



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Болезнь Иценко-Кушинга

МКБ 10: **E24**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID: **KP84**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов/Ассоциация нейрохирургов России**

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика	8
3. Лечение.....	17
4. Реабилитация.....	23
5. Профилактика	23
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	23
Критерии оценки качества медицинской помощи	26
Список литературы	26
Приложение А1. Состав рабочей группы	33
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	35
Приложение А3. Связанные документы	36
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	37
Приложение В. Информация для пациентов	37
Приложение Г.	41

Ключевые слова

Список сокращений

АКТГ – адренкортикотропный гормон

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

БПД – большая проба с дексаметазоном

ГК – глюкокортикоиды

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин)

МПД – малая проба с дексаметазоном

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НКС – нижние каменистые синусы

ОК – остеокальцин

ПРЛ – пролактин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭГ – эндогенный гиперкортицизм

ЭХЛА – электрохемилюминесцентный анализ

Термины и определения

АКТГ-эктопированный синдром – это симптомокомплекс гиперкортицизма, развивающийся вследствие избыточной продукции АКТГ опухолью внегипофизарной локализации.

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма.

Макроаденома гипофиза – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой превышает 10 мм, с возможным развитием компрессии соседних структур.

Микроаденома гипофиза – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой не превышает 10 мм.

Синдром Иценко-Кушинга – в русскоязычной литературе термин используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол; в англоязычной литературе объединяет весь симптомокомплекс гиперкортицизма.

Субклинический гиперкортицизм – это изменение лабораторных показателей, соответствующих гиперкортицизму, у пациентов с доброкачественным новообразованием надпочечников при отсутствии клинических проявлений.

Экзогенный гиперкортицизм – симптомокомплекс гиперкортицизма, который развивается вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидов.

Эндогенный гиперкортицизм – симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции надпочечника аденокортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма [1-3].

1.2. Этиология и патогенез

Причиной БИК является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), почти всегда доброкачественного характера. Соотношение микро- и макроаденом составляет 4:1. Возможно отсутствие визуализации аденомы при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в таком случае источник гиперпродукции АКТГ устанавливается при проведении селективного забора крови из нижних каменистых синусов (см. 2.5 «Иная диагностика»). Патогенез развития БИК до конца не изучен. Имеется две теории развития болезни Иценко-Кушинга: мутация кортикотрофов, приводящая к образованию АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, что подтверждается моноклональным строением опухоли (т.н. «гипофизарная» теория), и гиперсекреция КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона, кортиколиберина) с формированием вторичной опухоли или развитием гиперплазии гипофиза («гипоталамическая» теория). В обоих случаях происходит нарушение циркадного ритма секреции АКТГ, которое выражается в повышении амплитуды и длительности пиков секреции гормона. Гиперпродукция АКТГ не подавляется высокими значениями глюкокортикоидов в периферической крови, что в результате усиленной стимуляции надпочечников вызывает диффузную гиперплазию их коры и повышение содержания кортизола в крови и других биологических жидкостях. Именно гиперкортизолемиа и определяет клиническую картину заболевания.

1.3. Эпидемиология

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 карциноидная опухоль любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромаффинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д.) [1, 2]. Распространённость БИК соответствует 39,1 случаев на 1 млн, заболеваемость 1,2-2,4 случая на 1 млн [4].

Исследовательские работы, направленные на поиск эндогенного гиперкортицизма, свидетельствуют о значительно более высокой распространенности заболевания в группах

потенциального риска, чем ожидалось. Так, среди пациентов моложе 40 лет с рефрактерной артериальной гипертензией эндогенный гиперкортицизм был подтвержден у 7 из 80 человек (9%) [5]. В другой работе среди пациентов с плохо контролируемой гипертензией ЭГ подтвердили у 4% пациентов [6]. Среди больных с плохо контролируемым сахарным диабетом ЭГ обнаруживался в 2-5% [7, 8]. В многоцентровом исследовании в Италии среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ярких клинических симптомов гиперкортицизма ЭГ был установлен при активном скрининге у 6 из 813 пациентов, т.е. распространенность составила 1 случай на 139 пациентов [9]. Эти данные были подтверждены при активном скрининге амбулаторных пациентов с сахарным диабетом в Турции, которые нуждались в переводе на инсулин из-за невозможности достичь целевого уровня гликированного гемоглобина. Среди 277 таких пациентов ЭГ был подтвержден у 2 больных, что свидетельствует о распространенности 1 на 138 больных с сахарным диабетом 2 типа [10]. В Российской Федерации было проведено исследование, посвященное активному скринингу гиперкортицизма без специфических клинических признаков среди госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением, согласно которому распространенность ЭГ составила около 3% [11, 12].

Среди 219 пациентов, направленных по поводу идиопатического остеопороза, гиперкортицизм был выявлен в 11 случаях (4,8%) [13]. При этом распространенность была еще выше (10,8%) среди пациентов с переломами тел позвонков [13]. Наконец, у 1 из 250 женщин с гирсутизмом при активном поиске была выявлена БИК [14].

При естественном течении БИК (без лечения) 5-летняя выживаемость составляет 50% [15], но значительно улучшается даже при паллиативном лечении – двухсторонней адреналэктомии – до 86% [16]. При своевременной диагностике и лечении в высокоспециализированном центре ремиссии удаётся добиться в 80% случаев, и смертность у пациентов в ремиссии не отличается от популяционной [17, 18].

1.4. Кодирование по МКБ-10

Синдром Иценко-Кушинга (E24):

E24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипофизарного происхождения);

E24.1 Синдром Нельсона;

E24.3 Эктопический АКТГ-синдром;

E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;

E24.8 Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом;

E24.9 Синдром Иценко-Кушинга неуточненный.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга весьма разнообразны и могут затрагивать практически все органы и системы [19]. К числу наиболее частых относятся: прибавка массы тела с неравномерным отложением жира в подкожной клетчатке, похудание рук и ног, отечность, сильно проявляющаяся на лице, повышение артериального давления (АД), мышечная слабость (преимущественно в нижних конечностях), появление стрий (полос растяжения) на животе, плечах, бедрах, акне, гнойничковые поражения кожи, легкое возникновение кровоподтеков, подкожных кровоизлияний, плохая заживляемость раневых дефектов, редко – потемнение кожных покровов в области кожных складок и в местах наибольшего трения, хронические воспалительные (в т.ч. гнойные) заболевания мягких тканей и/или органов. Характерны нарушения половой функции как у мужчин (эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции), так и у женщин (олиго-, опсо- или даже аменорея, бесплодие, обусловленные гиперсекрецией, наряду с кортизолом, надпочечниковых андрогенов). Кроме того, у женщин нередко возникает гирсутизм (оволосение по мужскому типу) различной степени выраженности. Некоторые пациенты обращают внимание на изменение психических процессов, которое в основном затрагивает эмоциональную сферу, характеризуясь склонностью к депрессивным состояниям, реже – к маниакальным, ипохондрическим, бредовым и т.п. Как правило, симптомы развиваются постепенно, в течение нескольких месяцев или лет, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания.

При сборе анамнеза желательно (если возможно) проследить по имеющимся фотографиям изменение внешности для определения примерной длительности заболевания, выяснить, не было ли ранее переломов при минимальной травме, есть ли боли в костях, мышечная слабость, судороги, уточнить состояние менструального цикла, в ходе расспроса составить представление о психоэмоциональном статусе пациента. Наличие в анамнезе сахарного диабета, низкотравматических переломов, мочекаменной болезни, часто рецидивирующего хронического пиелонефрита, цистита, синусита и других гнойных заболеваний также может быть косвенным признаком болезни Иценко-Кушинга. Обязательно уточнение получаемой лекарственной терапии, наличие в перечне принимаемых препаратов глюкокортикоидов (для исключения возможности развития экзогенного гиперкортицизма) [20].

2.2 Физикальное обследование

Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга определяется проявлениями гиперкортицизма, поэтому на первом этапе дифференцировать этиологию эндогенного гиперкортицизма затруднительно. Распространенность клинических симптомов представлена в Приложении Г1 [2, 21-23].

Клинические симптомы эндогенного гиперкортицизма достаточно разнообразны и неспецифичны.

Из наиболее типичных для болезни Иценко-Кушинга симптомов, которые могут позволить заподозрить наличие гиперкортицизма при первичном посещении эндокринолога, можно выделить центральное ожирение (с отложением жировой клетчатки на туловище – животе, груди, спине с формированием т.н. «надключичных подушечек» и «климактерического горбика» в проекции VII шейного позвонка, часто на лице – «лунообразное» лицо) с одновременным уменьшением верхних и нижних конечностей в объёме из-за атрофии мышечной и жировой ткани, «матронизм» (яркий румянец цианотического оттенка в совокупности с округлившимися чертами лица), скошенные ягодицы (вследствие атрофии мышц), широкие (часто более 1 см) багрово-фиолетовые стрии на животе, внутренней поверхности бедер и плеч, у женщин – на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах.

Для ранней диагностики заболевания целесообразно проводить обследование для исключения гиперкортицизма среди пациентов с высоким риском заболевания. Группы высокого риска были определены существующими международными клиническими рекомендациями [2].

- Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма рекомендовано в следующих когортах пациентов [2, 19-23]:
 1. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматическими переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью);
 2. Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма (см. Приложение Г1);
 3. Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела;
 4. Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
 5. Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертензией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

2.3. Лабораторная диагностика

Перед проведением любых лабораторных исследований необходимо исключить введение экзогенных глюкокортикоидов (ГК). Согласно литературным данным, 1-3% взрослого населения получает терапию ГК [24, 25]. В некоторых случаях пациенты не связывают изменение внешности с приемом ГК, и факт применения препаратов выявляется только при активном расспросе.

В дальнейшем диагностику ЭГ можно разделить на три этапа [1]:

1. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола;
2. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ;
3. Дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома.
 - При проведении лабораторных исследований для подтверждения или исключения ЭГ рекомендуется придерживаться следующего алгоритма [1, 2, 21, 26, 27, 38-43, 52].
 1. Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата.
 2. Оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона** накануне в 23:00). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (свободный кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ, пациентам показано направление в специализированное учреждение для поиска новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания (Табл. 2, Схема 1).
 3. Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью для подтверждения ЭГ и не должно использоваться на первом этапе диагностики.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: При выборе диагностических тестов первой линии важно учитывать возможности их проведения в амбулаторных условиях, их диагностическую информативность, простоту выполнения для пациента и стоимость. С учетом этих особенностей для первоначального скрининга на ЭГ рекомендуются следующие тесты [1, 2, 26, 27]. Наиболее удобным неинвазивным методом диагностики эндогенного гиперкортицизма является определение кортизола в слюне, собранной в 23:00. Сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях, методика неинвазивная, быстрая и безболезненная, что минимизирует вероятность стресса. Слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температуре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина (можно использовать у женщин, получающих гормональные контрацептивы и заместительную гормональную терапию) и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи

влияет на результат [28-31]. Kivlighan et al. показали, что небольшое выделение крови вследствие интенсивной чистки зубов не влияет на уровень кортизола в слюне [32]. В слюнных железах присутствует 11β -гидроксистероид-дегидрогеназа 2 типа, которая переводит кортизол в кортизон [33], поэтому вещества, изменяющие её активность (например, жевательный табак), необходимо исключить на возможно длительный период времени. Было показано, что курящие пациенты имеют более высокий уровень кортизола в слюне по сравнению с некурящими [34].

В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола и ограничениями всех существующих тестов рекомендуется использовать как минимум два теста первой линии для подтверждения или исключения ЭГ. В Российской Федерации при сравнении площадей под кривыми (AUC) операционных характеристик для однократного определения кортизола в слюне, собранной в 23:00 (ЭХЛА Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601, каталожный номер 11875116122), двухкратного определения кортизола в слюне с расчетом среднего значения, определения кортизола в слюне методом иммуноферментного анализа (DRG Salivary Cortisol ELISA KIT SLV-2930, точка разделения 9,4 нмоль/л), а также малой пробы с дексаметазоном статистически значимых различий между диагностическими возможностями тестов выявлено не было. Малая проба с дексаметазоном для точки разделения 50 нмоль/л продемонстрировала лучшую чувствительность, но худшую специфичность по сравнению с исследованием вечернего кортизола в слюне (ЭХЛА). Комбинация этих методов позволила повысить чувствительность и специфичность для однонаправленного результата. При конкордантном результате чувствительность составила 100%, а специфичность 97,4 %, т.е. только 2 человека имели ложноположительный результат. Таким образом, два положительных теста с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии ЭГ, но не исключают полностью вероятность ошибки, поэтому в специализированных центрах возможно проведение дополнительных обследований (кортизола в суточной моче, кортизол в крови вечером и т.д.). На основании результатов этого исследования был разработан алгоритм сочетания лабораторных тестов для выявления ЭГ [21, 52]

В общей сложности, по данным Российского исследования, 10,5% пациентов с клиническими симптомами эндогенного гиперкортицизма нуждаются в дополнительном обследовании (определение кортизола в суточной моче, кортизола в вечерней крови и т.д.) в связи с дискордантными результатами определения кортизола в слюне, собранной в 23:00, и малой пробы с дексаметазоном [21].

- Не рекомендуется использовать случайное определение уровня кортизола в слюне или сыворотке крови (а также АКТГ), в том числе в утренние часы, исследовать мочу на 17-кетостероиды, проводить тест толерантности к инсулину с определением кортизола, тест с лоперамидом. Нецелесообразно для установления факта наличия гиперкортицизма проводить тесты, которые используются для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (например, ритм АКТГ, большая проба с дексаметазоном (8мг)) [2].

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: Многочисленные исследования доказали низкую информативность этих тестов. Так у 50% здоровых людей может быть повышен кортизол и АКТГ в утреннем образце крови. До 50% лиц с ЭГ имеют нормальные цифры кортизола и АКТГ в утреннем образце крови.

Другие исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма (длинный тест с дексаметазоном (2 мг 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 трудоемки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга [2, 38-43].

Особенности сбора биологического материала и ограничения методов первичной диагностики эндогенного гиперкортицизма сведены в Приложении Г2.

Усредненные характеристики основных тестов для выявления эндогенного гиперкортицизма, рекомендованных для первичного обследования пациентов, представлены в Приложении Г3.

- После установления диагноза ЭГ рекомендуется исследование уровня АКТГ, значение которого менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения МСКТ надпочечников.[21, 59]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: После установления диагноза ЭГ проводится установление причины заболевания. На первом этапе оправдано исследование уровня АКТГ, так как это дает возможность дифференцировать АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый ЭГ [59]. При подавлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью – менее 5 пг/мл) на фоне высокого уровня кортизола в моче устанавливается АКТГ-независимый ЭГ с последующим поиском первопричины заболевания в надпочечниках методом компьютерной томографии, в некоторых случаях – с применением ультразвуковых методов визуализации [21]. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента с ЭГ устанавливается АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм.

Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма чаще патологический процесс выявляется в гипофизе, то есть устанавливается диагноз болезни Иценко-Кушинга, но около 10-20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [60-63].

Используемые в разных странах неинвазивные биохимические тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. Так, аденома гипофиза с большей вероятностью продемонстрирует подавление секреции АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов – большая проба с дексаметазоном (БПД)

(снижение уровня кортизола утром на 60% от исходного при приеме 8 мг дексаметазона накануне в 23:00), в то время как эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами [64]. Хотя в целом данное утверждение справедливо, сложно рассчитывать на высокую точность методов. Иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином [65]. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином [66]. Клинические симптомы «более тяжелого» течения АКТГ-эктопированного синдрома недостаточно специфичны. Наиболее точный метод среди первых рутинных тестов – выявление высокого АКТГ (более 110 пг/мл) в вечернее время, но его чувствительность и специфичность не превышает 70% [21].

В целом возможности различных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ суммированы в Приложении Г5.

2.4. Инструментальная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на АКТГ-зависимый гиперкортицизм рекомендовано МРТ головного мозга. При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл рекомендуется выполнение МРТ головного мозга на аппарате с мощностью 1,0–3,0 Тесла (Тл) в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления.[53-57, 64]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 3)

Комментарии: Компьютерная томография гипофиза крайне малоинформативна для диагностики микроаденом гипофиза. У пациентов с морбидными формами ожирения, клаустрофобией лучше использовать МРТ с открытым контуром.

- 1) При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз болезни Иценко-Кушинга;
- 2) При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инциденталом) показано проведение БПД и других исследований для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма (Табл. 5). Традиционные методы МРТ обладают недостаточной чувствительностью, только у 50% пациентов выявляется аденома; чувствительность МРТ повышается до 80% при использовании контрастного усиления [53, 54]. Однако в 20% случаев микроаденома не визуализируется на МРТ даже при ее наличии. С другой стороны, выявление микроаденомы, особенно менее 5-6 мм в диаметре, не всегда означает, что найдена причина заболевания. Согласно популяционным исследованиям, инциденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10-20% здоровых людей [54-56]. По данным систематического анализа, частота

инциденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ-исследованиях) [57].

В ряде случаев у пациентов с БИК проводится также ультразвуковое исследование (УЗИ) или МСКТ (редко МРТ) надпочечников с целью оценки их состояния, прежде всего для исключения объемных образований или крупноузловой гиперплазии. При подозрении на АКТГ-эктопированный синдром осуществляется диагностический поиск с использованием МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза, а также сканирование организма с помощью меченого октреотида (октреоскан) [58].

В целях выявления осложнений болезни Иценко-Кушинга проводится исследование сердечно-сосудистой (электрокардиография (ЭКГ), по показаниям – эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ), костно-мышечной (рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника, остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) и мочеполовой (УЗИ почек, УЗИ органов малого таза) систем, желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ брюшной полости) [58].

2.5. Иная диагностика

- Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ рекомендовано проводить в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям. [68, 69]
 1. Отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
 2. Размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл;
 3. В случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: согласно разработанной методике [69, 70], доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены. Выполняется несколько заборов крови до введения кортиколиберина или десмопрессина и после введения стимуляционного агента. Выявление градиента АКТГ между его уровнем в обеих или в одном из нижних каменистых синусов и его уровнем в периферической крови ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствует о центральном гиперкортицизме [69-71].

В Российской Федерации внедрен метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином (кортиколиберин на сегодняшний день не зарегистрирован в РФ) для дифференциальной диагностики АКТГ-

зависимого ЭГ [71-74]. В некоторых российских центрах забор крови из НКС проводится без стимуляционного агента [75], но это ухудшает диагностические возможности метода.

Противопоказания к проведению селективного забора крови из нижних каменистых синусов: тяжелые нарушения коагуляции, тяжелая почечная недостаточность (введение контраста), противопоказания со стороны анестезиолога.

Существует целый ряд ограничений метода забора крови из НКС. Абсолютно необходимым условием проведения забора крови является подавление нормальных кортикотрофов гипофиза, поэтому дополнительное подтверждение высокого уровня кортизола в слюне или моче до проведения селективного забора крови из НКС является важным и обязательным условием. Исследования, проведенные на здоровых добровольцах без гиперкортицизма и на пациентах с псевдокушингом, показали, что благодаря нормальной пульсирующей секреции АКТГ градиент центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию кортиколиберином у здоровых людей соответствует таковому у пациентов с БИК [76]. По этой же причине забор крови будет неинформативен в случае циклического гиперкортицизма в стадии ремиссии. Кроме того, неоправданно проведение селективного забора крови из НКС у больных с надпочечниковым генезом гиперкортицизма. Даже при неопределяемом уровне АКТГ на периферии, градиент центр/периферия, как правило, сохраняется и в некоторых случаях может увеличиваться в ответ на стимуляцию кортиколиберином [76].

Существуют и другие ограничения метода, которые становятся причиной ложноотрицательных и ложноположительных результатов забора крови. Вероятные причины ошибок суммированы в Приложении 6.

Одна из наиболее частых причин ложноотрицательных результатов селективного забора крови из НКС – неверная установка катетера в ходе забора крови. Для контроля положения катетера было предложено наряду с АКТГ исследовать содержание других гормонов гипофиза.

- Оценку градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин-нормализованного соотношения рекомендовано производить во всех случаях отсутствия градиента АКТГ в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов, а также в других сложных случаях на усмотрение клинициста. [77, 78]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Кроме того, нормальные лактотрофы в гипофизе достаточно удалены от кортикотрофов, и эти клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы [77]. В связи с этим современные исследования в основном ориентированы именно на градиент пролактина как маркер успешной катетеризации нижних каменистых синусов

[77, 78]. Дополнительное значение определение уровня пролактина и расчет его градиента приобрело после предложения использовать АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение (отношение максимального градиента АКТГ после стимуляции кортиколиберином к ипсилатеральному градиенту базального пролактина), которое, согласно пилотному исследованию, самостоятельно позволяет повысить чувствительность селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином [78], но имеет некоторые ограничения при стимуляции десмопрессином, обусловленные в некоторых случаях снижением градиента АКТГ после стимуляции [79, 80]. При интерпретации результатов АКТГ/пролактин-нормализованного отношения необходимо учитывать, что высокий градиент пролактина делает этот тест неинформативным [21, 80].

2.6. Дифференциальная диагностика

Болезнь Иценко-Кушинга следует отличать от **АКТГ-эктопированного синдрома**, вызываемого АКТГ-секретирующей опухолью любой локализации, кроме гипофизарной. АКТГ-эктопированный синдром отличается более злокачественным течением и худшим прогнозом в сравнении с БИК. При проведении МРТ в проекции турецкого седла признаков объемного образования не обнаруживается; в то же самое время в легких (наиболее частая локализация эктопированного очага), поджелудочной железе, печени, петлях тонкого кишечника, надпочечниках, яичниках и других органах по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) может определяться образование различных размеров, с признаками злокачественности или без таковых.

Кроме того, от болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома следует отличать различные формы АКТГ-независимого гиперкортицизма: синдром Иценко-Кушинга, под которым обычно подразумевается кортизолсекретирующая аденома (редко аденокарцинома) надпочечника(-ов) – т.н. кортикостерома, а также мелко- и крупноузловая гиперплазия коры надпочечников.

Эндогенный гиперкортицизм следует отличать от экзогенного, который обусловлен приемом глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах. В результате целого ряда состояний и заболеваний может развиваться псевдокушинг, который характеризуется наличием клинических признаков гиперкортицизма или лабораторных признаков гиперкортицизма без органического субстрата (при отсутствии опухоли). Выделяют также субклинический гиперкортицизм – это изменение лабораторных показателей, соответствующих гиперкортицизму, у пациентов с доброкачественным новообразованием надпочечников при отсутствии клинических проявлений.

Следовательно, при дифференциально-диагностическом поиске нейроэндокринолог и нейрохирург оценивают вероятность:

- 1) Болезни Иценко-Кушинга с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ;

2) Инциденталомы гипофиза в сочетании с АКТГ-эктопией.

Выбор дифференциально-диагностической тактики варьирует в различных клинических центрах мира. Так, считается, что совпадение результатов положительной БПД (подавление кортизола в сыворотке крови утром на 60% и более после приема 8 мг дексаметазона накануне в 22:00-23:00) и ответа на периферическую стимуляцию кортиколиберином со специфичностью 98% свидетельствует о БИК. Однако 18-65% пациентов не имеют однонаправленного результата и, соответственно, требуются дополнительные исследования [67].

3. Лечение

Цели терапии болезни Иценко-Кушинга [81]:

- обратное развитие клинических симптомов;
- нормализация уровня кортизола и его циркадного ритма;
- удаление новообразования, уменьшение объема опухоли и/или стабилизация роста;
- сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива.

3.1. Консервативное лечение

Для медикаментозного контроля эндогенного гиперкортицизма используются препараты с различным механизмом действия (Таблица 7), в большинстве случаев не зарегистрированные по показаниям для лечения ЭГ.

*В США, Европе, Российской Федерации и других странах для лечения взрослых пациентов, у которых хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга неэффективно или невозможно, официально зарегистрирован препарат пасиреотид**.*

- Мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид** рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения.[90, 94]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: *Пасиреотид** – единственный препарат в Российской Федерации, который официально зарегистрирован для лечения болезни Иценко-Кушинга.*

1) Рекомендуемая стартовая доза препарата – не менее 600 мкг два раза в сутки подкожно.

2) Коррекция дозы с шагом в 300 мкг проводится каждые 3 месяца и разрешена в сторону увеличения при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче

(уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или уменьшения при достижении нижней границы референсных значений уровня кортизола в суточной моче.

3) Доза пасиреотида** 900 мкг дважды в сутки подкожно более эффективна для уменьшения размеров опухоли гипофиза по сравнению с 600 мкг дважды в сутки подкожно.

4) Пасиреотид** наиболее эффективен при уровне кортизола в суточной моче, менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу референсного интервала.

5) При назначении пасиреотида** необходимо контролировать состояние углеводного обмена с коррекцией показателей гликемии по необходимости в течение всего курса лечения. Кроме того, как и при назначении других аналогов соматостатина, показан мониторинг состояния желчного пузыря, печеночных ферментов, интервала QT, уровня тиреотропного гормона.

- Каберголин** может быть рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга при неэффективности нейрохирургического лечения, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина.[90, 94]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 3)

Комментарии: Необходимо учитывать, что возможность применения каберголина** для лечения БИК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (Табл. 7, 8).

- Мифепристон может быть рекомендован для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения у пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма, в том числе с плохо контролируемым сахарным диабетом и артериальной гипертензией.[93, 94]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 2)

Комментарии: Необходимо учитывать, что возможность применения мифепристона для лечения БИК официально не зарегистрирована в Российской Федерации, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (Табл. 7, 8).

- Блокаторы стероидогенеза – препараты, преимущественно влияющие на синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения. [94]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ D (степень достоверности 2)

Комментарии: Необходимо учитывать, что возможность применения этих препаратов для лечения БИК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (Табл. 1, 2).

Препараты, их режим дозирования и уровни доказательности представлены в Таблице 1 [93]. Основные нежелательные явления, развивающиеся на фоне терапии сведены в Таблице 2 [93].

Таблица 1. Классификация препаратов, применяющихся для лечения болезни Иценко-Кушинга: дозы и уровень доказательности [94]

Препарат	Доза	Уровень
Препараты центрального действия (вливают на аденому)		
Пасиреотид**	0,6-0,9 мг подкожно дважды в день	II B
Каберголин**	0,5-7,0 мг в неделю per os	II C
Препараты, блокирующие синтез кортизола		
Кетоконазол	400-1200 мг в сутки per os (2-3 приема)	III C
Метирапон	1,0-4,5 г в день на 4 приема per os	III C
Аминоглутетимид	500-2000 мг per os в сутки	III D
Этомидат	0,03 мг/кг болюс в/в + 0,30 мг/кг в час в/в)	III D
Митотан	2-4 г в день	III D
Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидам		
Мифепристон	300-1200 мг в сутки	II C

Таблица 2. Основные нежелательные эффекты препаратов, которые применяются для лечения болезни Иценко-Кушинга [94]

Препарат	Основные нежелательные эффекты
Пасиреотид**	Гипергликемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синусовая брадикардия, холелитиаз
Метирапон	Нарушения со стороны ЖКТ, сыпь, гирсутизм, акне, отеки, головокружение, атаксия, артериальная гипертензия, гипокалиемия
Кетоконазол	Гепатотоксичность, сыпь, нарушения со стороны ЖКТ, седация, гипогонадизм, гинекомастия у мужчин
Митотан	Неврологические осложнения (головокружения, атаксия, снижение памяти), дислипидемия, тератогенный эффект до 5 лет после отмены

Каберголин**	Головокружение, тошнота, постуральная гипотензия, риск патологии сердечных клапанов при длительном использовании
Мифепристон	Нарушения со стороны ЖКТ, острая надпочечниковая недостаточность, гипокалиемия, гиперплазия эндометрия, сыпь

3.2. Хирургическое лечение

- Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезни Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. [3, 95, 96]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: Трансназальная аденомэктомия – позволяет достичь ремиссии в 65-90% случаев. Вероятность ремиссии выше у пациентов с микроаденомой и во многом зависит от опыта нейрохирурга и возможности полностью удалить ткань опухоли. Существует взаимосвязь между количеством операций в год и процентом ремиссии у пациентов с БИК в отдельных специализированных центрах [3, 95, 96], следовательно, пациенты с болезнью Иценко-Кушинга должны быть направлены в высокоспециализированные медицинские учреждения и оперироваться только опытным нейрохирургом.

- При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства повторная операция показана не ранее чем через 6 месяцев. [97-101]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 2)

Комментарии: Повторное нейрохирургическое вмешательство возможно в случае неэффективности первой операции или рецидиве заболевания. В некоторых случаях уровень кортизола снижается постепенно вследствие возникшей автономии надпочечников, поэтому повторная операция рекомендуется не ранее чем через 3-6 месяцев. По данным различных авторов, эффективность повторной трансназальной аденомэктомии варьирует в пределах 37-73% [97-99]. Эффективность повторной операции выше при наличии локализованной аденомы гипофиза [100, 101]. В сомнительных случаях необходимо подтверждение диагноза (иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала и/или селективный забор крови из нижних каменных синусов с введением стимуляционного агента) [101, 102].

Осложнения хирургического вмешательства: развитие несахарного диабета, электролитные нарушения (гипонатриемия), выпадение других тропных функций гипофиза, неврологические осложнения, инфекционные осложнения [3, 95, 96].

- После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания с низким риском рецидива рекомендовано регистрировать в случае развития лабораторно

подтвержденной надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола в крови <50 нмоль/л) в первые дни после операции. Ремиссия также может быть зарегистрирована позже при нормализации всех показателей (ритм АКТГ, кортизола, нормальный уровень кортизола в суточной моче).[3, 103-110]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: *Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Экзогенные глюкокортикоиды могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, поэтому оценивать ремиссию болезни лучше на отмене терапии. Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет) [103-107]. Пациенты с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании, пристальном наблюдении, даже при установлении ремиссии заболевания эти пациенты имеют более высокий риск рецидива (20-30%). В качестве дополнительного теста оправданно исследование кортизола в суточной моче. Экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль/сут свидетельствует о ремиссии заболевания, уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/сут является сомнительным, а уровень кортизола в суточной моче выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания [3, 108-110].*

- При неэффективности всех методов лечения, или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) рекомендуется проведение двухсторонней адреналэктомии, преимущественно эндоскопическим методом.[111]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 2)

Комментарии: *Двухсторонняя адреналэктомия также может быть выполнена в критических ситуациях для спасения жизни больного [111]. Операция должна выполняться в специализированном учреждении, опытным хирургом и преимущественно лапароскопическим методом. Систематический анализ публикаций, посвященных двухсторонней адреналэктомии, позволил объединить данные 1320 пациентов (82% – болезнь Иценко-Кушинга, 13% – АКТГ-эктопированный синдром, 5% – первичная гиперплазия надпочечников). Хирургическая летальность при проведении адреналэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга составила менее 1%. Секреция кортизола из остаточной ткани надпочечников была обнаружена в 3-34% случаев, но менее 2% имели истинный рецидив заболевания. Эпизоды острой надпочечниковой недостаточности в исходе двухсторонней адреналэктомии наблюдались у 9,3 пациентов на 100 пациентов-лет (каждый девятый пациент из 100 наблюдений за год). У 21% больных развился синдром Нельсона. Отсроченная смертность (23 исследования, 690 пациентов) составила 46% в течение первого года после операции с медианой возраста летального*

исхода 62 года для болезни Иценко-Кушинга и 53 года для АКТГ-эктопированного синдрома [112].

3.3. Иное лечение

Лучевые методы лечения (конвенциональная лучевая терапия, стереотаксическая радиохирurgia, стереотаксическая радиотерапия, брахитерапия) применяются при невозможности хирургического лечения, при неполном удалении опухоли и отсутствии ремиссии заболевания, а также при возникновении рецидива.

- Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирurgia) рекомендована пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно.[94, 113-115]

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Комментарии: *Использование современных методов стереотаксического лучевого воздействия позволяет подводить высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Высокая разрешающая способность современных методов диагностики, использование систем 3D-планирования, применение методик изменения интенсивности модуляции излучения (IMRT) и контроля за положением пациента во время лечения (image-guide) позволили сделать данное лечение максимально эффективным и безопасным в сравнении с обычной конвенциональной лучевой терапией [94, 113]. Стереотаксические методы облучения являются методами выбора (терапия первой линии) при лечении пациентов с инфильтративно-растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды виллизиева круга. Показатели контроля роста опухоли после облучения сопоставимы с результатами тотального хирургического удаления (показатель 10-летней безрецидивной выживаемости – более 90%). Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с БИК, по данным крупного литературного обзора, наблюдается в 10-100% случаев, в среднем в 51,1% [114]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники – 12 месяцев [115].*

В литературе отмечается тенденция к увеличению дозы облучения при радиохирургии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр) у пациентов с БИК с целью увеличения скорости достижения ремиссии заболевания. По данным ряда авторов, использование более высоких доз способствовало достижению ремиссии заболевания в течение 1 года после лечения у 50% больных без существенного увеличения риска развития осложнений [115, 116]. В Российской Федерации ранее использовалась протонотерапия для лечения пациентов с БИК без визуализации аденомы [117], но сейчас этот метод не применяется.

Наиболее частое осложнение лучевой терапии – развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30-90% пациентов через 10 лет после

проведенного лечения. Однако последние работы показывают, что при планировании стереотаксического облучения хорошая визуализация гипофиза и стебля гипофиза позволяет существенно снизить риск данного осложнения. При оценке результатов радиохирургического лечения у 60 больных с визуализированным на МРТ гипофизом оказалось, что при дозах на гипофиз до 7,5 Гр, от 7,6 до 13,2 Гр и от 13,3 до 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составляет 0%, 29% и 39% соответственно. И только при дозах на гипофиз более 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составила 83% [118].

Риск развития оптической нейропатии, по мнению ряда авторов, достоверно выше у пациентов после стандартной лучевой терапии и составляет 1-3%, а риск лучевого некроза височных долей – 0-2% [119, 120]. Обзор 34 исследований по радиохирургическому лечению аденом гипофиза показал, что применение современных методов лучевого воздействия позволяет снизить риск развития оптической нейропатии, лучевого некроза и нейропатии глазодвигательных нервов до 1% и ниже [121].

Риск развития радиоиндуцированных опухолей (менингиом, глиом, сарком и пр.) составляет 2% через 20 лет после применения обычной дистанционной гамма-терапии. Одно из самых крупных исследований на 5000 больных, прошедших радиохирургическое лечение, показало, что после 10 лет наблюдения за больными риск развития новой опухоли не выше, чем в целом в популяции [121].

Таким образом, современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии на сегодняшний день являются наиболее безопасными и эффективными методами лучевого воздействия при лечении пациентов с БИК.

4. Реабилитация

Восстановление в послеоперационном периоде занимает от 3 до 12 месяцев; в первые 3 месяца пациенту запрещаются интенсивные физические нагрузки, способные привести к повышению внутричерепного давления. Наблюдение за пациентом осуществляется после оперативного лечения ежедневно в течение 2 недель, затем каждые 3 месяца в течение первого года после операции, далее – 1 раз в год; после лучевого лечения – через 3 и 6 месяцев после сеанса, далее – 1 раз в год [122].

5. Профилактика

Первичной профилактики для болезни Иценко-Кушинга не существует.

Вторичная профилактика заключается в предотвращении рецидива заболевания, чему способствует максимально радикальное удаление аденомы гипофиза.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1.Выявление осложнений гиперпродукции кортизола и их коррекция

Нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) – статины, фибраты.

Артериальная гипертензия – комбинированная гипотензивная терапия, возможно, применение α_1 -адреноблокаторов при резистентной гипертензии.

Нарушение углеводного обмена – гипогликемические препараты, в том числе инсулинотерапия, согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета.

Гипокалиемия: коррекция проводится спиронолактоном, препаратами калия внутрь и внутривенно капельно (безопасно 10 ммоль калия хлорида в час, в целом не более 2 г калия хлорида в час внутривенно капельно медленно). Оправданно начинать внутривенную терапию препаратами калия при снижении уровня калия в сыворотке крови до 2,5 ммоль/л.

Низкотравматические переломы на фоне стероидного остеопороза: при длительном течении заболевания (более 3-х месяцев) и высоком кортизоле в вечерней крови (более 700 нмоль/л) и суточной моче (более 2000 нмоль/сут), а также при боли в спине, снижении роста более чем на 2 см пациентам показана боковая рентгенография позвоночника с IV грудного позвонка до V поясничного (Th4-L5). При наличии низкотравматических переломов или при их высоком риске (длительность течения заболевания и высокая активность гиперкортицизма) рекомендуется назначение препаратов для лечения стероидного остеопороза с целью предупреждения низкотравматических переломов [123, 124]. До начала лечения обязательна компенсация дефицита витамина D. Всем пациентам могут быть рекомендованы препараты витамина D в связи с ускорением его метаболизма [123, 124].

Лечение депрессии и других аффективных расстройств у психиатра.

Инфекционные осложнения – комбинированная антибактериальная терапия.

Нарушения системы свертывания (гиперкоагуляция, кровотечения).

Исключение язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): при выявлении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и лечении блокаторами протонной помпы следует помнить о несовместимости этих препаратов с блокатором стероидогенеза – кетоконазолом. Кетоконазол не всасывается при одновременном назначении с препаратами, снижающими кислотность ЖКТ.

6.2. Болезнь Иценко-Кушинга и беременность

Беременность у пациентов с активной стадией БИК наступает крайне редко ввиду высокой частоты аменореи у этих пациенток. Lindsay et al. описал 136 случаев

беременности на фоне эндогенного гиперкортицизма любой этиологии, при этом чаще беременность наступала при наличии кортизол-продуцирующей опухоли надпочечника, в то время как пациентки с БИК составили только 33% описанных случаев [125]. По данным Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области на 2014 год, всего зарегистрировано 22 случая беременностей на фоне БИК. Согласно мнению экспертов и данным литературы, беременность при БИК сопряжена с такими осложнениями, как спонтанный аборт, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды (более 50% случаев), перинатальная смерть (до 25% случаев) [125, 126]. Некоторые эксперты считают, что высокая летальность плода обусловлена развитием надпочечниковой недостаточности у новорожденного из-за гиперкортицизма у матери [127]. По мнению других исследователей, кортизол разрушается при прохождении плацентарного барьера, и высокая летальность плода обусловлена плацентарной недостаточностью и системными осложнениями, связанными с гиперкортицизмом [125, 128]. Осложнения гиперкортицизма могут усугубляться во время беременности. Беременность у пациенток с БИК часто протекает с тяжелой гипертензией, гипергликемией, преэклампсией и эклампсией, оппортунистическими инфекциями, плохим заживлением ран, низкотравматическими переломами на фоне стероидного остеопороза, тяжелой миопатией [126, 128].

Беременность является состоянием функционального гиперкортицизма, поэтому диагностика БИК при беременности (если диагноз не был установлен раньше) затруднительна. Уровень кортизола в суточной моче обычно повышен при беременности, проведение фармакологических тестов затруднено. Однако у здоровых беременных, как правило, сохраняется циркадность ритма секреции кортизола [129], поэтому высокий уровень кортизола в слюне или крови в вечернее время, исчезновение циркадного ритма является наиболее патогномичным тестом [128].

В случае стабильного течения БИК во время беременности рекомендуется наблюдение пациентки без назначения медикаментозной терапии или назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию гипертензии, нарушений углеводного обмена и других осложнений. Проведение МРТ-исследования головного мозга может быть отложено на период после родов. При прогрессирующем и тяжелом течении заболевания возможно кратковременное назначение блокаторов стероидогенеза, преимущественно метирапона [128]. Lindsay et al. сообщают о 20 случаях медикаментозного лечения при ЭГ [125]. Метирапон назначался в большинстве случаев и в целом хорошо переносился. Автор отмечает, что лечение было ассоциировано с преэклампсией, но причинно-следственную связь в данном случае сложно установить. Кетоконазол с успехом использовался в трех случаях беременности у женщин с БИК, но в исследованиях у крыс этот препарат обладал тератогенным эффектом [125, 128]. Поэтому кетоконазол может быть рекомендован только в крайних случаях, при жизнеугрожающих состояниях или непереносимости метирапона. В итальянском исследовательском центре успешно использовался каберголин**. Нейрохирургическое вмешательство возможно во втором триместре. В третьем триместре медикаментозное лечение считается более оправданным;

хирургическое родоразрешение возможно во втором триместре при угрозе жизни матери или в третьем триместре [128].

После достижения ремиссии БИК беременность обсуждается с позиций заместительной терапии гипопитуитаризма, если недостаточность гормонов присутствует. Кроме того, есть вероятность развития рецидива заболевания, поэтому пациентки должны находиться под более пристальным наблюдением.

Таким образом, беременные пациентки с БИК, а также беременные с вновь диагностированной БИК должны быть под тщательным наблюдением врача. Ввиду высокой вероятности развития осложнений для плода и матери не следует рекомендовать вспомогательные репродуктивные технологии женщинам, у которых активная стадия болезни Иценко-Кушинга является причиной бесплодия.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Событийные критерии оценки качества			
1	Выполнено два из следующих исследований: определение уровня кортизола в вечерней слюне, малая проба с дексаметазоном, исследование уровня свободного кортизола в суточной моче, исследование уровня кортизола в крови	A	1 (1a)
2	Выполнено исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови	A	1 (1b)
3	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при уровне адренокортикотропного гормона в крови равным или больше 10 пг/мл)	B	1 (1b)
4	Выполнена компьютерная томография надпочечников или ультразвуковое исследование забрюшинного пространства (при уровне адренокортикотропного гормона в крови меньше 10 пг/мл)	B	1 (1a)

Список литературы

1. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 64.
2. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.

3. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-2462 doi: 10.1210/jc.2007-2734.
4. Etxabe J., Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:479-484.
5. Trifanescu R., Carsote M., Carageorghopol A., et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Buchar).* 2013 Jun;8(2):108-115.
6. Omura M., Saito J., Yamaguchi K., et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27:193-202.
7. Catagri B., Rigaleau V., Poussin A., et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88:5808-5813.
8. Leibowitz G., Tsur A., Chayen S.D., et al. Pre-clinical Cushing's syndrome an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:717-722.
9. Terzolo M., Reimondo G., Chiodini I., et al. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3467-3475 doi: 10.1210/jc.2012-1323.
10. Gungunes A., Sahin M., Demirci T., et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. *Endocrine.* 2014 Dec;47(3):895-900. doi: 10.1007/s12020-014-0260-8.
11. Антоненко М.И. Гиперкортицизм без специфических клинических симптомов: этиология, клиника, диагностика. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2014; с. 141.
12. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. Первые данные по клинически скрытому синдрому Кушинга у больных сахарным диабетом 2 типа в России. // *Врач-аспирант.* – 2013. – 59(4.2). – С. 299-305.
13. Chiodini I., Mascia M.L., Muscarella S., et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:541-548.
14. Moran C., Tapia M.C., Hernandez E., et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res.* 1994;25:311-314.
15. Plotz D., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J. Med.* 1952;13:597-614.
16. O'Riordain D.S., Farley D.R., Young W.F. Jr, et al. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994;116:1088-1093.
17. Clyton R.N. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):71-76. doi: 10.1159/000315813.
18. Pivonello R., Melnichenko G., Zacharieva S., et al. Mission study: an international observational study on the mortality in Cushing's syndrome. *Endocrine Abstracts.* 2011;26:32.
19. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: УП Принт, 2012; с. 342.
20. Эндокринология /Национальное руководство/. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2-е издание, 2016; с. 828.
21. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2013; с. 293.
22. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. // *Ожирение и Метаболизм.* – 2013(1). – 29-34.

23. Valasi E., Santos A., Yaneva M., et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European J Endocrinology*. 2011;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
24. Diez-Perez A., Hooven F.H., Adachi J.D., et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011;49:493-498. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.
25. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000;93:105–111.
26. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт, 2011; с. 343.
27. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Черebilло В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Ж. Проблемы Эндокринологии*, 2015, Т 61, №2, 55-77
28. Guehot J., Fiet J., Passa P., et al. Physiological and pathological variations in saliva cortisol. *Hormone Research*. 1982;16:357-364.
29. Kahn J.P., Rubinov D.R., Davis C.L., et al. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biological Psychiatry*. 1988;23:335-349.
30. Raff H., Raff J.L., Findling J.W. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2681-2686.
31. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary*. 2012;15:64-70. doi: 10.1007/s11102-011-0333-0.
32. Kivlighan K.T., Granger D.A., Schwartz E.B., et al. Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav*. 2004;46:39-46.
33. Smith R.E., Maquire J.A., Stein-Oakley A.N., et al. Localization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues *Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3244-3248.
34. Badrick E., Kirschbaum C., Kumari M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:819-824.
35. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas E601 ("Roche") для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011(12). – С. 7-12.
36. Jeyaraman K., Amini A.C., Nandita G., Dwivedi S.N. Late-night salivary cortisol in normal subjects and in patients with Cushing's syndrome. *Postgraduate Medicine Journal*. 2010;86:399-404. doi: 10.1136/pgmj.2009.090787.
37. Vogeser M., Durner J., Seliger E., Auernhammer C. Measurement of late-night salivary cortisol with an automated immunoassay system. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44:1441-1445.
38. Erickson D., Natt N., Nippoldt T., et al. Dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2972-2976.
39. Gatta B., Chabre O., Cortet C., et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotrophin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4290-4293.
40. Martin N.M., Dhillo W.S., Banerjee A., et al. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2582-2586.
41. Pecori Giraldi F., Pivonello R., Ambrogio A.G., et al. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish

- Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:251-257.
42. Magiakou M.A., Mastorakos G., Oldfield E.H., et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med*. 1994;331:629-636.
 43. Yanovski J.A., Cutler G.B. Jr, Chrousos G.P., Nieman L.K. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA*. 1993;269:2232-2238.
 44. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – №27(2). – С. 56-63.
 45. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B., et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome – recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(Pt3):222-229.
 46. Kidambi S., Raff H., Finding J.W. Limitation of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *European J Endocrinology*. 2007;157:725-731.
 47. Putigano S., Toja P., Dubini A., et al. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4153-4157.
 48. Reimondo G., Allasino B., Bovio S., et al. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:803-809.
 49. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. // *Остеопороз и Остеопатии*. – 2011(2). – С. 7-10.
 50. Sereg M., Toke J., Patocs A., et al. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome. *Steroids*. 2011;76:38-42. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.007.
 51. Manenschijn L., Koper J.W., van den Akker E.L., et al. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1836-1843. doi: 10.1210/jc.2012-1852.
 52. Belaya Z.E., Melnichenko G.A. Practical evaluation of late-night salivary cortisol: a real-life approach. *Endocrine*. 2012;42:222-223. doi: 10.1007/s12020-012-9709-9.
 53. Finding J.W., Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metabolism Clin North Am*. 2005;38:385-402.
 54. Hall W.A., Luciano M.G., Doppman J.L., et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annual Internal Medicine*. 1994;120:817-820.
 55. Coulon G., Fellman D., Arbez-Gindre F., Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study. *Sem Hop*. 1983;59:2747-2750.
 56. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // *Проблемы Эндокринологии*. – 2009(55). – С. 35-40.
 57. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-619.
 58. Эндокринология /Национальное руководство/. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2-е издание, 2016; с. 830-831.
 59. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. // *Проблемы эндокринологии*. – 2012(58). – С. 35-41.

60. Aniszewski J.P., Young M.F., Thompson G.B., et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surgery*. 2001;25:934-940.
61. Wajchenberg B.L., Liberman B., Giannella Neto D., et al. Growth hormone axis in Cushing's syndrome. *Horm Res*. 1996;45:99-107.
62. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4955-4962.
63. Lad S.P., Path C.G., Laws E.R., Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2007;23:1-6.
64. Utz A., Biller B.M.K. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:1329-1338.
65. Katznelson L., Bogan J.S., Trob J.R., et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1619-1623.
66. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Edocr Rev*. 1998;19:647-672.
67. Ilias I., Chang R., Pacak K., et al. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3795-3800.
68. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C., et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:371-377.
69. Oldfield E.H., Girton M.E., Doppman J.L. Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:644-647.
70. Oldfield E.H., Chrousos G.P., Schulte H.M., et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *New England J Medicine*. 1985;312:100-103.
71. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение). // *Проблемы эндокринологии*. – 2009(55). – С. 11-16.
72. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и др. Возможности забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Сборник тезисов Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». М.: 2009; с. 126.
73. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Ситкин И.И. и др. Клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома». // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2010. – №21(4). – С. 46-51.
74. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2013. – №7(3). – С. 57-68.
75. Древаль А.В., Комердус И.В., Мурзина А.В. и др. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (собственный клинический опыт). // *Проблемы Эндокринологии*. – 2012(58). – С. 29-33.
76. Yanovski J., Cutler G.J., Doppman J., et al. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotrophin releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo-Cushing states or normal physiology. *Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:503-509.

77. Heaney A.P., Melmed S. Molecular targets in pituitary tumors. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:285-295.
78. Findling J.W., Kehoe M.E., Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: Prolactin as an index of pituitary venous effluent. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6005-6009.
79. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – №59(4). – С. 3-10.
80. Belaya Z., Sitkin I., Rozhinskaya L., et al. Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant ACTH/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Austrian J Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;5(3):21.
81. Colao A., Boscaro M., Ferone D., Casanueva F.F. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*. 2014 Sep;47(1):9-20. doi: 10.1007/s12020-013-0129-2.
82. Bruns C., Lewis I., Briner U., et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol*. 2002 May;146(5):707-716.
83. Hofland L.J., Lamberts S.W. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev*. 2003;24:28-47.
84. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., et al. A 12-month phase 3 study of Pasireotide in Cushing's disease. *NEJM*. 2012;366:914-924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
85. Pivonello R., Arnaldi G., Scaroni C., et al. Effectiveness of pasireotide treatment in patients with Cushing's disease: a national experience based on clinical practice. *ENEA 2014*; p. 56, Abstract ID: 467, Sofia, Bulgaria.
86. MacKenzie Feder J., Bourdeau I., Vallette S., et al. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III trial. *Pituitary*. 2014 Dec;17(6):519-29. doi: 10.1007/s11102-013-0539-4.
87. Henry R.R., Mudaliar S., Hermosillo Reséndiz K., et al. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. *Endocr Abstr*. 2011;26:26.
88. Reznik A.Y., Bertherat J., Borson-Chazot F., et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: Experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes and Metabolism*. 2013;39:34-41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005.
89. Colao A., Block C.D., Cazzambide M.S., et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary*. 2014 Apr;17(2):180-6. doi: 10.1007/s11102-013-0483-3.
90. Godbout A., Manavela M.P., Danilowicz K., et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European J Endocrinology*. 2010;163:709-716. doi: 10.1530/EJE-10-0382.
91. Lila A.R., Gopal R.A., Acharya S.V. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocrine Practice*. 2010;16:968-976. doi: 10.4158/EP10031.OR.
92. Pivonello R., De Martino M.C., Cappabianca P., et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:223-230. doi: 10.1210/jc.2008-1533.
93. Fleseriu M., Biller B.M.K., Findling J.W., et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *JCEM*. 2012;97:2039-2049. doi: 10.1210/jc.2011-3350.

94. Gadelha M.R., Neto L.V. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology*. 2014;80:1-12. doi: 10.1111/cen.12345.
95. Leach P., Abou-Zeid A.H., Kearney T., et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve. *Neurosurgery*. 2010;67:1205-1212. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef25c5.
96. Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98:1205-1212. doi: 10.1210/jc.2012-3200.
97. Boscaro M., Barzon F., Fallo F. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2001;357(9258):783-791.
98. Mampalam T.J., Tyrrell J.B., Wilson C.B. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med*. 1988;109:487-493.
99. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. // *Нейрохирургия*. – 2014. – №2. – С. 49-53.
100. Benvensite R.J., King W.A., Walsh J., et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *Neurosurg*. 2005;102,:1004-1012.
101. Chee G.H., Mathias D.B., James R.A., Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:617-626.
102. Atkinson A.B., Kennedy A., Wiggam M.I., et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:549-559.
103. Chen J.C., Amar A.P., Choi S., et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *Neurosurg*. 2003;98:967-973.
104. Esposito F., Dusick J.R., Cohan P., et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:7-13.
105. Estrada J., Garcia-Uria J., Lamas C., et al. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5695-5699.
106. Hammer G.D., Tyrrell J.B., Lamborn K.R., et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6348-6357.
107. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5858-5864.
108. Rees D.A., Hanna F.W., Davies J.S., et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:541-551.
109. Yap L.B., Turner H.E., Adams C.B., Wass J.A. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:25-31.
110. Sonino N., Zielesny M., Fava G.A., et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2647-2652.
111. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R., et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone – dependent Cushing's syndrome. *Surgery*. 2013;154:1174-1184.
112. Ritzel K., Beuschlein F., Mickish A., et al. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *JCEM*. 2013;98:3939- 3948. doi: 10.1210/jc.2013-1470.

113. Mackley H.B., Reddy C.A., Lee S.Y., et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas. The preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:232-239.
114. Kumar S., Burke K., Nalder C., et al. Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2005;74:53-59.
115. Ding D., Starke R., Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Neurooncol.* 2014;117:445-457.
116. Jagannathan J., Sheehan J.P., Pouratian N., et al. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *Neurosurg.* 2007;106(6):980-987.
117. Марова Е.И., Манченко О.В., Воронцов А.В. и др. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. // Проблемы эндокринологии. – 2008(3). – С. 21-27.
118. Leenstra J., Shota T., Kline R. Factors associated with endocrine deficit after SRS of pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2010;1:27-30. doi: 10.1227/01.NEU.0000370978.31405.A9.
119. Tsang R.W., Brierley J.D., Panzarella T., et al. Radiation therapy for pituitary adenoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:557-565.
120. Becker G., Kocher M., Kortmann R.D., et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol.* 2002;178:173-186.
121. Laws E.R., Sheehan J.P., Sheehan J.M., et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. A review of the literature. *Neurooncol.* 2004;69:257-272.
122. Эндокринология /Национальное руководство/. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2-е издание, 2016; с. 783.
123. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я. и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. // Остеопороз и остеопатии. – 2013(1). – С. 7-13.
124. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York. 2013, 55 pp; ISBN: 978-1-62948-341-2, online book
125. Lindsay J.R., Jonklaas J., Oldfield E.H., Nieman L.K. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3077-3083.
126. Гринева Е.Н. Заболевания гипофиза и беременность. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. СПб.: 2013(2). – С. 23-28.
127. Molitch M.E. Pituitary tumors and pregnancy. *GH IGF Res.* 2003;13:38-44.
128. Pivonello R., De Martino M.C., Auriemma R.S., et al. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. *Endocrinol Invest.* 2014;37:99-112. doi: 10.1007/s40618-013-0019-8.
129. Aron D.C., Schnall A.M., Sheeler L.R. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990;162:244-252.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Рабочая группа

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва (Российская ассоциация эндокринологов, далее – РАЭ)

Вагапова Г.Р., д.м.н., профессор, Казань (РАЭ)

Волкова Н.И., д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону (РАЭ)

Григорьев А.Ю. д.м.н., профессор, Москва (Ассоциация нейрохирургов России, далее – АНР)

Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург (РАЭ)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, Москва (РАЭ)

Марова Е.И., д.м.н., профессор, Москва (РАЭ)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, Москва (РАЭ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Москва (РАЭ)

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва (РАЭ)

Трунин Ю.Ю., к.м.н., Москва (АНР)

Черebilло В.Ю., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург (АНР)

Эксперты, принимавшие участие в обсуждении и одобрении клинических рекомендаций:

Алексеева Т.М. (Москва), Андреева Е.И. (Ставрополь), Арапова С. Д., к.м.н., (Москва), Бондарь И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск), Брехуненко Т.Ф., к.м.н. (Москва), Валеева Ф.В., д.м.н., профессор (Казань), Вачугова А.А. (Волгоград), Веденская Т.П. (Киров), Воронцов А.В., д.м.н., профессор (Москва), Данилова Е.А. (Иркутск), Дзеранова Л.К., д.м.н. (Москва), Догадин С.А. д.м.н., профессор (Красноярск), Иванова Е.К. (Рязань), Иловайская И.А., к.м.н., (Московская область), Ильин А.В. (Москва), Илюхина О.Б. (Оренбург), Камердус И.В., к.м.н. (Московская область), Кисилева Т.П., д.м.н., профессор (Екатеринбург), Королева Ю.Б. (Новокузнецк), Кочергина М.В. (Екатеринбург), Кудряшова С.И. (Самара), Масалыгина Г.И. (Орел), Молитвословова Н.Н., д.м.н. (Москва), Молонова Л.М. (Улан-Удэ), Моругова Т.В., д.м.н., профессор (Уфа), Панюшкина Г.М. (Воронеж), Пигарова Е.А., к.м.н. (Москва), Пономаренко Е.Н. (Астрахань), Прилепа С.А. (Тула), Пугачева Е.Е. (Владимир), Резниченко А.В. (Владивосток), Середина Г.И. (Самара), Ситкин И.И., к.м.н. (Москва), Суплотова Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень), Трухина Л.В. (Москва), Усачева Л.А. (Вологда), Хабарова О.Ю., к.м.н. (Чебоксары), Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург), Цой У.А., к.м.н. (Санкт-Петербург), Шимохина О.Н. (Пенза)

Рецензенты

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва (РАЭ)

Древаль А.В., д.м.н., профессор, Московская область (РАЭ)

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва (РАЭ)

Технические редакторы

Гребенникова Т.А. (Москва), Цориев Т.Т. (Москва)

Авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке документа клинический рекомендаций.

Проект клинических рекомендаций был размещен на сайте ФГБУ ЭНЦ и представлен на обсуждение специалистам 28.05.2014 г. в рамках II конгресса «Высокие технологии в эндокринологии». Финальная версия клинических рекомендаций была доложена специалистам 26.02.2015 г. в рамках VII Всероссийского диабетологического конгресса.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

- **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**
 1. Должность медицинского работника – врач-эндокринолог (медицинская специальность – эндокринология);
 2. Должность медицинского работника – врач-нейрохирург (медицинская специальность – нейрохирургия);
 3. Должность медицинского работника – врач-терапевт, врач-терапевт участковый (медицинская специальность – терапия);
 4. Должность медицинского работника – врач общей практики (семейный врач) (медицинская специальность – общая врачебная практика (семейная медицина)).
- Таблица П1. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств.

Уровень	Источник доказательств
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования с достаточной статистической мощностью для искомого результата.</p> <p>Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований.</p>
II (2)	<p>Проспективные рандомизированные исследования с ограниченным количеством данных.</p> <p>Мета-анализы исследований с небольшим количеством пациентов.</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты.</p> <p>Проспективные диагностические исследования.</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль».</p>

III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Исследования с недостаточным контролем.</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования.</p> <p>Серия клинических наблюдений.</p>
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.

- Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций.

Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией.
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске.	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском.	Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований.

- Порядок обновления клинических рекомендаций – каждые 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

В основу клинических рекомендаций были положены существующие консенсусы и рекомендации:

- методические рекомендации по болезни Иценко-Кушинга, одобренные Минздравом РФ под редакцией Дедова И.И. и Мельниченко Г.А., 2012 года издания [1];
- клинические рекомендации по диагностике эндогенного гиперкортицизма Американской Ассоциации Эндокринологов, 2008 года издания [2];
- данные международного консенсуса по лечению АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, опубликованного в 2008 году [3].

Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла более 10 лет.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Гиперкортицизм – редкое заболевание, причиной которого является повышение гормона кортизола. Кортизол – это жизненно необходимый гормон, в норме производимый надпочечниками (эндокринными железами, расположенными над почками). Кортизол позволяет людям реагировать на различные стрессовые ситуации (к примеру болезни), действуя почти на все ткани организма. Он вырабатывается надпочечниками неравномерно в виде выбросов в кровь, преимущественно ранним утром, а вечером его секреция минимальна. Производство кортизола находится под контролем гормона гипофиза – АКТГ (адренкортикотропный гормон); именно АКТГ является стимулом для надпочечников производить кортизол.

Каковы причины возникновения Гиперкортицизма?

Выделяют три основных причины повышения кортизола в крови:

- Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – повышенная продукция АКТГ доброкачественной опухолью (аденомой) гипофиза, маленькой эндокринной железы в форме боба, расположенной в основании головного мозга. Избыток АКТГ приводит к повышению выработки кортизола надпочечниками. Чаще болеют молодые женщины.
- Синдром Иценко-Кушинга (СИК) – кортизол избыточно производится опухолью коры надпочечника.
- АКТГ-эктопированный синдром – когда АКТГ производится опухолью внегипофизарного происхождения (легких, тимуса, поджелудочной железы и др.) и стимулирует выработку кортизола надпочечниками. Проявления гиперкортицизма могут

быть вызваны приемом (внутрь, при втирании в кожу, инъекционно, в т.ч. внутрисуставно) лекарственных препаратов, синтетических аналогов кортизола – глюкокортикоидов, поэтому следует сообщать Вашему доктору о всех препаратах, которые Вы применяли в последнее время.

Следует отметить, что самая частая причина появления симптомов гиперкортицизма – это прием высоких доз глюкокортикоидных гормонов в составе различных препаратов. Такое состояние называется экзогенным гиперкортицизмом. Перед обращением к врачу следует выписать все таблетки, инъекции, мази и капли, которые пациент принимал за последние несколько месяцев и проанализировать содержание в них глюкокортикоидов.

Каковы симптомы Гиперкортицизма?

Наиболее характерные симптомы гиперкортицизма:

- Прибавка массы тела за счет жировых отложений, преимущественно вокруг живота, на верхней части туловища, между лопаток (климактерический горбик, «горб бизона»), на шее и лице (луновидное лицо);
- Розовые или багровые растяжки (стрии) на коже живота, бедер, груди, рук;
- Истончение и хрупкость кожи (быстро появляются синяки);
- Медленное заживление порезов, укусов насекомых и инфекций;
- Угревая сыпь.

У женщин:

- Более толстые или более видимые волосы на теле и лице (гирсутизм);
- Нарушение или отсутствие менструального цикла (олигоменорея или аменорея).

У мужчин:

- Снижение полового влечения;
- Снижение фертильности (способности иметь детей);
- Нарушение эрекции.

Общие симптомы:

- Общая слабость;
- Мышечная слабость, потеря мышечной массы;

- Депрессия, тревожность, раздражительность;
- Эмоциональная лабильность (переменчивость настроения);
- Снижение умственных способностей;
- Повышение артериального давления или усугубление имеющейся артериальной гипертензии;
- Нарушение толерантности к глюкозе, которое может приводить к сахарному диабету;
- Головные боли;
- Потеря костной массы (остеопороз), которая может проявляться переломами (позвонков, ребер).

Как диагностируют Гиперкортицизм?

Заподозрить гиперкортицизм иногда бывает достаточно просто – на основании характерного облика больного (особенное перераспределение жировых отложений) и состояния кожи (истончение, ранимость, наличие стрий), но установить причину гиперкортицизма достаточно сложно. Для диагностики и поиска причин гиперкортицизма обычно проводят следующие исследования:

- Анализы слюны, крови и мочи. Для анализа мочи вас попросят собрать мочу за 24-часовой период. Исследование крови на кортизол проводят в вечернее время или в ходе специальных проб (после приема 1 мг дексаметазона накануне взятия анализа крови на кортизол). Бесмысленно сдавать анализы крови на кортизол или АКТГ утром натощак без каких-либо проб, это исследование неинформативно.
- Анализ слюны. Уровни кортизола в норме повышаются и снижаются в течение дня; в 23-24 часа уровни кортизола обычно бывают самыми низкими. Слюну собирает самостоятельно пациент в 23:00. В этот день лучше избегать стрессов, не курить, не употреблять алкоголь. За 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, жидкость (кроме простой воды), нельзя чистить зубы, чтобы кровь или вещества, входящие в состав пасты, не попали в состав слюны. Отсутствие снижения уровня кортизола в ночное время является характерным признаком гиперкортицизма.
- Поиск причины гиперкортицизма. В зависимости от результатов первоначальных анализов проводятся исследование крови на АКТГ, методы визуализации гипофиза – МРТ головного мозга, в некоторых случаях – МСКТ грудной клетки и брюшной полости. Обычно исследования головного мозга проводятся на магнитно-резонансном томографе (МРТ). Исследование брюшной полости и органов грудной клетки, как правило, проводится с помощью компьютерной томографии (КТ) с внутривенным введением контрастного вещества. Также врачом могут быть назначены гастро- и колоноскопия.

- Селективный забор крови из нижних каменных синусов. Проводится, если после указанных выше обследований источник повышенной секреции АКТГ не установлен. Через бедренные вены вводится тонкая трубочка (катетер) до сосудов головы, по которым оттекает кровь от гипофиза (каменные синусы). Одновременно берется кровь из правого и левого каменных синусов и из локтевой вены для определения АКТГ. Разница в концентрации АКТГ между каменными синусами и локтевой веной свидетельствует о наличии аденомы гипофиза.

Как лечат Гиперкортицизм?

Лечение гиперкортицизма направлено на снижение повышенных уровней кортизола в крови.

Выбор метода лечения зависит от причины заболевания.

- Хирургическое лечение. При болезни Иценко-Кушинга проводится нейрохирургическое удаление аденомы гипофиза через нос (трансназальная аденомэктомия). Если обнаружена опухоль надпочечника, легких, поджелудочной железы и др., то проводится их удаление хирургом, специализирующимся на операциях в данной области тела. После операции на какое-то время требуется прием препаратов гидрокортизона или кортизона, но в большинстве случаев со временем продукция кортизола надпочечниками восстанавливается. Иногда все же требуется пожизненный прием заместительной терапии препаратами гидрокортизона или его синтетических аналогов.

- Лучевое лечение. Если опухоль гипофиза не может быть полностью удалена или имеются противопоказания к проведению операции, то пациент может быть направлен для лучевого лечения – облучения гипофиза рентгеновскими лучами (аппарат Новалис) или гамма-излучением (аппарат Гамма-нож). Как правило, лечение состоит из одной процедуры. На опухоль с разных точек одновременно подается большая доза облучения таким образом, что здоровые ткани мозга получают минимальное количество радиации. Эффект от лечения наступает лишь спустя несколько месяцев (от 6 мес. до 2 лет), поэтому до его наступления необходимо проведение медикаментозной терапии.

- Медикаментозная терапия. Единственный препарат, который зарегистрирован для лечения болезни Иценко-Кушинга и оказывает эффект на опухоль – пасиреотид**, его применяют в виде подкожных инъекций, действие препарата реализуется через рецепторы в опухоли. Кроме того, применяются препараты, блокирующие производство кортизола надпочечниками – кетоконазол. Медикаментозное лечение назначается при неэффективности других методов лечения, невозможности их проведения или при отсутствии выявленной причины гиперкортицизма. Иногда последовательно применяются несколько методов лечения. Если же ни один из них не оказался эффективным или имеется тяжелый гиперкортицизм с жизнеугрожающими осложнениями, доктор может рекомендовать удаление обоих надпочечников (двухстороннюю адреналэктомию). Эта процедура быстро ликвидирует избыточную продукцию кортизола, но требует

постоянного (пожизненного) приема препаратов глюкокортикоидов (гидрокортизона, кортизона) и минералокортикоидов (флудрокортизона).

Приложение Г.

Приложение Г1. Частота клинических проявлений эндогенного гиперкортицизма

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)
Избыточная масса тела или ожирение	71-96
Жалобы на общую слабость	70,6
Мышечная слабость	64
Артериальная гипертензия	63-88
Матронизм (яркий румянец на щеках)	55
Яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.)	48
Нарушения менструального цикла, снижение полового влечения	38-69
Низкотравматические переломы	43
Дислипидемия	41
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Облысение	8-30
Сахарный диабет	31
Инфекционные осложнения	8-17
Сухость кожи	17
Избыточная потливость	17
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)	13
Коагулопатии (в том числе значимые изменения коагулограммы)	10
Нефролитиаз	10
Ишемическая болезнь сердца	7
Цереброваскулярная болезнь	7
Выраженные гиперпигментации	4,5
Нарушения памяти	4,5

Приложение Г2. Практические вопросы проведения наиболее информативных и рекомендуемых тестов для первичной лабораторной верификации эндогенного гиперкортицизма [1, 2]

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
<p>Определение свободного кортизола в суточной моче (точка разделения выше верхней границы нормы для данного диагностического набора)</p>	<p>Сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Потери мочи более 50 мл влияют на результат; - Употребление более 5 литров жидкости в сутки достоверно увеличивает содержание свободного кортизола в моче; - Ухудшение функции почек уменьшает содержание кортизола в моче. <p>Ложноотрицательный результат наблюдается при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функции почек;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и синтетические глюкокортикоиды, а также препараты, которые изменяют активность фермента 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1 (содержащие корень солодки, карбеноксолон)
<p>Малая проба с дексаметазоном (точка разделения 50 нмоль/л)</p>	<p>Пациент принимает дексаметазон в дозе 1 мг в интервале 23:00-24:00 с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8:00 и 9:00. Использование более высоких доз дексаметазона не улучшает</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона; - Препараты, усиливающие активность цитохрома P4503A4, ускоряют метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.);

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
	диагностические возможности теста	<ul style="list-style-type: none"> - Препараты, которые подавляют цитохром P4503A4 (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона; - Тяжелая патология печени и почек
<p>Исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером (23:00). В России отработана точка разделения 9,4 нмоль/л для метода электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) (каталожный номер 11875116122; анализаторы Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601)</p>	<p>Сбор слюны производится в 23:00 перед сном в спокойной обстановке. В течение 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо, кроме простой воды, или чистить зубы. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Жевательный табак или курение перед забором слюны завышает результат; - Работа в ночное время, частая смена поясов нарушает циркадный ритм, и исследование не информативно; - Сильная кровоточивость десен способствует контаминации слюны кровью и завышает результат; - Точка разделения и уровень нормальных значений сильно варьируют в зависимости от метода определения кортизола в слюне и для новых методов должны вырабатываться отдельно [22, 35-37]

Приложение Г3. Усредненные характеристики диагностических тестов, которые применяются для первичной диагностики эндогенного гиперкортицизма

Тесты первой линии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Определение свободного кортизола в слюне [2, 44]	90	90
Малая проба с дексаметазоном (МПД) (1 мг) [45]	95	80
Определение свободного кортизола в суточной моче [46]	80	80

Тесты первой линии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Определение кортизола в сыворотке крови вечером [47, 48]	90	90
48-часовая проба с дексаметазоном [38, 39]	95	70

Приложение Г4. Состояния, приводящие к функциональному гиперкортизолу [2]

Клинические и лабораторные изменения	Состояния или заболевания
Клинические симптомы эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) сочетаются с лабораторными признаками ЭГ	<ul style="list-style-type: none"> - Беременность; - Депрессия или другая серьезная психиатрическая патология; - Алкоголизм; - Резистентность к глюкокортикоидам; - Морбидное ожирение; - Плохо контролируемый сахарный диабет
Клинические симптомы ЭГ, как правило, отсутствуют, в то время как лабораторно определяется ЭГ	<ul style="list-style-type: none"> - Физический стресс (госпитализация, хирургические вмешательства, боль); - Тяжелые нарушения всасывания пищи, недоедание, нервная анорексия; - Изнуряющие интенсивные тренировки; - Гипоталамическая аменорея; - Увеличение кортизол-связывающего глобулина (повышено содержание кортизола в крови, но не в моче)

Приложение Г5. Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма [64]

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Большая проба с дексаметазоном (БПД) (оценивается уровень кортизола в крови утром, в этот же день принимается дексаметазон 8 мг в 22:00-23:00, затем	65-80	60-80

определяется кортизол в крови на следующее утро и оценивается процент снижения кортизола)		
Периферическая проба с кортиколиберином	70-93	85-100
Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (в т.ч. на фоне стимуляции кортиколиберином)	88-100	98-100
МРТ головного мозга	50-80	80-90 (10-20 – инциденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронно-эмиссионная томография с МСКТ, ¹¹¹ In Октреотид	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

Приложение Г6. Возможные причины ошибки селективного забора крови из нижних каменистых синусов

Ложноположительный результат
Отсутствие супрессии нормальных кортикотрофов (здоровые люди)
Циклический гиперкортицизм в стадии ремиссии
Применение препаратов, блокирующих синтез кортизола (кетоконазол, метирапон, митотан, аминоглутетемид)
Двухсторонняя адреналэктомия
Пациенты, получающие глюкокортикоиды
Синдром псевдокушинга
Гиперкортицизм мягкого течения (невысокий уровень кортизола)
Эктопическая опухоль, секретирующая кортиколиберин
Ложноотрицательные результаты
Особенности анатомического венозного оттока от гипофиза
Неадекватная техника катетеризации (невозможность катетеризировать каждый синус или смещение катетера в течения процедуры)

Приложение Г7. Препараты для лечения Болезни Иценко-Кушинга.

Пасиреотид** – мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий четыре подтипа рецепторов (1, 2, 3, 5), преимущественно 5-й подтип рецепторов [82]. Именно 5-й подтип рецепторов к соматостатину в большей степени экспрессируется в АКТГ-продуцирующих аденомах [83]. Регистрация показана для лечения БИК осуществлялась на основании результатов рандомизированного исследования III фазы [84]. В исследовании приняли участие 162 пациента с БИК и уровнем кортизола в суточной моче минимум в 1,5 раза

выше нормальных значений, у которых трансанзальная аденомэктомия оказалась неэффективной (80% включенных пациентов) или не проводилась. Основными критериями исключения были: лучевая терапия в течение ближайших 10 лет, хиазмальный синдром, желчнокаменная болезнь, гликированный гемоглобин >8% [84]. Пациенты были рандомизированы для заслепленного получения 2-х основных дозировок: 600 мкг дважды в день и 900 мкг дважды в день подкожно. Эффективность лечения первый раз оценивалась через 3 месяца терапии. Пациентам, у которых уровень кортизола в суточной моче был более чем в 2 раза выше нормальных значений, повышали дозу пасиреотида** на 300 мкг в каждое введение (29 пациентам (35%) в группе 600 мкг и 16 (20%) в группе 900 мкг дважды в день). Всего 33 пациента (12 пациентов в группе 1200 мкг в сутки и 21 пациент в группе 1800 мкг в сутки) достигли полной нормализации уровня кортизола в суточной моче на 6-й месяц терапии. При этом «ответчиками» считались только те пациенты, у которых кортизол в суточной моче полностью нормализовался без увеличения дозы пасиреотида**. Фактически у всех пациентов медиана свободного кортизола в суточной моче снизилась на 50% ко второму месяцу терапии и оставалась стабильной в течение всего периода лечения. Достижение ремиссии было более вероятным среди тех пациентов, у кого уровень кортизола в суточной моче не превышал верхнюю границу нормы более чем в 5 раз. Помимо снижения уровня кортизола в суточной моче, наблюдалось снижение кортизола в вечерней слюне, снижение АКТГ, регрессия клинических симптомов (снижение массы тела, улучшение внешности, снижение артериального давления) и улучшение качества жизни. Анализ результатов лечения проводился у всех пациентов, которые начали терапию, даже если они получили всего одну дозу препарата, а затем оставались без лечения. Всего 48% (78 пациентов) получали лечение в течение 12 месяцев. При анализе эффективности терапии у тех больных, которые получали терапию в полном объеме (n=78), у 31 пациента была достигнута ремиссия заболевания (нормализация свободного кортизола в суточной моче) на 12-й месяц терапии. В открытом исследовании в Италии при включении только пациентов с уровнем кортизола в суточной моче менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы нормализации уровня кортизола удалось достичь у 14 из 19 пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев [85].

У пациентов с визуализацией аденомы по данным МРТ (46% больных) наблюдалось уменьшение размеров опухоли в среднем на 9,1% в группе, получавшей 600 мкг дважды в день, и на 43,8% в группе использовавших 900 мкг дважды в день подкожно [84].

Наряду с улучшением основных клинических симптомов у 118 из 162 пациентов наблюдались нежелательные явления, связанные с гипергликемией, у 72 из 162 пациентов было начато лечение, направленное на снижение уровня гликемии. Другие нежелательные явления были сопоставимы с применением сандостатина**: желчнокаменная болезнь (ЖКБ), нарушения стула, тошнота [85]. Кроме того, до начала лечения необходимо оценить интервал QT, мониторировать ЭКГ и избегать назначения других препаратов, вызывающих удлинение QT, в частности, не рекомендуется комбинация пасиреотида** и кетоконазола.

При достижении уровня кортизола в суточной моче ниже нижней границы нормы обоснованно снижение дозы пасиреотида** по 300 мкг на каждую инъекцию, что проводилось в основном исследовании и было описано у пациентов, получающих терапию пасиреотидом** в течение 5 лет [86].

Высокий процент развития гипергликемий на фоне лечения пасиреотидом** определил необходимость изучения патогенеза этих нарушений и выработки методов коррекции нежелательного явления. Исследование показало у здоровых добровольцев выраженное снижение секреции инсулина, инкретинового ответа и в меньшей степени – подавление глюкагона в ответ на введение пасиреотида** без снижения чувствительности к инсулину [87]. Однако инсулинорезистентность является патогномичным симптомом гиперкортицизма, поэтому для коррекции гипергликемии на фоне применения пасиреотида** эксперты рекомендуют использование метформина** в сочетании с препаратами инкретинового ряда (ингибиторы DPP4 и агонисты GLP1) для компенсации гипергликемии, а затем введение других средств для коррекции углеводного обмена или увеличение дозы ранее назначенных препаратов [88, 89].

Каберголин** – агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых была обнаружена в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза [90]. До 25-50% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга имели положительный ответ (нормализация и снижение кортизола в суточной моче) при лечении каберголином** в ходе небольших пилотных исследований. Однако наблюдался феномен ускользания терапевтического эффекта с течением времени [91, 92]. Регистрационное исследование не проводилось.

Мифепристон – антигестагенный препарат, конкурентно блокирующий рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидные рецепторы. В ходе проспективного когортного клинического исследования Мифепристон был эффективен для контроля сахарного диабета у 60% (15 из 25 пациентов) и контроля гипертензии у 38% (8 из 21 пациента) из 50 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом любой этиологии [93]. На основании этого исследования в США препарат был зарегистрирован для применения у пациентов с сахарным диабетом на фоне эндогенного гиперкортицизма. В Российской Федерации такое показание для мифепристона пока не зарегистрировано. Согласно официальной инструкции, мифепристон может использоваться для прерывания беременности на ранних сроках, а также при лейомиомах матки. Вместе с тем, в некоторых случаях применение мифепристона для контроля тяжелых симптомов ЭГ, в том числе при БИК, может быть патогенетически обоснованным.

Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглутетемид, митотан, метирапон, этомидат) – наиболее многочисленная группа препаратов, используемых для контроля симптомов ЭГ. Эти препараты не имеют официально зарегистрированных показаний, данные об их эффективности получены в ходе небольших инициативных наблюдательных исследований. В ряде случаев эти препараты могут использоваться для контроля симптомов заболевания [94]. В Российской Федерации доступен только кетоконазол.