доброкачественной кортикостеромой или раком коры надпочечника).
- Синдром Кушинга, связанный с микроузелковой гиперплазией коры надпочечника.
- Синдром Кушинга, обусловленный макроузелковой гиперплазией коры надпочечника.
- Пре-Кушинг — «неполный» или «скрытый» синдром гиперкортицизма, наблюдается при «неактивных» опухолях надпочечника

(инсиденталом), когда у пациентов не выражена клиническая манифестация гиперкортицизма, но имеется полная автономность секреции кортизола опухолью.

Болезнь Иценко-Кушинга

Впервые клиническая картина БИК была описана в 1912 году канадским нейрохирургом Кушингом, который наблюдал пациентку с характерным симптомокомплексом [1]. В то время он полагал, что заболевание обусловлено опухолью надпочечника, однако позже им было сделано предположение, что это связано с базофильной опухолью гипофиза, которая может быть причиной гиперкортицизма. Несколько позже, независимо от него в 1924 году указанный симптомокомплекс описал русский невропатолог Н.М.Иценко. В дальнейшем в нашей стране это заболевание стало называться по именам обоих авторов «Болезнь Иценко-Кушинга», а в зарубежной литературе носит название «Болезнь Кушинга» («Cushing's disease»).

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования последних двадцати лет свидетельствуют о росте числа диагностированных кортикотропином при БИК более, чем в 2 раза. Количество вновь выявленных случаев БИК в год прогрессивно растет от 1.5 до 3.9 случаев на 1 млн. населения [8-11]. Видимо, это связано с усовершенствованием методов диагностики кортикотропином и информированием врачей общей практике об этом заболевании.

Однако, установить истинную распространенность БИК достаточно сложно, так как в ряде случаев заболевание может иметь медленное (торпидное) течение, и проходит от 2 до 5 и более лет между появлением первых симптомов БИК и установлением диагноза.

Для ранней диагностики заболевания целесообразно проводить скрининг гиперкортицизма среди пациентов с «высоким риском» [12]:

- 1) Молодые люди с необычными проявлениями для их возраста (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, плохо контролируемый сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертония, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин)
- 2) Пациенты с изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма
- 3) Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела
- 4) Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника

Этиология и патогенез

При анализе анамнестических данных часть больных отмечают появлению признаков заболевания на фоне полного здоровья, некоторые пациенты начало заболевания связывают с эмоциональным стрессом, черепно-мозговой травмой, у женщин часто заболевание возникает после родов или повторных аборт. Многие авторы указывают на большую предрасположенность женщин (3: 1), и лиц молодого возраста (от 20 до 40 лет) к данному заболеванию, но БИК может также развиваться в детском и подростковом возрасте, значительно реже заболевание встречается у пожилых людей [11, 12].

В настоящее время полагают, что патогенез развития аденомы гипофиза при БИК является многоступенчатым процессом. В кортикотрофах возникают характерные рецепторно-пострецепторные дефекты; различные гормоны и факторы роста влияют на дальнейшую трансформацию нормальных кортикотрофов в опухолевые с гиперсекрецией АКТГ и развитием гиперкортицизма. Молекулярно-биологические исследования показали, что первично возникает активирующая мутация кортикотрофа, ведущая к моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки. Это подтверждается наличием генных мутаций в исходных клетках — аллельная потеря в 11q13 (в 28% кортикотропином), мутации типа *gsp* (6%). В развитии АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза так же играет роль инактивация генов, подавляющих рост опухоли (в том числе и апоптоза — *p53*, *Bcl-2*), и ослабление действия ингибирующих нейrogормонов [2].

Смешанные полигормональные кортикотропиномы, секретирующие кроме АКТГ СТГ, ПРЛ и другие гормоны, возникают из мультипотентных клеток-предшественников *de novo*. В результате иммуногистохимических исследований в удаленных опухолях, было показано, что клетки кортикотропином могут продуцировать один и более гормонов в различных комбинациях: АКТГ-СТГ-ПРЛ-ЛГ-ФСГ; АКТГ-СТГ-ПРЛ; АКТГ-СТГ; АКТГ-ЛГ-ФСГ [13].

При иммуногистохимическом исследовании указанных опухолей проявляют иммунореактивность к различным гормонам, это не всегда

сочетается с повышением концентрации гормонов в периферической крови и клинической картиной. Особенность полигормональных новообразований заключается в агрессивном характере их распространения: они обладают инфильтративным ростом в окружающие структуры адено- и/или нейрогипофиза.

Роль промоторов в активизации уже трансформированных кортикотрофов, в образовании гиперплазии и роста опухоли играет ген, трансформирующий опухоль гипофиза (pituitary tumor transforming gene — *PTTG*), гипоталамические гормоны в совокупности с местными ростовыми факторами.

В АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза выявлена высокая экспрессия *PTTG*, которая приводит к активации протоонкогенов или потере гетерозиготности опухолей-супрессорных генов, а так же к стимуляции экспрессии местных ростовых факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор роста фибробластов).

Избыточная секреция кортикотропин рилизинг-гормона (КРГ), связанная с развитием гипертрофических изменений в паравентрикулярном и аркуатном ядрах гипоталамуса, дефект ингибирующих гормонов являются стимулами для чрезмерной клеточной пролиферации и способствуют опухолевой прогрессии [14].

Важную роль в развитии АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза играют такие местные ростовые факторы, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста, цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор, подавляющий лейкомию, грелин.

В 28% кортикотропином обнаружены делеции маркера хромосомы 11q13 — рецессивные генетические изменения в гене, подавляющие рост опухоли. Выявлены и другие мутации в генах, ответственные за подавление роста опухоли (*Nm23*, *p53*, *Bcl-2*, однако до конца их влияние на образование и рост кортикотропином не изучено [2].

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин и дофамин, которые воздействуют через соответствующие рецепторы и вызывают снижение секреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации циклического аденозинмонофосфата в нормальном гипофизе. В опухоли эти процессы могут нарушаться за счет изменения состава G-белков (*gsp*-мутации) и функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами [15].

Таким образом, в основе патогенеза БИК лежит неконтролируемая гиперсекреция АКТГ кортикотропиномой, с последующим повыше-

нием функциональной активности всех трех зон коры надпочечников: стимуляция клеток пучковой зоны ведет к гиперсекреции кортизола, клубочковой приводит к повышению синтеза альдостерона, а сетчатой к усилению образования андрогенов, в частности дегидроэпиандростерона, что и формирует синдром и клиническую картину гиперкортицизма и связанного с ним нарушениями всех видов обмена веществ.

Клиническая картина

Клиническая картина БИК весьма многообразна. Начало заболевания часто связано с жалобами пациентов на увеличение массы тела, изменение аппетита, утомляемость, бессонницу, расстройство памяти, раздражительность, депрессию, повышение АД, нарушение менструального цикла, различной степени выраженности у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин, боли в спине, нарушения углеводного обмена, замедление роста на фоне прибавки массы тела у детей.

Если БИК не диагностируется на начальном этапе и своевременно не вылечена, то длительно существующая гиперпродукция кортизола приводит к значительному изменению внешности и формированию всего комплекса клинических проявлений гиперкортицизма и его осложнений, которые обуславливают стойкую потерю трудоспособности и сокращение продолжительности жизни (рис 1).

Надо отметить, что не у всех пациентов с БИК имеются жалобы и симптомы, характерные для гиперкортицизма, в полном объеме. Это зависит от длительности, характера течения и выраженности гиперкортицизма. Своеобразное перераспределение жира у пациентов с БИК можно объяснить неодинаковой чувствительностью жировой ткани разных частей тела к влиянию избыточного количества глюкокортикоидов и вторичным гиперинсулинизмом, а также катаболическим действием глюкокортикоидов на мышечную и костную ткань. При осмотре обращают на себя внимание трофические изменения кожных покровов, которые приобретают багрово-цианотичную окраску (лицо, шея, верхняя часть груди). При этом отмечается сухость, мраморность кожи и подчеркнутый сосудистый рисунок. На внутренней поверхности бедер, в области груди, плеч, живота появляются широкие полосы растяжения (стрии) красно-фиолетового цвета, что связано с дистрофией кожной матрицы. Повышенная ломкость сосудов при незначительных ушибах или травмах способствует образованию многочисленных мелких подкожных кровоизлияний (петехий). Иногда отмечается усиление пигментации кожи, которая наиболее выражена в области кожных складок и местах повышенного трения (шея,

- Основные симптомы и синдромы:**
- Избыточная масса тела с дислипидемическим ожирением (94%)
 - Изменения кожи (стрии, сухость, акне) и пирсутизм - 77%
 - Проксимальная миопатия - 75%
 - Нарушение половой функции (нарушения менструального цикла у женщин и снижение либидо и потенции у мужчин) - 85%
 - Системный остеопороз - 93%
 - Артериальная гипертония - 93%
 - Стероидная кардиопатия - 73%
 - Нарушения углеводного обмена (70%) сахарный диабет (20%)
 - Нефропатия/мочекаменная болезнь - 65%
 - Вторичный иммунодефицит - 70%
 - Энцефалопатия - 75%

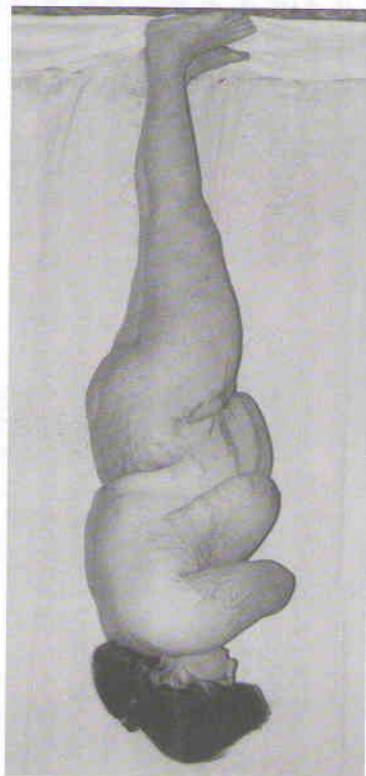


Рисунок 1

Основные жалобы:

- Изменение внешнего вида («лунообразное» и багрово-красное лицо, увеличение живота при относительно худых конечностях)
- Прибавка массы тела
- Различные изменения кожи (полосы растяжения от красного до багрового цвета, нечистота и сухость кожи, синяки), избыточный рост волос на лице и теле у женщин
- Повышение АД, мышечная слабость
- Головные боли, снижение памяти, настроения и частая депрессия
- Аменорея у женщин и снижение потенции у мужчин
- Боли в спине, снижение роста (задержка в росте у детей)

область локтевых суставов, подмышечные впадины, промежность, внутренняя поверхность бедер и др.). У женщин наблюдается гипертрихоз на лице (усы, борода, бакенбарды), груди, конечностях, при этом волосы на голове часто выпадают, облысение идет по мужскому типу. У ряда пациентов имеются характерные гнойничковые высыпания «акне», наклонность к фурункулезу, грибковые поражения кожи и ногтей пластинок.

У пациентов, которые заболели в детском возрасте, одним из ранних симптомов гиперкортицизма является замедление темпов роста, или полная его остановка. Наряду с замедлением темпов роста у подростков отмечается задержка дифференцировки скелета. Разница между паспортным и костным возрастом у этих больных от 1 года до 5 лет. При избыточной секреции андрогенов корой надпочечников может наблюдаться преждевременное половое созревание.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и свертывающей системы крови

Одними из наиболее ранних и серьезных осложнений гиперкортицизма являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые занимают одно из первых мест в тяжести течения и прогнозе лечения БИК [11]. У 75-90% пациентов повышается артериальное давление (АД), как систолическое, так и диастолическое. Гипертензия достоверно коррелирует с выраженностью и длительностью гиперкортицизма, так как избыточное количество кортизола обладает минералокортикоидным действием, а нарушение регуляции в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе приводит к гиперсекреции альдостерона.

Длительно существующий гиперкортицизм, висцеральный ожирение и АГ являются основными факторами, приводящими к развитию дислипидемии.

Наряду с повышением АД, у пациентов с БИК, наблюдаются нарушения сердечной деятельности (жалобы на периодически возникающие боли в области сердца, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, отеки голеней). Электрокардиографические данные часто указывают на признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение ритма и электрические изменения в сердечной мышце, которые могут быть вызваны снижением внутриклеточного калия (электролитно-стероидная кардиопатия). Тяжесть кардиоваскулярных осложнений, ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз при БИК, определяется развитием концентрической гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции правого и левого желудочка по I типу.

Клиницистам необходимо помнить о возможности существования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гиперкортицизмом, не проявляющих кардиологических жалоб. Как правило, это касается бессимптомной диастолической дисфункции, бессимптомной гипертрофии миокарда желудочков и ряда других находок, выявляемых с помощью активного обследования [16]. Некоторые авторы указывают на инфаркт миокарда как частую причину смерти пациентов с гиперкортицизмом. Однако вопрос о частоте ишемической болезни сердца и атеросклерозе коронарных артерий при гиперкортицизме спорный. С одной стороны, секционные данные 70-х годов, когда смертность пациентов с БИК была выше, чем в настоящее время свидетельствовали о редкости коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда у этих пациентов. С другой стороны, глюкокортикоиды, влияя на жировой обмен, приводят к атерогенным изменениям в крови и в сосудистой стенке. Была обнаружена также тесная корреляция между повышенным содержанием кортизола в сыворотке, коронарным атеросклерозом и гипертриглицеридемией (IVa тип гиперлипидемии) или сочетанием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемией (IIa и IIb типы гиперлипидемии). Гиперкортизолемиа вызывает повышение ЛПОНП и ЛПНП, изменяются концентрации аполипопротеинов, соотношение апоВ к апоА увеличивается более 1, что приводит к росту атерогенности. Кортикостероиды вызывают изменения в сосудистой стенке (нарушение обмена, проницаемости), усиливают распад коллагена. ЛПОНП проникают в интиму сосудов при увеличении межклеточных пространств, «промежуточные» липопротеиды и наиболее атерогенные, поступают через неповрежденный эпителий.

Для БИК характерны повышенный риск тромбозов и нарушений в системе гемостаза. Так было показано, что при активной стадии гиперкортицизма выявляется гиперкоагуляционный синдром, который проявляется повышением свертывания крови, замедлением фибринолиза, повышением концентрации фибриногена, повышением уровня Д-димера. При этом также наблюдается дисфункция эндотелия, как дополнительный фактор риска тромбозов и атеросклероза (повышение уровня PAI-1 и фактора Виллебранта). [15].

Нарушения углеводного обмена

Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности развиваются по некоторым данным у 70% пациентов с БИК [17].

У большинства пациентов с БИК наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), но у 15-20% развивается стероидный диабет. Сахарный диабет при БИК относится по классификации ВОЗ к

другим типам сахарного диабета, развивающийся при различных эндокринопатиях (БИК, акромегалия, феохромоцитоз и т.д.). В основе гипергликемического действия ГК лежит увеличение глюконеогенеза в печени и почках с ускорением синтеза «ключевых» ферментов глюконеогенеза, а также некоторых трансминаз, необходимых для трансформации аминокислот в углеводы. Кроме того, особенностью сахарного диабета при БИК является гиперинсулинизм (повышение уровня инсулина (ИРИ) и С-пептида в сыворотке крови), инсулинорезистентность (снижение чувствительности к внутривенному введению экзогенного инсулина), редкое появление кетоацидоза и осложнений. При определении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с БИК без диабета как с нормальными показателями ОГГГ, так и при НТГ, было отмечено, что его значения превышают таковые в популяции. Возможно, распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с гиперкортицизмом выше, чем предполагается.

Нарушения половой системы и репродукции

При БИК нарушения половой функции являются наиболее ранним проявлением гиперкортицизма как у женщин, так и у мужчин.

У женщин репродуктивного возраста нарушения менструальной функции встречаются в 67-86% случаев. Характер этих нарушений разнообразный: от опсо- или олигоменореи, до аменореи. Аменорея в большинстве случаев вторичная, первичная аменорея или задержка менструации встречается в том случае, если манифестация заболевания происходит в препубертатном или пубертатном периоде. Однако даже при сохраненном менструальном цикле у пациенток часто нарушается овуляция, которая сопровождается бесплодием.

При осмотре и гинекологическом обследовании иногда наблюдается избыточный рост волос на лице и теле, лакторея, задержка полового развития у девочек в виде недоразвития молочных желез, гипоплазии матки и яичников. У женщин при гинекологическом обследовании, выявляются трофические изменения наружных гениталий (дряблость подкожной клетчатки, цианоз слизистых, наличие «холестериновых бляшек»). Даже при сохраняющемся менструальном цикле может диагностироваться гипотрофия матки и поликистоз яичников. Появление гиперпролактинемии у пациенток с БИК может быть обусловлено наличием смешанной аденомы гипофиза, состоящей из кортикотрофных и лактоотрофных клеток, секретирующих АКТГ и пролактин (ПРЛ). Таким образом, нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при БИК существенно угнетают функцию репродуктивной системы у женщин на разных уровнях. КРГ и проопиомеланокортино-

вые пептиды подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, глюкокортикоиды тормозят выделение ЛГ в гипофизе и секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках, а также снижают чувствительность различных тканей к эстрадиолу.

Наступление беременности и роды при активном гиперкортицизме встречаются редко (у 4-8% пациентов репродуктивного возраста), так как при избыточной секреции кортизола наблюдается высокая распространенность ановуляции.

Наступление беременности у пациентки с активной стадией БИК является нежелательным для здоровья плода и матери, так как часто происходит спонтанное прерывание беременности, преждевременные роды, мертворождение. Кроме этого, наблюдается высокая частота развития врожденных пороков развития у плода, осложнение беременности у матери. Прерывать беременность рекомендуется в сроки до 12 недель.

Если пациентка в активной стадии заболевания не хочет прерывать беременность, вопрос о пролонгировании беременности решается при совместном консилиуме эндокринолога, нейрохирурга и акушера — гинеколога. В этом случае предпочтение в выборе метода лечения отдается трансфеноидальной аденомэктомии. При эффективно проведенной операции, во II триместре наступает регресс симптомов гиперкортицизма, затем до родов необходим совместный контроль акушеров-гинекологов и эндокринологов. Следует также проводить своевременную профилактику, диагностику и терапию гестоза и фетоплацентарной недостаточности. В III триместре беременности рекомендуется родоразрешение после подготовительной симптоматической терапии. Досрочное родоразрешение проводится по показаниям. В родах и послеродовом периоде у пациентки может быть слабость родовой деятельности, преждевременное отхождение околоплодных вод, явления надпочечниковой недостаточности, кровотечения. При показаниях вводят глюкокортикоиды. В разные сроки после родов может ухудшиться течение основного заболевания и возникнуть рецидив.

Дети, рожденные от матерей с БИК, могут иметь признаки недоношенности, дефицита массы тела, нарушения углеводного обмена, склонности к повышенной заболеваемости. Они должны находиться на диспансерном учете у педиатра, эндокринолога и невролога. При развитии у них надпочечниковой недостаточности им назначают глюкокортикоиды. Однако большинство детей, рожденных от матерей с ремиссией БИК, оказываются практически здоровыми, без выраженных изменений в эндокринной системе.

У мужчин также довольно часто наблюдаются нарушения половой и репродуктивной функции: снижение полового влечения, эректильная дисфункция, расстройство эякуляции, нарушения сперматогенеза различной степени выраженности [18].

Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин с БИК обусловлены наличием двух основных патогенетических факторов: гипогонадизма и гиперкортицизма. При этом, как правило, гипогонадизм является вторичным, что связано с отрицательным воздействием избытка кортизола на гонадотропин-продуцирующую функцию гипофиза. При лабораторном обследовании отмечается снижение уровня тестостерона в сочетании со сниженными уровнями ЛГ и ФСГ, но даже у пациентов без гипогонадизма половая и другие системы подвергаются отрицательному воздействию высоких концентраций глюкокортикоидов, что само по себе приводит к снижению как полового влечения, так и эректильной функции. Гиперкортицизм, отрицательно действует на иммунную систему и приводит к манифестации или обострению инфекционно-воспалительных заболеваний мужской половой системы (простатит, уретрит, папилломавирусные инфекции и т.д.).

Вторичный иммунодефицит

Характерным для БИК является вторичный иммунодефицит, который связан с длительными метаболическими эффектами избытка глюкокортикоидов [2]. У пациентов часто выявляются клинические проявления вторичного иммунодефицита: гнойничковые или грибковые поражения кожи и ногтевых пластин, трофические язвы голеней, гнойные свищи, длительный период заживления послеоперационных ран. Симптомы вторичного иммунодефицита связаны с нарушениями клеточного (лимфопения с уменьшением абсолютного числа Т и В-лимфоцитов) и гуморального (при сохранении в норме иммуноглобулинов А и М имеется отчетливая тенденция к снижению уровня иммуноглобулина G) иммунитета. При этом отмечены также изменения со стороны всех показателей интерфероновой системы [16].

Система мочеобразования и мочевыделения

У пациентов с БИК часто диагностируются поражения мочевого выделительной системы, которые связаны с артериальной гипертензией и выделением почками большого количества кальция (гиперкальциемия). [12]. У некоторых больных обнаруживается нефролитиаз (до 40% пациентов с БИК). Для большинства из них характерны боли в поясничной области ноющего характера, реже в виде колики, гематурия, самопроизвольное отхождение конкрементов. На УЗИ почек нередко

обнаруживаются множественные камни. Камни чаще состоят из фосфатов, реже из уратов. Нефролитиаз может осложняться пиелонефритом, который имеет латентное течение, но при его диагностике необходимо приступить к лечебным мероприятиям, т.к. есть риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН). Часто у больных с БИК обнаруживается мочевого инфекция, которая в ряде случаев может привести к генерализации инфекционного процесса и послужить причиной сепсиса в условиях вторичного иммунодефицита

Стероидный остеопороз

При эндогенном гиперкортицизме остеопороз обнаруживают у 40-90% пациентов [19,20]. Выраженность остеопороза и болей в спине находится, как правило, в тесной зависимости от выраженности и тяжести гиперкортицизма [21]. Возникновение болей связано не только с механическим сдавлением спинномозговых корешков, но и с их отеком, который развивается под влиянием гиперсекреции кортизола, а также компрессионной деформацией позвонков. В первую очередь остеопороз развивается в костях свода черепа, позвоночника, таза, в ребрах, позже в процесс вовлекаются периферические отделы скелета. Для выявления компрессионных переломов тел позвонков и переломов ребер необходимо визуально оценить у всех пациентов рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Для исследования минеральной плотности кости (МПК) проводится двухэнергетическая рентгеновская денситометрия. Далеко не у всех пациентов с БИК, даже при наличии низкотравматичных переломов обнаруживается достоверное снижение МПК. В биохимическом анализе крови обнаруживается подавление маркеров костеобразования (остеокальцина), в то время как маркеры костного разрушения не отличаются от контроля или повышены [22, 23].

Детальный патогенез ГК остеопороза продолжает изучаться. Глюкокортикоиды оказывают влияние на клетки костной ремоделирующей единицы, подавляя дифференцировку мезенхимальной стволовой клетки в остеобласты, способствуя апоптозу, через стимуляцию рецептора пероксисом активатора пролифератора гамма 2 (PPAR gamma 2) и подавления *wnt/beta-catenin* сигнала [24,25]. В зрелых остеобластах ГК подавляют синтез коллагена I типа, уменьшая, таким образом, костный матрикс доступный для минерализации [24, 26]. ГК также ускоряют апоптоз остеобластов и остеоцитов [27]. Функция остеокластов не изменяется или даже несколько повышается [2]

Помимо прямого влияния на клетки костной ткани, ГК оказывают негативное воздействие, изменяя гормональный статус пациентов.

ГК способствуют снижению синтеза инсулиноподобного рогового фактора I (ИРФ-I), простагландина E₂ (ПГЕ₂), повреждается синтез белков, связывающих ИРФ, ускоряется катаболизм кальцитриола, нарушается синтез половых гормонов у мужчин и женщин [2].

Другие внескелетные эффекты ГК вносят существенный вклад в нарушение фосфорно-кальциевого обмена и, соответственно, развитие инвалидизирующих переломов. ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и уменьшают реабсорцию кальция в почечных канальцах [28, 29].

Кроме того, развитие миопатии при ГК остеопорозе способствует увеличению риска падений и периферических переломов.

Состояние нервной системы и психические расстройства

Пациенты с БИК часто отмечают появление тяжести в голове, головные боли различной локализации, головокружения, раздражительность. По мере длительности и выраженности гиперкортицизма снижается психическая активность в виде астении, повышенной утомляемости. Многие пациенты жалуются на снижение памяти и способности, снижение настроения (вспышки раздражительности, гнева, которые могут чередоваться с депрессией и эйфорией). Депрессивный синдром часто связан с изменением внешности, что может приводить даже к суицидальным попыткам. Иногда острое психическое состояние требует специального лечения, но обычно успешное лечение основного заболевания приводит к нормализации психической деятельности [2].

Течение и степень тяжести БИК

Течение БИК может быть: **торпидным** (симптомы заболевания развиваются в течение нескольких лет), **прогрессирующим** (симптоматика гиперкортицизма развивается в течение нескольких месяцев) или **циклическим**.

Циклический вариант течения гиперкортицизма при БИК встречается редко. Обобщенные данные зарубежной литературы свидетельствуют о том, что такое течение заболевания может наблюдаться не только при БИК (54%), но и при АКТГ-ЭС (около 26%) и синдроме Кушинга (около 11%). Так называемые циклы гиперкортицизма могут происходить регулярно или эпизодически, с межциклическими промежутками, продолжительностью от нескольких дней до нескольких месяцев и лет. Поставить диагноз такого гиперкортицизма чрезвычайно трудно, считается, что для постановки его должно быть зафиксировано три пика гиперкортицизма и два состояния нормокортизолемии, при этом у таких пациентов периоды избыточной продукции глюко-

кортикоидов сопровождаются выраженной клинической картиной заболевания, которые чередуются с периодами их регресса [30]. Однако если удаётся установить причину гиперкортицизма, пациенту сразу оказывается максимально радикальное лечение и циклическость заболевания реально наблюдается только в случае неустойчивой локализации опухоли.

В зависимости от выраженности клинических проявлений гиперкортицизма у пациентов с БИК **выделяют несколько степеней тяжести заболевания [2]:**

- **Легкая форма** — характеризуется умеренной выраженностью симптомов. При этом некоторые симптомы, такие как остеопороз, нарушение менструальной функции могут отсутствовать.
- **Средняя форма** — характеризуется выраженностью всех симптомов заболевания, но отсутствием осложнений.
- **Тяжелая форма** — устанавливается в том случае, когда с развитием всех клинических проявлений заболевания, наблюдаются различные осложнения: сердечно-сосудистая недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, прогрессирующая миопатия, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией, психические расстройства различной степени выраженности и т. д.

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагностика гиперкортицизма, определение его различных форм — одна из наиболее сложных проблем клинической эндокринологии [31, 32].

При наличии характерных жалоб и определенной клинической симптоматики необходимо заподозрить у пациента гиперкортицизм.

Сбор анамнеза играет важную роль в определении генеза гиперкортицизма на первом этапе, для исключения ятрогенного (лекарственного) гиперкортицизма. Лекарственный гиперкортицизм может развиваться у пациентов при приеме ГК по поводу многих заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, заболевания крови и т.д.), а также при первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности, когда глюкокортикоиды назначаются в качестве заместительной терапии. При развитии ятрогенного гиперкортицизма, методы введения ГК препаратов могут быть разными (per os, парантеральный, внутрисуставной, ингаляционный, интраназальный и т.д.).

Клинический осмотр помогает обратить внимание врача на внешние признаки заболевания и сопоставить их с жалобами пациента. Трудности в своевременной клинической диагностике гиперкортицизма заключается в том, что ни одна из жалоб не является основополагающей, так как клиническая картина у каждого пациента отличается многообразием симптомов, различной степени их выраженности. Просмотр старых фотографий часто помогает врачу лучше оценить клинические изменения за определенный отрезок времени.

При умеренной выраженности симптомов гиперкортицизма дифференциальная диагностика, в первую очередь, проводится между функциональным гиперкортицизмом: у взрослых пациентов между БИК и алиментарным ожирением и метаболическим синдромом, который протекает с АГ, ожирением, нарушениями углеводного обмена, гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью и гиперлипидемией. У детей и подростков надо дифференцировать БИК от ожирения пубертатного периода, при котором клиническая картина также может напоминать клинику гиперкортицизма: ожирение, стрии, умеренная

АГ, нарушение полового развития (табл. 2). Иногда по клинической картине удаётся заподозрить этиологию гиперкортицизма (табл. 3), хотя в данном случае клинические данные ещё менее специфичны.

Таким образом, только на основании клинической картины гиперкортицизма поставить диагноз болезни Иценко-Кушинга не представляется возможным, поэтому основным в диагностике являются результаты гормональных исследований, функциональных проб и методов топической диагностики [33, 34].

Таблица 2 Дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга и функционального гиперкортицизма по клинической картине и течению заболевания

Признаки	БИК	Функциональный гиперкортицизм
Внешний вид и масса тела	Ожирение с перераспределением подкожно-жировой клетчатки, матронизм, тонкие конечности, атрофия мышц, часто гиперпигментация кожных покровов	Ожирение с равномерным/или небольшим неравномерным распределением жировой клетчатки, редко небольшой матронизм, часто гинекомастия у лиц мужского пола, гиперпигментация кожи на теле в местах трения одежды
Рост	Замедление темпов роста в детском возрасте	Нормальный рост или высокорослость у подростков
Полосы растяжения (стрии)	Широкие, багрово-красного цвета, бледнеющие при ремиссии заболевания	Чаще мелкие, множественные, розово-красного цвета, бледнеющие при уменьшении массы тела
Поражение кожи, ногтей, волос	Гнойничковые, грибковые поражения	Не характерно
Остеопороз	Выражен	Отсутствует
Течение заболевания	Прогрессирующее, иногда циклическое, повышенное АД	Торпидное, умеренное повышение АД, массы тела
Кортизол в моче	Повышен	Нормальный/иногда незначительно повышен
Ритм кортизола в плазме и слюне	Нарушен (повышен в 23:00)	Не нарушен (нормальный 23:00)

МГД (малая проба с дексаметазоном)	Отрицательная	Положительная
------------------------------------	---------------	---------------

Таблица 3. Дифференциальная диагностика БИК, АКГГ -ЭС и синдрома Кушинга по клинической картине и течению заболевания

Показатели	БИК	СИК	АКТГ-ЭС
Клинические проявления гиперкортицизма	Выражены	Выражены	Выражены
Течение заболевания	Торпидное, реже прогрессирующее/или циклическое	Прогрессирующее, реже торпидное/иногда циклическое	Прогрессирующее, реже торпидное/иногда циклическое
Мышечная слабость	Выражена умеренно	Выражена	Резко выражена
Пол	Чаще женский	Женский и мужской	Чаще мужской
Возраст	20-40 лет и старше	любой	Чаще старше 40-50 лет
Меланодермия	Слабо выражена	Не выражена	Резко выражена
Калий в плазме	Нормальный или слегка понижен	Нормальный или понижен	Выраженная гипокалиемия
Натрий в плазме	Нормальный	Повышен, реже нормальный	Повышен, реже нормальный

Лабораторное подтверждение эндогенного гиперкортицизма

Для первоначального скрининга рекомендуются следующие тесты [12, 33, 34]:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче
 - определение уровня свободного кортизола в слюне, собранной пациентом в вечернее время (в 23.00)
 - малая проба с дексаметазоном (определение уровня кортизола в крови утром после приёма 1 мг дексаметазона накануне в 23.00)
- Другие исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма (длинный тест с дексаметазоном (2мг в день на 48 часов); исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 23.00 у бодрствующего или

спящего пациента) не обладают лучшими диагностическими возможностями, но более трудоёмки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга [12].

Существуют общие ограничения всех методов диагностики эндогенного гиперкортицизма:

- Беременность
- приём глюкокортикоидных гормонов (перед проведением скрининга важно собрать информацию обо всех медикаментах (любой формы введения), принимаемых пациентом накануне появления клинических симптомов или в настоящее время, чтобы исключить ятрогенный гиперкортицизм)
- острые инфекционные заболевания
- обострение хронических заболеваний
- тяжёлые соматические заболевания (почечная и печёночная недостаточность), терминальные состояния, острые периоды инсульта и инфаркта
- диагностированные злокачественные новообразования,
- тяжёлые психические расстройства
- злоупотребление алкоголем (установленный диагноз хронический алкоголизм или употребление крепких алкогольных напитков ежедневно).

При указанных состояниях интерпретация результатов исследования затруднительна или невозможна.

Ввиду низкой диагностической информативности не рекомендуется использовать случайное определение уровня кортизола в слюне или сыворотке крови, а также АКГГ, в том числе в утренние часы, исследовать мочу на 17-кетостероиды, проводить тест толерантности к инсулину с определением кортизола, тест с лоперамидом. Не целесообразно для установления факта наличия гиперкортицизма проводить тесты, которые используются для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (например, ритм АКГГ, болевая проба с дексаметазоном (8мг)).

Методы визуализации (магниторезонансная томография, компьютерная томография и т.д.) оправданы уже после лабораторного подтверждения гиперкортицизма ввиду высокой распространённости синдрома как гипотифа, так и надпочечников в популяции, а также высокой стоимости исследования.

Диагностические возможности рекомендуемых тестов, их интерпретация, практические аспекты проведения и их ограничения представлены в Таблице 4 и в приложении (табл. 1).

Таблица 4. Особенности проведения и диагностические возможности современных лабораторных тестов, применяемых для подтверждения или исключения гиперкортицизма органической природы.

Точка раз- деления (чувстви- тельность, спе- цифич- ность)	Свободный кортизол в слюне, собранный в 23:00	Малая проба с дексаметазоном (ЭХЛА)	Свободный кор- тизол в моче
	Электрохемилюминесцентный метод (ЭХЛА) 9,4 нмоль/л для пациентов с ожирением (чувствитель- ность-84,4%, специфич- ность-92,3%) и 6,85 нмоль/л (чувствительность-91,1%, специфичность-96,9%) среди людей с нормальным ИМТ.	50 нмоль/л (уро- вень кортизола в крови после дексаметазона) чувствительность 95% специфич- ность (80%).	верхняя граница нормального значения, раз- работанная для соответствую- щего метода – 80%-89% чув- ствительность и специфичность

Для подтверждения диагноза ЭГ, как правило, необходимо проведение двух тестов: определения свободного кортизола в слюне в 23:00 и малая проба с дексаметазоном. По нашим данным [35] ложноположительный результат обоих тестов наблюдался лишь у двоих пациентов с ожирением, что составляет ошибку не более 2,5% для конкордантного ложительного результата. Ложноотрицательных результатов для обоих тестов в исследовании на Российской популяции не наблюдалось, т.е. если уровень свободного кортизола в слюне менее 9,6 нмоль/л, а кортизол крови после проведения МПД менее 50 нмоль/л, ЭГ может быть исключен на момент исследования. При дискордантном результате обоих тестов рекомендуется продолжить исследование с определением уровня кортизола в суточной моче и кортизола в крови в 23:00. При невозможности определения свободного кортизола в слюне, до проведения МПД необходимо исследовать экскрецию свободного кортизола в суточной моче.

После выявления и подтверждения гиперкортицизма проводится дифференциальная диагностика его форм (БИК, СИК, АКТГ-ЭС).

По мнению исследователей, алгоритм дифференциальной диагностики между БИК, СИК и АКТГ-ЭС должен начинаться с исследования уровня АКТГ и его ритма, проведения большой пробы с дексаметазоном (БПД), если требуется проведение пробы с кортико-тропин-рилизинг-гормоном (КРГ) или десмопрессином, и методов топической диагностики: МРТ головного мозга и КТ/или СМКТ надпочечников.

Исследование АКТГ и его ритма (8:00 и 23:00) в плазме крови

Определение ритма секреции АКТГ в плазме крови оказывает большую помощь в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (БИК и АКТГ-ЭС) с АКТГ-независимым синдромом Кушинга, обусловленного новообразованием надпочечника или его гиперплазией.

Известно, что АКТГ, так же как и кортизол у здоровых лиц, секретируется периодически и подчиняется циркадному ритму, с максимальной секрецией в утренние (6-8:00) и минимальной секрецией в ночные (23:00-2) часы.

У большинства пациентов с БИК отмечается увеличение уровня АКТГ в утренние часы (60-100 пг/мл), по сравнению с нормой (6,8-25,9 пг/мл). Учитывая то, что разброс индивидуальных показателей АКТГ в утренние часы часто бывает значительным, как в норме, так и при БИК, в настоящее время принято считать, что наиболее информативным для диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма является определение АКТГ в вечернее время (23:00), когда у здоровых лиц этот показатель минимален, а при БИК повышен, т.е. ритм секреции АКТГ отсутствует (табл.5).

Для синдрома Иценко-Кушинга характерно снижение уровня АКТГ в плазме крови в любое время суток (8:00 и 23:00) на фоне клинических проявлений гиперкортицизма. При определении низкого уровня АКТГ пациенту показано КТ надпочечников.

Для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопического синдрома рекомендуется проведение большой пробы с дексаметазоном (БПД), периферической пробы с КРГ или десмопрессином, селективный забор крови из нижних каменных синусов со стимуляцией КРГ или десмопрессином [36].

Данные функциональные пробы основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза: подавление в ответ на введение больших доз глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение КРГ или десмопрессиона, в то время как эктопическая опухоль, так же как и кортикостероидпродуцирующие опухоли надпочечников, не обладают такими свойствами.

Большая проба с дексаметазоном (БПД)

БПД может проводиться в двух вариантах, как классическая большая проба Лидлла (прием 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 2 суток) с исследованием концентрации свободного кортизола в суточной моче до и после приема препарата, так и ночной вариант теста

(кортизол в плазме крови исследуют в 8:00 до пробы, затем в этот день в 23:00-24:00 рег ос прием 8 мг дексаметазона и на следующий день определяется в 8:00 уровень кортизола в плазме крови). Интерпретация результатов ночного теста аналогична БПД по моче: снижение уровня кортизола в крови или в суточной моче у большинства пациентов с БИК должно составить не менее 60% от исходного уровня. Приблизительно у 20% пациентов с БИК результаты пробы могут быть отрицательными (достаточное снижение кортизола не достигнуто), что может быть обусловлено тяжелым течением заболевания или развитием вторичной аденомы коры надпочечника при длительно нелеченной БИК. У большинства пациентов с АКТГ-ЭС БПД — отрицательная, однако, у 20-30% результаты пробы могут быть положительными, так как продукция АКТГ (а следовательно и кортизола) у некоторых карциноидных опухолей может ингибироваться дексаметазоном.

При СИК снижения уровня кортизола при проведении БПД не происходит — проба отрицательная. Данные многоцентровых исследований показали, что чувствительность и специфичность, использования того или иного варианта проб оказались сопоставимыми и составляли соответственно 81-86% и 67-69%. В России использование БПД пока еще широко распространено, несмотря на ее невысокую чувствительность и специфичность, за рубежом ее применяют ограниченно.

В сомнительных случаях, по мнению большинства исследователей, необходимо проводить периферическую пробу с десмопрессином или КРГ. К сожалению, КРГ нет в России, а десмопрессин для внутривенного введения зарегистрирован, но мало доступен.

Пробы с КРГ и десмопрессином

Пробы с КРГ и десмопрессином широко применяются за рубежом для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС.

С этой целью используется **синтетический КРГ человека** (в Европе) или овечий КРГ (в США). Препарат вводится в/в в дозе 100 мкг и определяется АКТГ и кортизол в течение 1 часа с 15 минутными интервалами. Проба считается положительной, если уровень АКТГ на 15-30 минут увеличится на 35% от исходного уровня, а уровень кортизола на 20%. Если АКТГ увеличивается менее чем на 35%, в кортизол менее 20%- проба считается отрицательной. При БИК в 91% случаев проба положительная. У пациентов с АКТГ-ЭС чаще не происходит повышения АКТГ на 35% и более — проба отрицательная [36]. Широкое применение нашла периферическая проба с десмопрессином (аналог вазопрессина). Вазопрессин (ВП) наряду с кортиколиберином (КРГ) является важным регулятором секреции АКТГ гипофизом. Связыва-

ние КРГ и ВП с соответствующими рецепторами на кортикотрофах (R1-для КРГ и V3- для ВП) стимулирует синтез ПОМК- АКТГ [36]. При проведении пробы в/в вводится 10 мкг десмопрессина и в течение 60-120 минут, с 15 минутным интервалом определяют уровень АКТГ и кортизола.

При БИК у 92% пациентов при введении десмопрессина наблюдается повышение АКТГ на 15-30 минуте более чем на 50% от исходного уровня, а кортизола более чем на 20% от исходного уровня — проба положительная. При АКТГ-ЭС уровень АКТГ в ходе пробы увеличивается не более чем на 20-30%, а уровни кортизола в течение всей пробы остаются повышенными.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга, синдрома Кушинга и АКТГ-эктопического синдрома по результатам гормональных исследований и функциональных проб

	БИК	АКТГ-ЭС	СИК
Ритм АКТГ в плазме крови	Повышен/реже нормальный Ритм нарушен	Значительно повышен Ритм нарушен	Снижен
БПД	Чаще положительная/реже отрицательная	Чаще отрицательная/иногда положительная	Отрицательная
Проба с КРГ	Положительная	Отрицательная	Отрицательная
Проба с десмопрессином	Положительная	Отрицательная	Отрицательная

Основные трудности в дифференциальной диагностике между БИК и АКТГ-ЭС возникают тогда, когда результаты БПД, периферических проб с КРГ или десмопрессином бывают сомнительными, и/или при проведении МРТ-головного мозга не диагностируется аденома гипофиза. В этих случаях пациенту показано проведение селективного забора крови из нижних каменных синусов.

Селективный забор крови из нижних каменных синусов

Методика забора крови из нижних каменных синусов была внедрена за рубежом с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (БИК и АКТГ-ЭС) в восьмидесятые годы прошлого века. Сначала использовали катетеризацию обоих каменных синусов с забором крови на АКТГ, а в начале девяностых

годов, было предложено использование при этом стимулирующих веществ (КРГ и десмопрессина) для повышения чувствительности (90-100%) и специфичности (98-100%) данного метода. В России эта методика была впервые внедрена в ФГБУ ЭНЦ в 2009 году [37].

В настоящее время принято считать, что метод проведения селективного забора крови из нижних каменных минусов на фоне стимулирующих проб с КРГ или десмопрессином, является «золотым» стандартом в дифференциальной диагностике БИК и АКГГ-ЭС. Исследование проводится путем катетеризации правого и левого каменного синуса через бедренную артерию, с забором крови на АКГГ из каждого синуса и на периферии на -5 и 0 минуте до и в введение 8 мкг десмопрессина и на 3, 5, 10-й минуте после введения. Затем осуществляется расчет градиента как в базальных условиях, так и на фоне стимуляции. У пациентов с БИК градиент концентрации АКГГ центр/периферия $> 2-3$, при АКГГ-ЭС < 2 [38, 39]. С целью дальнейшего повышения чувствительности метода в ходе процедуры предлагается определять градиент пролактина для контроля положения катетера, так как неправильное положение катетера является частой причиной ложноотрицательного результата. Активно изучается возможность оценки отношения максимального градиента АКГГ после стимуляции и градиента пролактина с целью дальнейшего улучшения чувствительности метода [40, 41]. Селективный забор крови из каменных синусов является инвазивным методом, при котором иногда могут встречаться осложнения (гематома в месте пункции бедренной вены, аллергическая реакция на введение контраста, единичные случаи тромбоза и ТЭЛА).

Таким образом, селективный забор крови из нижних каменных синусов, на фоне стимуляции КРГ или десмопрессином, необходимо проводить по показаниям: в тех случаях, когда нет явных признаков аденомы гипофиза на МРТ и/или имеется отрицательный результат БПД.

Инструментальные методы топической диагностики

Выявление аденомы гипофиза

МРТ-исследование гипоталамо-гипофизарной области. В настоящее время МРТ с использованием современных томографов является наиболее информативным методом в диагностике аденом гипофиза при БИК. Кортикотропиномы при БИК имеют относительно небольшие размеры (средний диаметр может составлять 5-6 мм, но могут встречаться размеры 1-2 мм), что делает их выявление с помощью других методов лучевой диагностики сложным. Точность диагностики микроаденом гипофиза повышается при проведении МРТ с контрастным усилением.

нием. При проведении МРТ головного мозга можно получить информацию о распространении аденомы за пределы турецкого седла и степень вовлечения окружающих структур. По данным ФГУ ЭНЦ [42] при БИК у 70% пациентов были выявлены микроаденомы, т.е. образования до 10мм, расположенные в пределах турецкого седла, но могут встречаться и макроаденомы (15%), когда размеры образования превышают 10мм. У меньшей части пациентов (15%) встречались неоднородность структуры, признаки «пустого» турецкого седла или вообще отсутствовала патология турецкого седла. При АКГГ-ЭС, у большинства пациентов патологии гипофиза нет, однако в редких случаях при эктопической секреции КРГ, может быть выявлена вторичная аденома гипофиза [42].

Рентгеновская компьютерная томография гипоталамо-гипофизарной области (КТ и МСКТ). До недавнего времени КТ — головного мозга в диагностике аденом гипофиза при БИК использовалась широко. Однако, с помощью этого метода микрокортикотропиномы диагностировались только в 30-65% случаев, но в последние годы с появлением мультиспиральной КТ (МСКТ) и усовершенствованием методов контрастного усиления, повысилось качество диагностики микроаденом гипофиза до 70-75% [43].

КТ-признаками изменений sellarной области при БИК являются уплотнение стенок кавернозных синусов, наличие в них жировых включений с одновременным снижением денситометрических показателей костных структур турецкого седла. Кроме этого, специфическими КТ-признаками кортикотропином являются: увеличение фронтального размера гипофиза более 8 мм, неоднородность показателей плотности ткани полости турецкого седла, наличие в нем гипо- и гиперденсных образований, деструкция и снижение минеральной насыщенности костных структур турецкого седла. В совокупности эти КТ-признаки указывают на объемный процесс в гипофизе, его гиперплазию или наличие одной или нескольких кортикотропином очень маленького размера (от 0.5 до 2.0 мм) в толще железы [43].

Тем не менее МСКТ головного мозга для диагностики микроаденом гипофиза не имеет преимуществ перед МРТ

Рентгенография костей черепа в настоящее время не является основным методом диагностики аденомы гипофиза, тем более кортикотропиномы при БИК, относятся в основном к микроаденомам. Однако при невозможности проведения МРТ или МСКТ головного мозга, это исследование может быть начальным этапом диагностики аденом гипофиза при БИК в поликлинических условиях. В этом случае необходимо

димо сделать обзорную боковую и прицельную краниограмму черепа, которые позволяют оценить форму, размеры, состояние стенок турецкого седла, деструкцию дна седла, обусловленную неравномерным асимметричным ростом опухоли. При БИК турецкое седло чаще всего (в 74%) имеет округлую форму и в размерах не увеличено (в 82%), редко — размеры турецкого седла могут быть на верхней границе нормы. При БИК могут наблюдаться косвенные признаки аденомы гипофиза: двуконтурность дна седла, локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла (спинка и клиновидные отростки), истончение стенок седла, гиперпневматизация пазухи основной кости, умеренно выраженное повышение внутричерепного давления, участки обызвествления твердой мозговой оболочки [44].

Выявление патологии надпочечников

Методы УЗИ, КТ, МСКТ, МРТ-томография широко используются в выявлении патологии надпочечников при синдроме Кушинга.

Ультразвуковое исследование надпочечников (УЗИ) является начальным звеном диагностики патологии надпочечников в поликлинических условиях при гиперкортицизме. При этом может выявляться диффузная гиперплазия надпочечников при БИК и АКТГ-ЭС, а при СИК — опухоль надпочечника. Информативность метода для выявления диффузной и/или диффузно-узловой гиперплазии надпочечников зависит от опыта специалиста, который проводит исследование, и составляет от 60 до 80%.

КТ, МСКТ, МРТ-томография надпочечников в настоящее время являются основными методами визуализации надпочечников. При их применении у пациентов с БИК можно выявить увеличение линейных размеров надпочечников (утолщение ножек и длины), диффузное (60–70%) или диффузно-узловое увеличение в одном (от 1–3 мм) или обоих надпочечников, а также наличие узлообразования (от 0.5 и более в диаметре), повышенная плотность паренхимы железы более 20 Н [45].

При СИК обнаруживается опухоль одного из надпочечников, при уменьшенных или нормальных размерах другого надпочечника.

Радиоизотопное исследование надпочечников с йод-холестеролом (сцинтиграфия). С помощью этого метода при визуализации надпочечников оценивается их функциональная активность. Если оба надпочечника визуализируются симметрично, то можно думать о двусторонней их гиперплазии, которая характерна для БИК и АКТГ-ЭС. При СИК одностороннее накопление изотопа указывает на локализацию опухоли надпочечника.

ЛЕЧЕНИЕ

Как показывает большой мировой опыт, все пациенты с выявленным гиперкортицизмом должны подвергаться активному лечению, как можно в более короткие сроки. Главные цели лечения пациентов с БИК, независимо от выбранного метода лечения представлены в Таблице 6.

Таблица 6 Главные цели лечения БИК, независимо от выбранного метода

• Регресс клинических симптомов заболевания (снижение массы тела с нормальным распределением подкожно-жировой клетчатки, нормализация артериального давления, восстановление репродуктивной функции и т.д.);
• Нормализация уровня и ритма секреции кортизола в плазме крови и слюне;
• Нормализация уровня и ритма АКТГ, в плазме крови;
• Нормализация суточной экскреции кортизола с мочой;
• Восстановление нормальных гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений по результатам МПД;

В настоящее время для лечения БИК используются следующие методы:

1. Хирургический метод

- Аденомэктомия (трансназальный или транскраниальный доступ);
- Адреналэктомия (двусторонняя адреналэктомия, в сочетании с лучевой терапией на гипоталамо-гипофизарную область);

2. Радиохирurgia

- Облучение гипофиза узкими пучками протонов;
- Гамма-нож;
- Линейный ускоритель «Novalis»;

4. Медикаментозная терапия (как дополнительный, но не основной метод лечения БИК)

- Препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках;
- Длительно действующие аналоги соматостатина;

- Агонисты дофамина;
- Симптоматическая терапия;

Хирургический метод и радиохirurgия являются основными методами лечения БИК. Медикаментозную терапию при БИК следует применять при подготовке к проведению основных методов лечения или как дополнение к ним, при отсутствии ремиссии заболевания. Основными факторами, определяющими метод лечения являются: наличие аденомы гипофиза, тяжелые сопутствующие заболевания, желание пациента.

Хирургический метод

Аденомэктомия — признана методом первого выбора в патогенетическом лечении БИК.

Показания к нейрохирургической операции:

- любая форма БИК при наличии аденомы гипофиза;
- любая форма БИК при отсутствии аденомы гипофиза на МРТ, но доказанном центральном генезе заболевания с помощью селективного забора крови;
- рецидив заболевания при подтвержденном на МРТ или КТ продолженном росте аденомы гипофиза, или подтвержденном центральном генезе гиперкортицизма в любые сроки после проведенного ранее лечения;

Главным преимуществом нейрохирургической операции по сравнению с радиохirurgией является практически отсутствие противопоказаний и быстрая наступления ремиссии. В случае успешной (радикальной) операции в раннем послеоперационном периоде (2-10 дней) отмечается нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови, кортизола в слюне и суточной моче, уже через 3 месяца происходит исчезновение основных клинических симптомов гиперкортицизма, а через 6 месяцев развивается полная клинико-гормональная ремиссия заболевания.

Предоперационная подготовка должна включать в себя медикаментозное лечение блокаторами стероидогенеза и симптоматическую терапию, основной целью которых компенсация и коррекция выявленных осложнений заболевания.

Аденомэктомия сопровождается, как правило, небольшим количеством осложнений (5-14%) и низкой послеоперационной летальностью (0-1%), в случае проведения операции квалифицированным хирургом. Из легких осложнений встречаются воспалительные процессы в придаточных пазухах носа, несahарный диабет, которые носят транзиторный характер и купируются в течение короткого времени,

при назначении патогенетической терапии. Более серьезные осложнения в виде назальной ликвореи и менингита встречаются редко, и чаще связано с характером роста опухоли. Риск развития пангипопитуитаризма после первой операции небольшой.

По мнению ряда исследователей [2, 47, 48], считается, что **ранними (2-10 дней) критериями эффективности нейрохирургической операции служат:**

- Уровень кортизола в плазме крови менее 50 нмоль/л (1.8 мкг/дл) с развитием клинических признаков надпочечниковой недостаточности;
- Уровень АКТГ в плазме крови менее 10 пг/мл;
- Экскреция кортизола в суточной моче при радикально проведенной операции должна быть менее 248 нмоль/сут;

При уровне кортизола в плазме крови от 50 до 200 нмоль/л в раннем послеоперационном периоде состояние расценивается, как улучшение, но чаще всего это не сопровождается клиническими признаками надпочечниковой недостаточности и пациентам не требуется заместительная терапия. Эти больные требуют более длительного наблюдения после операции, так как может возникнуть рецидив заболевания.

При уровне кортизола в плазме крови более 200 нмоль/л, оперативное лечение чаще всего считается не эффективным и в дальнейшем эти пациенты нуждаются в повторной операции или в других методах лечения (радиотерапии).

В настоящее время имеются единичные данные по использованию оценки уровня кортизола в слюне, как маркера эффективности нейрохирургической операции и развития ремиссии заболевания. Так было показано, что снижение кортизола в слюне в вечернее время до 2 нмоль/л, является критерием развития ремиссии после операции. [47, 48].

Таким образом, преобладающий гипокортицизм, который развивается после радикально проведенной операции у большинства пациентов, не считается послеоперационным осложнением, а является хорошим прогностическим признаком развития ремиссии заболевания.

При развитии клинических и гормональных признаков надпочечниковой недостаточности дозы глюкокортикоидов подбираются индивидуально, а длительность применения глюкокортикоидов у большинства пациентов от 6 до 12 мес, иногда и более. Поэтому все пациенты с БИК после проведенной аденомэктомии нуждаются в повторном обследовании через 6 месяцев для определения оценки ремиссии заболевания и коррекции дозы заместительной терапии, или ее отмены.

Окончательная оценка эффективности аденомэктомии при БИК проводится не раньше чем через 6 месяцев после операции на основании данных клинического и гормонального обследования:

- Исчезновение клинических проявлений гиперкортицизма;
- Нормализация состояния гипоталамо-гипофизарной оси (восстановление циркадного ритма АКТГ и кортизола в плазме крови, нормализация уровня кортизола в вечернее время в слюне, экскреции свободного кортизола в моче;
- Подавление кортизола в плазме крови при проведении МПД до <50 нмоль/л (1.8 мкг/дл)

После достижения клинико-гормональной ремиссии БИК рекомендуется ежегодное мониторирование в течение 5-7 лет, затем 1 раз в 5 лет. (фото 1).

Таким образом, стойкая ремиссия БИК достигается, по данным различных авторов, через 6 месяцев в 80-92% случаев при первичной операции, но при повторной операции эффективность оперативного вмешательства ниже (около 60%) [46, 47].

Определение маркеров пролиферации, в результате иммуногистохимического исследования в удаленных кортикотропинамах является важным фактором для выявления пациентов с неблагоприятным послеоперационным прогнозом. В этих случаях как можно раньше необходимо выбрать другой метод лечения.

Прогностические факторы, влияющие на показатели послеоперационной ремиссии:

- Размер (микроаденома/макроаденома, характер распространения опухоли);
- Квалификация нейрохирурга, степень технического нейрохирургического оснащения, в частности использование эндоскопического контроля и нейронавигации;
- Отсутствие иммуногистохимических признаков инвазии и «агрессив» опухоли: (атипия клеток, наличие митозов, иммуноэкспрессия маркера клеточной пролиферации Ki 67, маркеров ангиогенеза CD31и также маркера злокачественно потенциала галектина 3, в удаленных кортикотропинамах);

Нейрохирургическая операция, как и любой метод лечения, может иметь свои относительные или абсолютные противопоказания.

Абсолютные противопоказания к проведению аденомэктомии:

- Выраженный супрасellarный рост опухоли с прорастанием в третий и боковые желудочки мозга (при БИК встречается крайне редко);

Относительные противопоказания к проведению аденомэктомии:

- Тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз (перенесенные менее 6 мес. до операции инфаркт миокарда или инсульт, тяжелая сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность, злокачественные опухоли других органов и т.д.);
- Крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания при сомнительном диагнозе гиперкортицизма центрального генеза, требующие безотлагательной двухсторонней адреналэктомии для спасения жизни пациента
- Рецидив специфических и неспецифических инфекционных заболеваний

При анализе факторов риска развития рецидива показано, что развитие его чаще происходит при макроаденомах, при морфологических признаках, по данным ИХГ в удаленной опухоли, злокачественности и высокого пролиферативного потенциала, и у лиц молодого возраста.

Повторную нейрохирургическую операцию целесообразно проводить в тех случаях, когда на МРТ-головного мозга четко диагностируется рецидив или продолженный рост аденомы гипофиза. При рецидиве БИК и при отсутствии убедительных данных за аденому гипофиза, в ряде случаев показано проведение радиохиргического лечения.

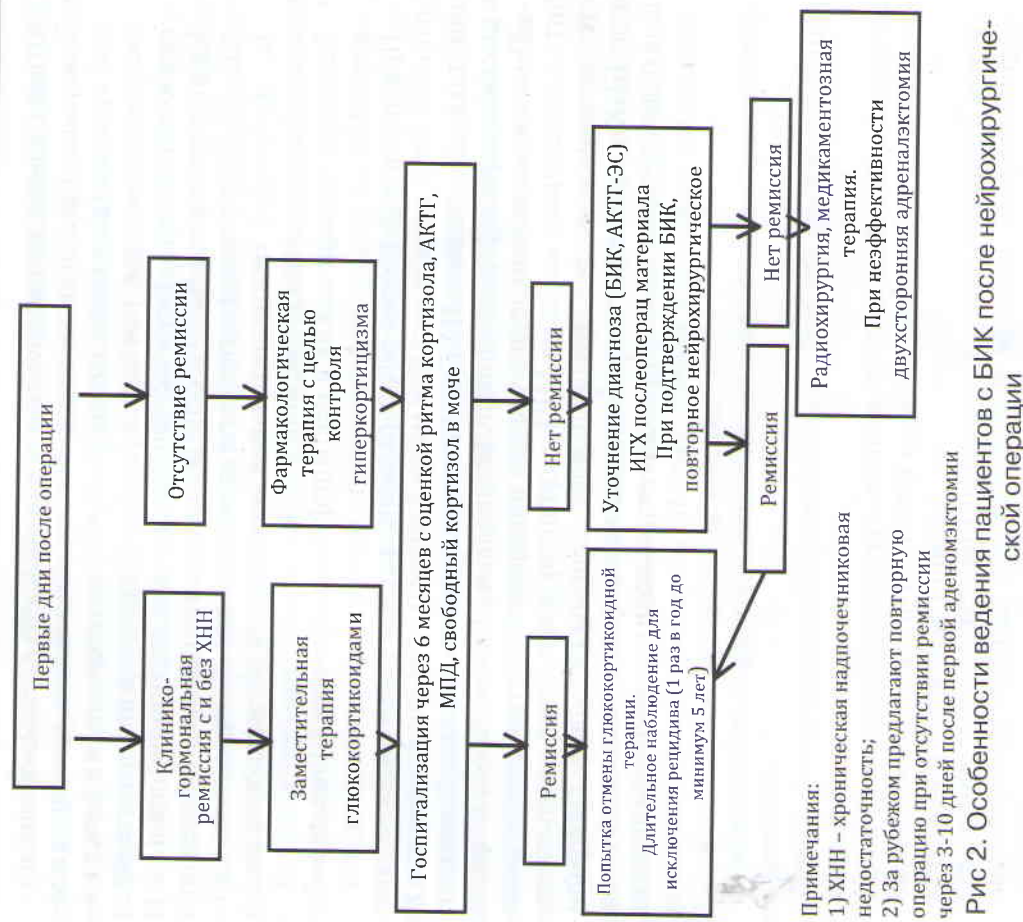


Рис 2. Особенности ведения пациентов с БИК после нейрохирургической операции

Адреналэктомия (двусторонняя тотальная) в сочетании с лучевой терапией на гипоталамо-гипофизарную область относится к комбинированному методу лечения БИК и проводится при прогрессирующем течении заболевания для спасения жизни пациента [49].

В настоящее время, в связи с широким внедрением в клиническую практику патогенетических методов лечения БИК (нейрохирургическая операция и радиохирurgia) резко сократились показания для двусторонней адреналэктомии. Показания для проведения двусторонней адреналэктомии:

- Отсутствие эффекта от основных методов лечения БИК (нейрохирургической операции или радиохирургии);
- Тяжелое прогрессирующее течение заболевания и отсутствие явных признаков прогрессирующей гипоплазии, при доказанной гипоплазии признаках аденомы гипоплазии, при доказанной гипоплазии признаках аденомы гипоплазии, при доказанной гипоплазии признаках аденомы гипоплазии;
- При АКТГ-эктопическом синдроме при установленном первичном очаге нейроэндокринной опухоли (НЭО) и прогрессировании гиперкортицизма

Лучевая терапия

Радиохирургия была внедрена в клиническую практику для лечения БИК, во второй половине прошлого века. Термин «радиохирургия» означает подведение энергии любого вида излучений в один сеанс при этом, получаемый эффект сравним с нейрохирургической операцией. Этот вид лучевой терапии более эффективен и дает меньшее количество осложнений, чем дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия).

В настоящее время в мире широко используются три основных радиохирургических метода: облучение гипофиза пучками прото-на, узко-коллимированными фотонными пучками на аппарате типа «гамма-нож» и использование высокоэнергетического рентгеновско-го излучения на медицинских линейных ускорителях, класса «Novalis». Эти виды радиохирургии могут применяться как в качестве основного лечения БИК, альтернативного нейрохирургической операции, так и как дополнение к ней, при отсутствии ремиссии заболевания, а также для профилактики рецидива аденомы гипофиза.

Протонотерапия. Наиболее распространенным и изученным методом радиохирургии на сегодняшний день в России пока является облучение пучком протонов при БИК.

Так, ФГУ ЭНЦ совместно с институтом теоретической и экспериментальной физики (ГНЦ ИТЭФ) внедрил в клиническую практику метод облучения гипofиза пучком протонов у пациентов с БИК. К настоящему моменту накоплен более чем 25 летний опыт лечения БИК и определены показания и противопоказания к данному методу лечения [48-51].

Наилучшие результаты протонотерапии у лиц молодого возраста и при отсутствии аденомы гипофиза по данным МРТ. Так, при легкой форме заболевания, протонотерапию можно использовать в качестве самостоятельного метода лечения. Средний срок наступления клинико-гормональной ремиссии в этом случае составляет 6-12 месяцев, при этом, у лиц молодого возраста, эффективность может достигать 96%.

Во время проведения сеанса облучения, врач контролирует состояние пациента, операторы дистанционно наблюдают за пучком. Доза зависит от объема опухоли, активности заболевания, предшествующего лечения, возраста пациента. Как правило, всю дозу (50-60 Грей) пациент получает за один сеанс.

Показания к протонотерапии:

- Рецидив кортикотропиномы после нейрохирургической операции, или после проведения курса протонотерапии;
- Противопоказания к проведению протонотерапии:
- Абсолютные — опухоль гипофиза более 15 мм в диаметре, супрасellarное расположение аденомы с дефектом полей зрения;
- Относительные — тяжелая форма заболевания, возраст менее 12 лет или более 60 лет, картина «пустого» турецкого седла /или кистозная аденома по данным МРТ;

Оценка эффективности протонотерапии должна проводиться не раньше, чем через 6-8 месяцев после облучения. Сроки развития клинической и гормональной ремиссии после протонотерапии варьируют в достаточно широких пределах (от 3-6 месяцев до 2 лет) и зависят от наличия или отсутствия аденомы гипофиза на МРТ, степени тяжести заболевания и возраста пациента.

Сеанс протонотерапии обычно легко переносится, но в первые сутки иногда могут быть преходящие жалобы на головную боль, тошноту, которые легко купируются дегидратационной терапией в сочетании с анальгетиками.

Основными осложнениями протонотерапии, как и других методов лучевого воздействия, является постепенное развитие гипопитуитаризма. Это связано с дегенеративно-дистрофическими постлучевыми процессами, возникающими в ткани гипофиза с течением времени. Степень гипопитуитаризма положительно коррелирует с длительностью постлучевого периода. По данным ФГБУ ЭНЦ, в первую очередь развивается надпочечниковая недостаточность (через 2,5 года), повышение уровня пролактина (связано с радиационным повреждением воронки гипофиза и склерозом диафрагмы турецкого седла) и снижение гонадотропинов (в среднем через 3 года), а также развитие гипотиреоза (в среднем через 5 лет) [48, 49].

При анализе результатов лечения протонным облучением у 197 пациентов при длительности наблюдения до 24 лет было показано, что полная клинико-гормональная ремиссия наблюдается в среднем через 1,5 года у 83,6% пациентов [49, 50].

Облучение гипофиза узкими пучками протона при БИК является эффективным и адекватным методом лечения, который имеет свои

показания и противопоказания. Протонотерапия является наиболее адекватным методом лечения БИК в случае, когда на МРТ нет явных признаков аденомы гипофиза, даже при нормальной структуре гипофиза или при неоднородности структуры аденогипофиза, но при исключении АКТГ-ЭС. Однако клинико-гормональная ремиссия заболевания наступает в более отдаленные сроки, чем после нейрохирургической операции, а проявления гипопитуитаризма развиваются чаще, чем после операции.

«Гамма-нож» и медицинские линейные ускорители. Эти методы радиохирургии используются за рубежом в течение последних 15 лет, в качестве лечения аденом гипофиза. «Гамма-нож» и медицинский линейный ускоритель класса «Novalis») стали использоваться в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко для лечения БИК, но пока нет обобщенных данных по их применению. По некоторым зарубежным данным, эффективность «гамма-ножа» при БИК достигает 75-85%. При использовании медицинских линейных ускорителей у 9 пациентов с БИК, но отсутствием эффекта после нейрохирургической операции, эффективность была отмечена через 2,5 года только у 2 пациентов. Таким образом, требуется дальнейшее накопление опыта для разработки четких показаний и противопоказаний для использования данных методов радиохирургии при БИК.

Дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия) до 70-х годов оставалась единственным патогенетическим методом лучевой терапии БИК. На современном этапе дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия) для лечения БИК не применяется из-за низкой эффективности (ремиссия наступает менее чем у 60% пациентов) и наличия серьезных постлучевых осложнений.

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективных фармакологических препаратов, способных влиять на продукцию АКТГ опухолью и уменьшать ее размеры. В последнее время обсуждается возможность снижения продукции АКТГ селективными аналогами соматостатина. Для снижения продукции кортизола надпочечниками применяются — блокаторы стероидогенеза — в качестве вспомогательной терапии при подготовке к основному методу лечения (нейрохирургическая операция или радиохирургия) или как дополнение к ним, при их неэффективности.

Препараты, направленные на снижение функции надпочечников. Эта группа препаратов применяется при БИК и других формах эндогенного гиперкортицизма, для блокирования биосинтеза стероидов в надпочечниках достаточно давно.

Фармакологические препараты, применяемые для подавления функции надпочечников:

- Производные аминоглютетимида (мамомит, ориметен);
- Производные имидазола – кетоконазол (низорал, ороназол);
- Производные пара-хлорфенила-о-рDDD (лизодрен, митотан, хлодитан);

Выбор препарата и его доза зависят от степени выраженности гиперкортицизма, тяжести клинических проявлений и переносимости пациентом. Необходимо отметить, что комбинированное применение препаратов из различных групп (кетоконазол + аминоглютетимид), может привести к более выраженному и быстрому снижению функции надпочечников при БИК. Несмотря на широкое применение кетоконазола для снижения функции надпочечников при гиперкортицизме, в инструкции по его применению нет этого показания. То есть его использование при гиперкортицизме происходит в рамках понятия «off label» – не по прямому назначению.

Табл. 7 Препараты, наиболее часто применяемые для снижения функции надпочечников

Группы препаратов	Страна производитель	Форма выпуска	Средняя максимальная суточная доза
Производные аминоглютетимида Мамомит Ориметен	Pliva, респ. Хорватия	Табл. 250 мг	От 750 до 2000 мг
	Novartis, Швейцария	Табл. 250 мг	От 750 до 2000 мг
Производные имидазола Кетоконазол – Низорал	Jansen-de laig, Бельгия-Швеция	Табл. 200 мг	до 1600 мг
	Словения	Табл 200мг	до 1600 мг
Производные о.рDDD Лизодрен Митотан Хлодитан	Бристол Майерс, США		От 1 до 3-4 г в сутки
	Франция, Украина		От 1 до 3-5г в сутки

После выбора препарата определяется его переносимость. В зависимости от уровня снижения кортизола на фоне лечения подбираются поддерживающая доза для каждого пациента, индивидуально.

Принципы медикаментозной терапии блокаторами стероидогенеза при БИК следующие: после определения переносимости препарата лечение надо начинать с максимальных доз; на фоне приема препаратов необходимо осуществлять контроль за содержанием кортизола в плазме крови или лучше в суточной моче, не реже чем один раз в 10-14 дней; в зависимости от уровня снижения кортизола в каждом конкретном случае подбирается поддерживающая доза препарата.

Препараты центрального действия. Эта группа препаратов обладает способностью уменьшать секрецию АКТГ путем воздействия на гипоталамические факторы. С этой целью применяли следующие препараты: серотониновые блокаторы (перитол), стимуляторы дофаминовой секреции бромокриптин (парлодел), абергин, каберголин (достинекс) и стимулятор синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гипоталамусе (конвулекс). Мнения об эффективности препаратов, направленных на снижение секреции АКТГ, в настоящее время противоречивы, так они могут давать только кратковременный эффект при монотерапии.

Однако в последние годы возрос интерес к агонистам дофамина, так как в удаленных кортикотропинах при проведении ИГХ были выявлены дофаминовые рецепторы (D2-дофаминовые рецепторы). Каберголин (достинекс) обладает более длительным действием (до 72 часов) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем бромокриптин. Есть сообщения зарубежных авторов об опыте лечения гиперкортицизма у 30 пациентов с БИК достинексом в дозе от 1 до 10 мг в неделю. У этих пациентов не было эффекта от основных методов лечения (аденомэктомии или радиохирургии). Восемь из 30 пациентов не ответили снижением АКТГ и кортизола на данную терапию, у 22 больных – нормализовалась суточная экскреция кортизола с мочой в первые 6 месяцев лечения, но через год после отмены возник рецидив гиперкортицизма. На основании полученных данных, авторы сделали вывод, что каберголин потенциально может использоваться при БИК, особенно в тех случаях, когда нет ремиссии рецидива заболевания. Однако, необходимых методов лечения или при наличии рецидива заболевания после основных методов дальнейшего изучения долгосрочных эффектов как монотерапии каберголином, так и возможности комбинированной терапии.

Имеются работы, указывающие на совместное применение агонистов дофамина и кетоконазола (в дозе 200–400мг в сутки), приводящее к ремиссии заболевания у 60% пациентов. Таким образом, наиболее целесообразно назначать пациентам с БИК при отсутствии ремиссии

заболевания после нейрохирургической операции или радиохирургии агонисты дофамина, если на основании ИГХ в удаленных кортикотропинах присутствуют допаминные рецепторы.

Агонисты глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон-Ru-486) блокируют действие кортизола на уровне рецептора. В настоящее время это первый и единственный препарат антагонист глюкокортикоидных рецепторов, используемый, в клинической практике. Мифепристон является производным от синтетического прогестина-норэтиндрона и блокирует действие прогестерона на рецепторы гестогенов. Мифепристон не обладает гестагенной активностью, отмечается антагонизм с ГК (за счет конкурентного связывания с рецепторами) чем обусловлен механизм действия препарата. За рубежом, в 2010 году было описано более 50 различных клинических случаев применения мифепристона, у пациентов с АКГГ-ЭС и раке надпочечника при неоперабельном рецидиве заболевания. Средняя длительность терапии составила от 3 до 5 месяцев. Лечение начинали с малых доз (200–400 мг в день), постепенным увеличением дозы до клинически переносимой (до 800 мг/с). В ходе ряда исследований было показано, что серьезным препятствием для активного использования мифепристона при гиперкортицизме является высокий риск развития гипокортициемии. Препарат блокирует только непосредственно глюкокортикоидную активность кортизола, но не оказывает влияния на его минералокортикоидную активность. Кроме того, в терапии мифепристон часто развивается полная блокада глюкокортикоидных рецепторов, которая проявляется надпочечниковой недостаточностью, часто острой. При длительном приеме и высоких дозах мифепристона развивается гиперплазия эндометрия, тошнота, рвота, диарея, головокружение. Большим преимуществом по отношению к блокаторам стероидогенеза является быстрота клинического эффекта. Однако в настоящее время препарат не может быть рекомендован в качестве медикаментозной терапии первой линии при БИК из-за недостаточного клинического опыта.

Аналоги соматостатина. Около 30 лет назад был открыт гипоталамический фактор, являющийся 14-аминокислотным циклическим пептидом, регулирующий секрецию гормона роста, названный соматостатином (ССТ). Присутствие соматостатиновых рецепторов продемонстрировано во многих органах, в частности в различных областях мозга, аденогипофизе, поджелудочной железе, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, органов иммунной системы, легких, в тимocyтах и т.д.

Идентифицировано 5 подтипов рецепторов соматостатина (sstg 1,2,3,4), которые отличаются друг от друга по структуре, филогенетическим и фармакологическим свойствам. В большинстве опухолей человека выявляются соматостатиновые рецепторы. Способность соматостатина ингибировать функциональную активность различных органов послужила основанием к применению его в качестве терапевтического средства в условиях гиперкортицизма при БИК, хотя лишь недавно были получены данные о наличии в удаленных кортикотропинах экспрессии соматостатина 1–5 подтипов [50]. Экспрессия двух и более подтипов рецепторов соматостатина определяется в 80% кортикотропином с преобладанием 1 и 3 подтипа рецептора. В настоящее время синтезированы длительные аналоги соматостатина (сандостатин ЛАР, октреотид Дено, ланреотид), которые с успехом и широко применяются при акромегалии, как препараты первой линии в медикаментозном лечении. Появились работы об успешном применении сандостатина ЛАР в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней при АКГГ-ЭС и при БИК. В последние годы ведутся работы по созданию аналогов соматостатина с широкой чувствительностью к ряду рецепторов. На базе циклогексапептида создан аналог с универсальным сродством к серии различных субтипов рецепторов. Синтезирован аналог соматостатина – SOM -230 (пасиреотид – сигнифор), обладающий универсальным сродством почти ко всем рецепторам, (особенно, к sstg 1,2,3,5 подтипам рецепторов). Было установлено, что SOM -230 подавляет базальное и стимулированное освобождение АКГГ из АКГГ-секретирующих аденом гипофиза и он сильнее, по сравнению с октреотидом, блокирует 1; 3 и 5 подтипы рецепторов. Кроме этого было показано, что SOM -230 подавляет пролиферацию клеток. Есть сообщения об успешном его применении при БИК и АКГГ-ЭС. В дозе 600 мкг 2 раза в день подкожно в течение 15 дней. Терапия привела к значительному снижению свободного кортизола в моче у 76% пациентов, а у 17% была достигнута нормализация этого показателя. В настоящее время проводятся клинические испытания эффективности пролонгированного препарата (пасиреотида депо – сигнифора депо) у пациентов с БИК.

Таким образом, обобщая имеющиеся литературные данные, можно сказать, что пока нет идеального медикаментозного препарата для лечения БИК. Перспективным является применение комбинированных схем медикаментозного лечения (SOM -230, агонистов дофамина и блокаторов стероидогенеза), когда не достигается ремиссия заболевания БИК после основных методов лечения, а также разработка новых комбинированных препаратов.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия у пациентов с БИК имеет большое значение не только при подготовке к основным методам лечения, но и в раннем послеоперационном или постлучевом периоде, если это требуется. Она направлена на коррекцию и компенсацию всех обменных процессов, которые определяют тяжесть гиперкортицизма (стероидный диабет, стероидная миопатия и гипокалиемия, стероидный остеопороз, обострение хронических инфекций, изменение психики и т.д.).

Электролитные нарушения часто выявляются у пациентов с БИК и их нормализацию и коррекцию необходимо проводить как до начала лечения основного заболевания (в виде предоперационной или предлучевой подготовки) так и в раннем послеоперационном периоде, если это требуется.

Наиболее целесообразно применение препаратов калия (калия нормин) в сочетании с спиронолактоном, в частности верошпироном. Верошпирон обладает значительным калийсберегающим эффектом — способствует задержке калия в организме и выделению натрия, действуя на уровне почечных канальцев, снижает выраженность вторичного гиперальдостеронизма, характерного для гиперкортицизма.

Монотерапия верошпироном также эффективна при коррекции электролитного баланса у больных БИК. Рекомендуемая доза верошпирона внутрь до 200 мг в сутки. Однако только длительное применение спиронолактонов в сочетании с блокаторами стероидогенеза в условиях избыточной продукции глюкокортикоидов в преоперационной или предлучевой подготовке может устранить нарушенный электролитный баланс и снизить артериальное давление.

Известно, что БИК сочетается с избыточной массой тела, нарушением углеводного обмена, инсулинорезистентностью и повышением артериального давления (АД).

Повышение артериального давления (АД) является часто одним из первых симптомов гиперкортицизма. Основная цель коррекции АД при БИК: снижение общего сердечно-сосудистого риска с достижением целевого уровня АД менее 130/80 мм.рт.ст., как и в случае АД другого генеза, в том числе и на фоне сахарного диабета.

Подходы к лечению АД при гиперкортицизме такие же как и у пациентов с АД, т.е. комбинированная терапия несколькими антигипертензивными препаратами: бета-адреноблокатор + диуретик; диуретик + ингибитор АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА); антагонисты кальция (АК) + ингибиторы АПФ или БРА; АК + диуретик, альфа-адреноблокатор + бета-адреноблокатор. При необходимости

сти могут применяться и другие комбинации препаратов.

Таким образом, к препаратам выбора для компенсации АД при БИК, когда имеется избыточная масса тела, нарушение углеводного обмена, гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, следует отнести те препараты, которые с успехом применяются у пациентов с метаболическим синдромом (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ).

Из препаратов группы диуретиков предпочтение отдается пролонгированным формам, тиазидоподобному диуретику — индапамиду требуется с риском развития гипокалиемии у этих пациентов.

Эти рекомендации по ведению АД при БИК даны на основании большого практического опыта в ФГБУ ЭНЦ, однако специальных клинических исследований по оптимальной коррекции АД при гиперкортицизме в доступной литературе мы не встретили.

При БИК может встречаться сочетание АД и ишемической болезни сердца (ИБС). Такое сочетание рассматривается как состояние высокого сердечно-сосудистого риска и требует комплексного подхода. Препаратами первого ряда при этом являются бета-адреноблокаторы или АК, возможна также их комбинация.

Дислипидемия, которая часто встречается при БИК, является фактором, определяющим сердечнососудулярный риск и ее коррекция чрезвычайно важна. Принципы подбора гиполипидемической терапии, такие же, как и при дислипидемии другого происхождения. С нашей точки зрения коррекция дислипидемии более важна после устранения гиперкортицизма, для снижения кардиоваскулярного риска, который может сохраняться и при ремиссии БИК.

Антитромботическая профилактика часто необходима при БИК, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений как до основных методов лечения (хирургический метод и лучевая терапия), так и в раннем периоде после них. В частности, в предоперационной подготовке при склонности к гиперкоагуляции по данным коагулограммы используется низкомолекулярные прямые антикоагулянты (эноксапарин натрия - клексан), в профилактических дозах 20-40 мг подкожно 1 раз в сутки 7-10 дней. В послеоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений может назначаться варфарин. Эффективность последнего была доказана в крупном исследовании, проведенном в Италии с 1972 по 2000 г. В ретроспективной группе в 75 пациентов после трансфеноидальной аденомэктомии или тотальной адреналэктомии (1972-1981 гг) послеоперационные тромбоэмболические осложнения наблюдались в 20%, а смертность

достигала 10%. В проспективной группе (1982-2000 гг) 232 пациентов, котрым в послеоперационном периоде назначали варфарин, тромбоэм- болические осложнения зарегистрированы только у 6%, а смертность снизилась до 0,4% [51].

Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности выявляются у большинства пациентов с БИК. При отсутствии мани- фестного диабета, пациенту может быть рекомендована диета. Перо- ральные сахароснижающие средства или инсулин назначают в тех слу- чаях, когда не удается устранить или нормализовать гипергликемию с помощью диеты.

Лечение стероидного диабета должно быть индивидуальным, учи- тывая особенности течения и тяжесть БИК. Целевые значения кон- троля гликемии и гликированного гемоглобина аналогичны таковым при сахарном диабете (СД) 2 типа. Патогенетический подход к терапии сахарного диабета при гиперкортицизме предполагает эффективное воздействие на основные звенья: инсулинорезистентность перифери- ческих тканей и неспособность инсулярного аппарата преодолеть эту резистентность.

С этой точки зрения отдается предпочтение препаратам, уменьшающими инсулинорезистентность, как при стероидном диа- бете, так и при СД 2-го типа бигуанидам. При этом Метформин (Мет- формин – 400мг, Сиофор 500 и 850 мг, Глюкофаж – 500, 850 и 1000 мг) является препаратом первого ряда в дебюте диабета при БИК. Пре- имуществами назначения метформина являются низкий риск гипо- гликемий и отсутствие прибавки в массы тела, поскольку этот препа- рат не стимулирует секрецию инсулина бета клетками. Кроме того, он обладает высоким кардиопротекторным эффектом: снижает риск ин- фаркта миокарда, а также общей и сердечно-сосудистой смертности, что доказано при СД 2 типа в исследованиях UKPDS. Тем не менее не- обходимо помнить о противопоказаниях к назначению метформина, которые нередко могут встречаться и у пациентов с гиперкортицизмом, особенно снижение СКФ ниже 60 мл/мин, острые инфекции, сердеч- ная или дыхательная недостаточность, анемия, введение йодконтраст- ных веществ (рентгенологические исследования с этими веществами требуют временной отмены метформина).

При отсутствии эффекта целесообразно назначение комбина- рованной терапии бигуанидами и препаратами сульфаниламочевины.

Обоснование комбинированной терапии основывается на том, что препараты этих групп имеют различные точки приложения своего основного действия, что может повысить терапевтический эффект, с

одной стороны, и снизить побочные явления за счет снижения назна- чаемых доз каждого из лекарств – с другой стороны.

Для лечения стероидного диабета теоретически показано приме- нение препаратов инкретинового ряда. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) стимулирует секрецию инсулина в ответ на пищевую на- грузку, блокирует секрецию глюкагона, замедляет эвакуацию пищи из желудка и снижает аппетит. Однако этот гормон быстро разрушается ферментом дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4). Для воспроизведения действия ГПП-1 созданы 2 группы препаратов: ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин - янувия, вилдаглиптин - галвус) и агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид – баета, лираглутид – виктоза), которые хорошо себя зарекомендовали при терапии СД 2. Однако данных по приме- нению этих препаратов при стероидном диабете пока нет.

Инсулинотерапия показана при БИК в тех случаях, когда не удает- ся нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью пероральных сахароснижающих препаратов, наличия противопоказаний к ним или планируется хирургическое вмешательство.

Применяется инсулин короткого действия, препараты средней длительности и длительного действия и их комбинация. Желательно использовать человеческий инсулин. Потребность в инсулине зависит от тяжести метаболических нарушений, абсорбции инсулина из под- кожной клетчатки в условиях выраженных трофических изменений на фоне гиперкортицизма, массы тела, наличия или отсутствия инфек- ций.

Больные, получающие пероральные сахароснижающие препараты, должны прекратить их прием за сутки до операции. Операция должна планироваться на первую половину дня: перед операцией вводят под- кожно инсулин короткого действия или средней продолжительности действия. Во время операции вводят 5% глюкозу с добавлением инсу- лина короткого действия из расчета 5-10 ед/л, скорость инфузии 150 мл/час. Введение глюкозы с инсулином короткого действия продол- жают и после операции, пока больной не начнет самостоятельно при- нимать пищу. Затем пациент переводится на пероральные сахаросни- жающие препараты под контролем гликемии. У большинства больных после ликвидации гиперкортицизма нарушения углеводного обмена нормализуются.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности

Все пациенты после тотальной двусторонней адреналэктомии, которая проводится при крайне тяжелой форме БИК, нуждаются в пожизненной гормональной заместительной терапии первичной хро-

нической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Вторичная ХНН может развиваться после аденомэктомии или радиохирургического лечения.

В клинической практике для терапии ХНН предпочтение отдается глюкокортикоидным препаратам, обладающим и небольшой минералокортикоидной активностью (гидрокортизон, кортизон ацетат), при необходимости добавляют минералокортикоиды (флудрокортизон — флориниф, кортинефф). Поскольку гидрокортизон имеет относительно короткое время действия, в ряде случаев применяются более пролонгированные синтетические глюкокортикоиды (преднизолон). Такие препараты как метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон назначают для заместительной терапии ХНН нецелесообразно, ввиду их выраженного иммуносупрессивного действия, большего отрицательного влияния на углеводный обмен, электролитный баланс.

Для лечения первичной надпочечниковой недостаточности наиболее целесообразно применение как глюкокортикоидов (гидрокортизон (кортеф), кортизон-ацетат и преднизолон, так и минералокортикоидов (флоринифа или кортинеффа). Минералокортикоиды обычно назначают рано утром и при необходимости днем. Существуют примерные схемы назначения этих препаратов в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: 1) в 6-7 утра — минералокортикоиды, после завтрака глюкокортикоиды — преднизолон, днем кортизон ацетат (или кортеф) и при необходимости минералокортикоиды, вечером — кортизон ацетат (кортеф); 2) минералокортикоиды, вечером, преднизолон на ночь. Суммарная доза преднизолона обычно 2,5-5 мг; кортефа (или кортизон ацетата) 20 — 50мг. Дозу препаратов распределяют в зависимости от суточного цикла: 2/3 дозы в первую половину дня и 1/3 дозы вечером.

При вторичной надпочечниковой недостаточности, как правило, назначают только глюкокортикоиды в дозах меньших, чем при первичной надпочечниковой недостаточности, предпочтение отдается гидрокортизону (кортефу) или кортизон-ацетату.

Лечение стероидного остеопороза

В настоящее время существует большой спектр медикаментов для лечения стероидного (глюкокортикоидного-ГК) остеопороза. Однако подавляющее большинство исследований было проведено у пациентов, получающих глюкокортикоиды. При эндогенном гиперкортицизме в ФГБУ ЭНЦ испытывался кальцитонин лососа 200 МЕ интраназально (Миакальцик, Алостин), доказавший свою эффективность для

предупреждения болевого синдрома у пациентов с множественными компрессионными переломами тел позвонков [51]. Облегчение болевого синдрома отмечалось на 7-й день терапии, а на 21-ый день у некоторых пациентов болевой синдром исчезал [51]. Применение алендроновой кислоты в дозе 70 мг позволяло добиться повышения МПК [52]. Профилактические мероприятия (исключение курения, алкоголя, полноценное питание, содержащие белок, кальций, витамин D, достаточное пребывание на солнце и мероприятия, направленные на увеличение физической активности и предупреждения падений) показаны всем без исключения пациентам с гиперкортицизмом, а в ряде случаев необходимо профилактическое назначение добавок кальция и витамина D. Наличие низкотравматичных переломов любой локализации и/или Z-критерий в шейке бедра $-1,5$ предполагает активную терапию остеопороза. Однако ввиду того, что эндогенный гиперкортицизм сравнительно редкое заболевание, эффективность препаратов для лечения глюкокортикоидного остеопороза, значительно шире изучена у пациентов с экзогенным гиперкортицизмом. Основные результаты рандомизированных контролируемых исследований по сравнению с плацебо или алендронатом приведены в Таблице 8 [53]. Кроме того, в таблицу добавлены данные по эффективности ибандроновой кислоты, которые были получены в инициативных исследованиях у животных [54], а также в открытом исследовании у человека [55]. Результаты этого исследования обладают меньшей ценностью по сравнению с рандомизированным контролируемым двойным слепым исследованием (РКИ), однако заслуживают упоминания.

Таблица 8. Эффективность различных фармакологических вмешательств для терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза:

Вмешательство	МПК L1-L4	МПК бедро	Переломы позвонков	Внепозвоночные переломы
Алендронат 70мг (Фосамакс, Фосаванс, Теванат и т.д.)	↑ (vs плацебо)	↑ (vs плацебо)	↓ (vs плацебо)	Нет данных
Ризедронат 35мг (Актонель, Ризендрос)	↑ (vs плацебо)	↑ (vs плацебо)	↓ (vs плацебо)	Нет данных

Золедронат 5 мг (Акласта)	↑ (vs ризе- дронат)	↑ (vs ризе- дронат)	Нет данных	Нет данных
Терипаратид 20мкг (Форстео)	↑ (vs плаце- бо)	↑ (vs плаце- бо)	↓ (vs плацебо и алендронат)	Нет данных
Альфакальцитриол 1мг (Альфа-Д3-Тева, Эталфа)	↑ (vs натив- ный витамин D)	↑ (vs натив- ный витамин D)	Не достаточ- но данных	Нет данных
Кальцитриол	↑ (vs натив- ный витамин D)	↑ (vs натив- ный витамин D)	Не достаточ- но данных	Нет данных
Ибандронат 2 мг внутривенно. Открытое исследо- вание [55]	↑ (vs альфа- кальцитриол)	↑ (альфа- кальцитриол)	↓ (альфа- кальцитриол)	Нет данных

Прогноз и реабилитация

Болезнь Иценко-Кушинга является тяжелым прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется разнообразием клинических проявлений и поражает практически все органы и системы организма, приводящие к ранней утрате трудоспособности и инвалидизации пациентов. Прогноз БИК зависит от длительности активной стадии и выраженности гиперкортицизма, поздней диагностики, сердечно-сосудистых изменений, степени артериальной гипертензии, прогрессирующей атеросклероза, метаболических расстройств, нарушения гемостаза, декомпенсации стероидного диабета, степени выраженности остеопороза, психо-эмоциональной сферы, снижения иммунитета и возникновения множества хронических заболеваний и т.д. В настоящее время дискутируется дефиниция – синдром «вылеченного» Кушинга, т.е. гиперкортицизм излечен, а многие его осложнения и метаболические нарушения сохраняются и требуют наблюдения и лечения. Показано, что достижение и поддержание клинико-биохимической ремиссии после патогенетического лечения, адекватная коррекция остаточных обменных нарушений способствует существенному улучшению качества и увеличению продолжительности жизни этих пациентов.

При легкой форме заболевания, в большинстве случаев, происходит полное выздоровление и восстановление трудоспособности. При БИК средней тяжести и тяжелых формах, как правило, трудоспособность снижена, вплоть до полной ее потери, из-за необратимых изменений со стороны ССС, костной, половой систем, которые требуют дополнительного, часто длительного лечения. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адреналэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Если после проведенного патогенетического лечения БИК сохраняются клинические и лабораторные признаки гиперкортицизма, то говорят об отсутствии эффекта от проведенного лечения, т.е. отсутствии ремиссии.

Рецидив БИК устанавливается при повторном развитии симптомов гиперкортицизма, подтвержденного клинической картиной, данными лабораторных и инструментальных исследований, возникающие как минимум через 6 месяцев после стойкой клинической и гормональной ремиссии и требующий повторного лечения (хирургического, лучевого, медикаментозного или комбинированного).

После достижения клинико-гормональной ремиссии БИК рекомендуется ежегодное мониторирование в течение 5-7 лет, с определением ритма кортизола и АКТГ в плазме крови, свободного кортизола в суточной моче или слюне в 23 часа, проведение МПД, МРТ головного мозга, т.к. известно, что у 10-12% пациентов после успешно проведенной операции, через 1-5 лет может наступить рецидив заболевания.

После успешно проведенного патогенетического лечения качество жизни пациентов улучшается, однако остается ниже, чем в популяции лиц соответствующего возраста и пола. Необходимо отметить, что даже при стойкой ремиссии гиперкортицизма могут сохраняться дислипидемия, нарушения углеводного обмена, гиперкоагуляция остеопороз (синдром «вылеченного Кушинга»), что повышает сердечно-сосудистый риск и может снижать качество и продолжительность жизни у этих пациентов и они нуждаются в длительном врачебном наблюдении.

Все пациенты с БИК нуждаются в реабилитации. Реабилитация – это сложный, многокомпонентный процесс, характеризующийся комплексным подходом и регулярным диспансерным наблюдением. Пациенты с полной клинико-гормональной ремиссией заболеваний нуждаются в соответствующем трудоустройстве, с ограничением психического и нервного перенапряжения, ночных смен, профессиональных вредностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Иценко-Кушинга является тяжелым хроническим заболеванием среди лиц трудоспособного возраста, смертность от которого, при отсутствии своевременного и адекватного лечения, превышает таковую в общей популяции. Преждевременному летальному исходу при БИК могут способствовать острые сердечно-сосудистые осложнения, тромбоэмболия, нарушения мозгового кровообращения, выраженные эндокринно-обменные нарушения, тяжелые соматические и специфические инфекционные заболевания. Знание особенностей клиники, диагностики и лечения этой категории пациентов необходимо для оказания своевременной и грамотной медицинской помощи этим пациентам, число которых за последние годы увеличивается. Достижения последних лет в диагностике и лечении этого заболевания позволяют выявлять на ранних стадиях микроаденомы у пациентов с БИК, а развитие микрохирургии и радиохирургии существенно расширили возможности лечения этой тяжелой категории больных. Благодаря успехам фармакологии за последние годы существенно увеличилась продолжительность жизни этих пациентов, и улучшилось ее качество. К сожалению, и сейчас остается еще много проблем, решение которых помогло бы более эффективно оказывать медицинскую помощь больным с гиперкортицизмом.

Литература

1. Cushing HW: The pituitary body and its disorders. Philadelphia JB Lippincott Co, 1912
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А.: Болезнь Ищенко-Кушинга. М. УП Принт, 2011, 342стр
3. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Tauchmanova L, Faggiano A, Lombardi G, Colao A.: Cushing's syndrome: Aftermath of the cure. // *Arg Bras Endocrinol Metab*, 2007, Vol. 51, pp. 1381-1391
4. Марова Е.И., Арапова С.Д., Манченко О.В. // Достижения в лечении болезни Ищенко-Кушинга // Лекции по эндокринологии под редакцией Аметова А.С. // МНО 2009г.-С. 196-216.
5. Воронцов А.В. МРТ-исследование гипоталамо-гипофизарной области при болезни Ищенко-Кушинга // в кн Болезнь Ищенко-Кушинга, под редак. Акад. Дедова И.И., 2011, стр. 106-122.
6. Марова Е.И. Болезнь Ищенко-Кушинга // в кн Болезнь Ищенко-Кушинга, под редак. Акад. Дедова И.И., 2011, стр. 51-79
7. Pivonello R, Melnichenko G, Zacharieva S, Gu F, Oscar B, Shah NS, Gaillard R, Colao A.: Mission study: an international observational study on the mortality in Cushing's syndrome. // *Endocrine Abstracts*, 2011, Vol. 26, p 32
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм - 2004. - № 1. - С. 26-29.
9. Finding J, Raff H. Screening and Diagnosis Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 2005. - p 385-402
10. Kadioglu P, Tirykioglu O et al. Screening and Diagnosis Cushing's syndrome in obese patients is it really necessary. Presented at the Endocrine Society Meeting - New Orleans. - 2004
11. Жимирикина М.Л., Александров А.А., Марова Е.И. Гиперкортицизм: заболеваемость, смертность и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Врач.* - 2007. - стр. 14-16.
12. Neiman, Biller B, Finding J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol. Metab.* - 2008. - v93. - p1526-1540.
13. Лапшина А.М., Марова Е.И., Юшков П.В. Иммуногистохимическая investigation of adenomas in patients with Cushing disease // *J Hormones*, 2006-v5-№1-p.57.
14. Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбеков Э.Г. Болезни эндокринной системы // Патология. - М. Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2002. - с.432-439.
15. Холакова Ю.В., Арапова С.Д., Суханова Г.А. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме и метаболическом синдроме // Проблемы эндокринологии, 2010, №1, т.56, стр.34-39.

16. Мановицкая А.В. Физиологические эффекты глюкокортикоидов // в кн. Болезнь Ищенко-Кушинга, под редакцией акад. Дедова И.И. и Член-корр РАМН Мельниченко Г.А., М, 2011, стр.47-64.
17. Boscaro M, Arnaldi G.: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009, Vol. 94, pp. 3121-3131
18. Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Репродуктивная функция у мужчин с болезнью Ищенко-Кушинга // Проблемы эндокринологии, 2010, №4, т.56, стр. 23-26
19. Рожинская Л.Я. «Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: патогенетические аспекты, диагностика и лечение». Диссертация докторская, Москва, 2002г.
20. Рожинская Л.Я. «Системный остеопороз» Практическое руководство для врачей. 2-ое издание (переработанное и дополненное). Издатель Моисеев. Москва 2000г. 195с
21. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Стероидный остеопороз при эндогенном гиперкортицизме // в кн. Болезнь Ищенко-Кушинга, под редакцией акад. Дедова И.И. и Член-корр РАМН Мельниченко Г.А., М, 2011, стр.282-298.
22. Osella G., Terzolo M., Reimondo A. et al. Serum markers of bone and collagen turnover in patients with Cushing's syndrome and in subjects with adrenal incidentalomas. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol.82, pp. 3303-3307
23. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Драгунова Н.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А., Трошина Е.А.: Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. // *Ж. Остеопороз и Остеопатия*, 2011, № 2, стр. 7-10
24. Canalis E.: Mechanisms of glucocorticoid action in bone. // *Curr Osteoporosis Rep.*, 2005, Vol 3, pp. 98-102
25. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R.: Glucocorticoid suppresses the canonical wnt signal in cultured human osteoblasts. // *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, Vol. 329, pp. 177-181
26. Delany AM, Gabbitas B, Canalis E.: Cortisol down regulates osteoblast $\alpha 1$ procollagen m RNA by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. // *J. Cell Biochem*, 1995, Vol. 57, pp. 488-494
27. Liu Y, Porta A, Peng X, Gengaro K, Cunningham EB, Li H, et al.: Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin - D28k. // *J. Bone Mineral Research*, 2004, Vol.19, pp. 479-490
28. Gallagher J.G., Aaron Y., Horsman A. Corticosteroid osteoporosis. // *Clin. Endocrinol.* 1973. v2, p. 355-368,
29. Mazzuoli G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. // *Trends Endocrinol Metabol.* 2006, Vol. 7, pp. 144-149].
30. Марова Е.И., Воронкова И.А. Циклический синдром Кушинга // Проблемы эндокринологии, 2011, №4, т.56, стр.44-51.
31. Алгоритм диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний // учебное пособие. Под редакцией акад. Дедова И.И. и Член-корр. Мельниченко Г.А. - М-2011.
32. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний / Учебное пособие. Под редакцией д.м.н, профессора Мельниченко Г.А. - М-2003г, стр.3-11.

33. Современные методы гормональной диагностики патологии надпочечников (методическое пособие для врачей) под редак. Академика Дедова И.И., М-2010, стр. 8-10.
34. Алгоритм обследования и лечения пациентов в эндокринологии // Под редакцией И.И. Дедова и член-корр Мельниченко Г.А., 2008, -стр. 1-10
35. Беляя Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И.: Автоматизированный электроимпедансный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ж. Ожирение и метаболизм, 2011, том 27, № 2, стр. 56-63
36. Марова Е.И., Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Арапова С.Д. Влияние введения десмопрессина на продукцию кортикостероидов у больных с различными формами гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. - 2006. - №1. - стр. 14-19.
37. Беляя Ж.Е., Ситкин И.И., Рожинская Л.Я. и др. Возможности забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКГГ-зависимого гиперкортицизма // Материалы Российской конференции «Новые технологии в эндокринологии», 23-26 ноября. Москва - 2009
38. Дедов И.И., Беляя Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКГГ-зависимого гиперкортицизма. // Ж. Проблемы Эндокринологии, 2009, Том 55, стр. 35-40
39. Дедов И.И., Ситкин И.И., Беляя Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменных синусов в России (клиническое наблюдение) // Ж. Проблемы эндокринологии, 2009, Том 55, стр. 11-16
40. Grant P, Dworakowska D, Carroll P: Maximising the accuracy of inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease // Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Vol.76, pp:555-559
41. Sharma ST, Raff H, Nieman LK.: Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. JCEM, 2011, Vol. 96, pp. 3687-3694
42. Воронцов А.В. МТГ-исследования гипоталамо-типофизарной области при БИК. В кн. Болезнь-Ищенко-Кушинга - М.2011, под ред. Акад. Дедова И.И., М.2011, стр. 106-122.
43. Ремизов О.В. Рентгеновская томография надпочечников у больных при гиперкортицизме // Нейроэндокринология. В книге Болезнь Ищенко-Кушинга, под редак. Акад. Дедова И.И. и член-корр. Мельниченко Г.А., М - 2011, стр. 128-136.
44. Бухман А.И. Рентгенодиагностика костной системы у больных при гиперкортицизме. В книге Болезнь Ищенко-Кушинга, под редак. Акад. Дедова И.И. и член-корр. Мельниченко Г.А., М - 2011, стр. 136 - 141.
45. Марова Е.И., Арапова С.Д., Манченко О.В. // Достижения в лечении болезни Ищенко-Кушинга // Лекции по эндокринологии под редакцией Аметова А.С. // МНО 2009г-С. 196-216.

46. Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Результаты нейрохирургического лечения // в кн. Болезнь Ищенко-Кушинга. - М 2011, стр. 215-235.
47. Трунин Ю.К., Коновалов А.Н., Калинин П.Л. Трансназальные операции // Аденомы гипофиза. Под ред. проф. Б.А. Калашева. - М. - 2010, с.216-241.
48. Марова Е.И., Бельченко Л.В., Манченко О.В. и др. Лучевая терапия в лечении аденом гипофиза // Проблемы эндокринологии. - 2004. - №3. - стр. 41-48.
49. Марова Е.И., Манченко О.В. // Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Ищенко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза // Проблемы эндокринологии - М., 2008 г. - №3 - С.21-27
50. Марова Е.И. // Болезнь Ищенко-Кушинга // «Клиническая эндокринология» под редакцией Старковой Н.Т. - М., 2002 г. - С.62-81.
51. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3662-6.
52. Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. Стероидный остеопороз при эндогенном гиперкортицизме // в книге Болезнь Ищенко-Кушинга, под ред акад. Дедова И.И. и член-корр Мельниченко Г.А. М-2011, стр 282-297
53. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, Merola B, Salvatore M, Lombardi G.: Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. // Clin. Endocrinol (Oxf)., 1998, Vol. 48, pp 655-662
54. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, Cooper C, DiezPerez A, Eastell R, Hofbauer LC, Kanis JA, Langdahl BL, Lesnyak O, Lorenc R, McCloskey E, Messina OD, Napoli N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Sambrook PN, Silverman S, Sosa M, Stepan J, Suppan G, Wahl DA, Compston JE.: A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. // Osteoporosis International, 2012 published online 21 March
55. Zhang KJ, Zhang J, Kang ZK, Xue XM, Kang JF, Li YW, Dong HN, Liu DG.: Ibandronate for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rabbits. // Rheumatology International, 2011, Nov. 6 epub ahead of print
56. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F: Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. // Osteoporosis International, 2003, Vol. 14, pp. 801-807

Приложение

Таблица 1

Правила сбора материала для гормональной диагностики гиперкортицизма и ограничения применяемых методов

Правила сбора материала	Сбор слюны на свободный кортизол производится в 23.00 перед сном в спокойной домашней обстановке. Шваб (ватный тампон), находящийся в пробирке Salivette, пациент помещает в ротовую полость, опрокинув пробирку; держит в ротовой полости 2-3 минуты, пока тампон не пропитается слюной, и затем зубами возвращает тампон в пробирку, не прилагая усилий. Пробирка со швабом помещается в холодильник (не в морозильное отделение). Содержание кортизола в слюне стабильно при комнатной температуре до 7 дней. За 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу или жидкость, кроме простой воды, нельзя чистить зубы или курить	Проведение майной дексаметазона пробы. Дексаметазон в дозе 1 мг пациент принимает между 23.00-24.00, с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8.00-9.00.	Сбор суточной мочи на свободный кортизол. Первую утреннюю порцию мочи выливают. Сбор мочи начинается с первого мочевого пузыря, затем собираются все порции мочи, в том числе первая утренняя порция на следующий день. В течение сбора суточной мочи образец должен находиться в холодильнике, не в морозильном отделении. Общий объем мочи измеряется с точностью до 50 мл
-------------------------	--	---	--

Индикационные ограничения метода	Неинформативно для пациентов со значительным кровотечением десен, у людей, работающих в ночную смену и часто перескакивающих часовые пояса	Нарушения всасывания и метаболизма дексаметазона Препараты, усиливающие активность цитохрома P450 3A4 (фенobarбитал, фенитонин, карбамазепин, рифампацин, этосуксимид, пиоглитазон и др.). Препараты, которые подавляют цитохром P450 3A4 (апрелитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона [27]. Серьезная патология печени и почек гормональные контрацептивы	Не увеличивать потребление жидкости Ухудшение функции почек, (уже при умеренном снижении клиренса креатинина до 60мл/мин) Препараты: карбамазепин, фенотибрат, а также препараты, которые изменяют активность фермента 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы тип 1 (содержащие корень солодки, карбеноксолон)
----------------------------------	--	--	---

Таблица 2

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ФОРМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

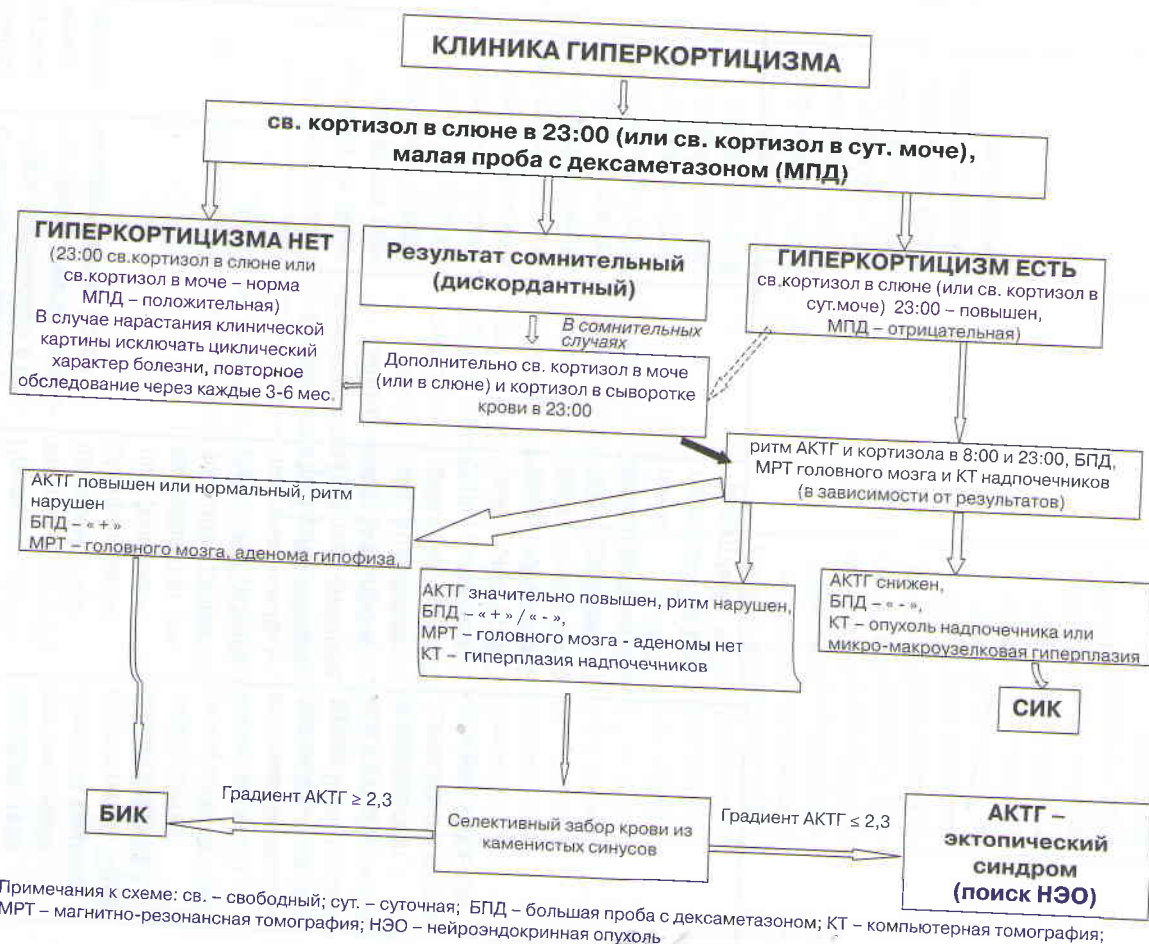
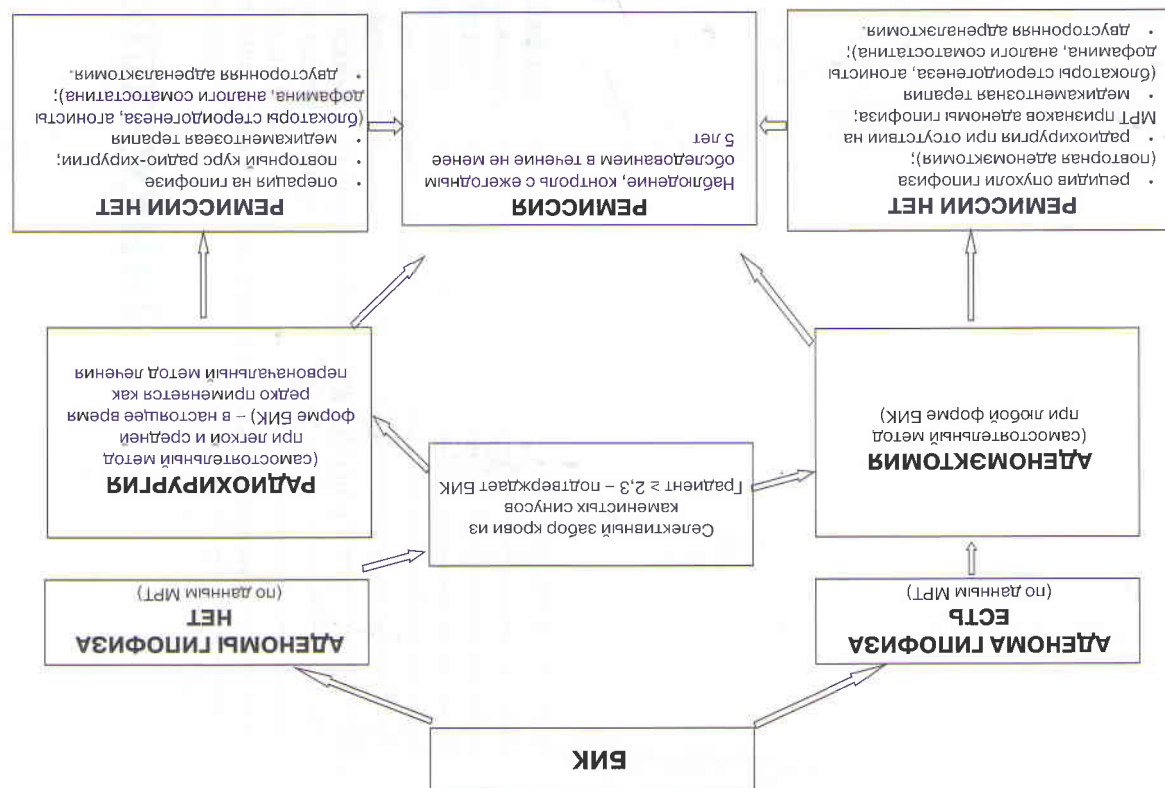


Таблица 3
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА



СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Определение и классификация гиперкортицизма	7
Этиология и патогенез	9
Клиническая картина	12
Диагностика и дифференциальный диагноз	22
Лечение	33
Прогноз и реабилитация	52
Заключение	53
Литература	55
Приложение	60
Содержание	64