

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Москва
2014

Разработчики клинических рекомендаций

Руководители: академик РАН, профессор Г.А. Мельниченко, Москва, академик РАН профессор И.И. Дедов, Москва

Авторы текста:

Белая Ж.Е., д.м.н., Москва, Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва, Вагапова Г.Р., д.м.н., профессор, Казань, Волкова Н.И., д.м.н, профессор, Ростов-На-Дону, Григорьев А.Ю. д.м.н., профессор, Москва, Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Марова Е.И., д.м.н.. профессор, Москва, Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Москва, Трунин Ю.Ю., к.м.н., Москва, Черebilло В.Ю., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

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 ЮБ (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 ЕН (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)

Технический редактор Гребенникова Т.А.

Рецензенты

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Древаль А.В., д.м.н., профессор, Московская область

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный 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 – 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

1. Методология.

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с болезнью Иценко-Кушинга и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

В ОСНОВУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ БЫЛИ ПОЛОЖЕНЫ СУЩЕСТВУЮЩИЕ КОНСЕНСУСЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ:

- методические рекомендаций 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].

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла более 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности и классы рекомендации.

Уровень	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования с достаточной статистической мощностью для искомого результата. Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований
II (2)	Проспективные рандомизированные исследования с ограниченным количеством данных. Мета-анализы исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Проспективные диагностические исследования. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений.
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.

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.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, изучалась методология исследований. Результат влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияло на включение публикации и силу вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и материалов, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Особое внимание уделялось анализу оригинальных статей, мета-анализов, систематических анализов и обзоров, изданных после 2008 года.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения регистрировались в рекомендациях.

Консультации и экспертная оценка:

Проект клинических рекомендаций обсуждался в рамках экспертных советов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации 14.12.2013; 13.03.2014. Последняя версия клинических рекомендаций обсуждалась в широком кругу эндокринологов 28.05.2014 в рамках II конгресса Высокие технологии в эндокринологии, 2014 год.

Таким образом, проект клинических рекомендаций выносился на обсуждение среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических специалистов.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (КОРОТКАЯ ВЕРСИЯ)

I. ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

1.1 Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма оправдано в следующих когортах пациентов:

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

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

1.2. При проведении лабораторных исследований для подтверждения или исключения ЭГ рекомендуется придерживаться следующего алгоритма

1) Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК гормонами, 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 (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск 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 и не должно использоваться на первом этапе диагностики ЭГ.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II В

II. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТГ-ЗАВИСИМОГО И АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

2.1 После установления диагноза ЭГ необходимо исследование уровня АКТГ. Значение АКТГ менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

III. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭГ

3.1. При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью 1,0-3,0 Тесла в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при визуализации без контрастного усиления.

- 1) При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз болезнь Иценко-Кушинга.**
- 2) При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инсиденталом) показано проведение большой пробы с дексаметазоном (БПД) и других исследований для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма (Табл. 5)**

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

3.2 Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ может проводиться в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям:

- 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 II В

3.3 Оценка градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин нормализованного соотношения должны проводиться во всех случаях отсутствия градиента АКТГ в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов, а также могут оцениваться в других сложных случаях на усмотрение клинициста.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II В

IV. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезнь Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре: эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

4.2. После нейрохирургического лечения ремиссия заболевания с низким риском рецидива регистрируется 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).

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

4.3. При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства, проведение повторной нейрохирургической операции может быть рекомендовано не ранее чем через 3-6 месяцев при сохраняющейся активности заболевания.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

4.4. Мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид - рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения. 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 может увеличиваться при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или снижаться 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 Q-T, уровня тиреотропного гормона.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ПВ

4.5 Каберголин может использоваться 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. 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)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

4.6. Препараты, преимущественно влияющие на синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения. 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. 7, 8)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IV D

4.7 Мифепристон может быть рекомендованы 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. 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)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IIIС

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

4.8 Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирургия) рекомендуется пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IIIВ.

4.9 Для контроля симптомов гиперкортицизма до или после радиохирургии или радиотерапии возможно применения всех доступных медикаментов для лечения БИК на усмотрение врача

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IVД

ДВУСТОРОННЯЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ

4.10. 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 жизнеугрожающие осложнения) оправдано проведение двусторонней адреналэктомии преимущественно эндоскопическим методом.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IIIС

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ)

I. 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].

II. 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, хромоффинома, 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 миллион, заболеваемость 1,2- 2,4 случая на миллион [4].

При естественном течении БИК (без лечения), пятилетняя выживаемость составляет 50% [5], но значительно улучшается даже при паллиативном лечении – двухсторонней адреналэктомии до 86% [6]. При своевременной

диагностике и лечении в высокоспециализированном центре ремиссии удаётся добиться в 80% случаев, и смертность у пациентов в ремиссии не отличается от популяционной [7, 8].

III. Выбор пациентов для обследования на эндогенный гиперкортицизм

Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга определяется проявлениями гиперкортицизма, поэтому на первом этапе дифференцировать этиологию эндогенного гиперкортицизма затруднительно. Распространенность клинических симптомов представлена в Таблице 1 [2, 9-11].

Таблица 1. Клинические проявления 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
Низкотравматичные 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

Клинические проявления	Частота встречаемости (%)
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)	13
Коагулопатии (в том числе значимые изменения коагуллограммы)	10
Нефролитиаз	10
Ишемическая болезнь сердца	7
Цереброваскулярная болезнь	7
Выраженные гиперпигментации	4,5
Нарушения памяти	4,5

Таким образом, клинические симптомы ЭГ достаточно разнообразны и неспецифичны.

Для ранней диагностики заболевания целесообразно проводить обследование для исключения гиперкортизма среди пациентов с высоким риском заболевания. Группы высокого риска были определены существующими международными клиническими рекомендациями и составляют первые четыре пункта первой рекомендации [2].

Исследовательские работы, направленные на поиск эндогенного гиперкортицизма, в группах потенциального риска свидетельствуют о значительно более высокой распространенности заболевания, чем ожидалось. Так, среди пациентов моложе 40 лет с рефрактерной артериальной гипертонией эндогенный гиперкортицизм был подтвержден у 7 из 80 человек (9%) [12]. В другой работе среди пациентов с плохо контролируемой гипертонией ЭГ подтвердили у 4% пациентов [13]. Среди больных с плохо контролируемым сахарным диабетом ЭГ обнаруживался в 2-5% [14, 15]. В многоцентровом исследовании в Италии среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ярких клинических симптомов гиперкортицизма при активном скрининге ЭГ был установлен у 6 из 813 пациентов, т.е. распространенность составила 1 случай на 139 пациентов [16]. 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-х больных, что свидетельствует о распространенности 1 на 138 больных с сахарным диабетом 2 типа. [17]. 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% [18,19].

Среди 219 пациентов, направленных по поводу идиопатического остеопороза, гиперкортицизм был выявлен в 11 (4,8 %) случаев [20]. При этом распространённость была еще выше (10,8 %) среди пациентов с переломами позвонков [20]. Наконец, у 1 из 250 женщин с гирсутизмом при активном поиске была выявлена БИК [21].

Рекомендация 1: Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма оправдано в следующих когортах пациентов:

- 1) Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью)**
- 2) Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма (Табл.1)**

- 3) Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела
- 4) Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника
- 5) Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертонией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

IV. Лабораторная диагностика эндогенного гиперкортицизма.

Перед проведением любых лабораторных исследований необходимо исключить введение экзогенных глюкокортикоидов (ГК). Согласно литературным данным 1-3% взрослого населения получает терапию ГК [22, 23]. 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 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, 24, 25]:

- определение уровня свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00 (отражает нарушение циркадности продукции кортизола);

- малая проба с дексаметазоном (МПД): исследование кортизола в сыворотке крови утром после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 (отражает сохранение обратной отрицательной связи у здоровых людей: подавление секреции АКТГ кортикотрофами и, следовательно, кортизола в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов);

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (отражает суточную секрецию кортизола).

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 гормональную заместительную терапию) и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи влияет на результат [26-29]. Kivlighan с коллегами показали, что небольшое выделение крови, вследствие интенсивной чистки зубов не влияет на уровень кортизола в слюне [30]. В слюнных железах присутствует 11-бета-гидроксистероид дегидрогеназа 2 типа, которая переводит кортизол в кортизон [31], 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 [32].

Особенности сбора биологического материала и ограничения методов первичной диагностики эндогенного гиперкортицизма сведены в Таблице 2.

Таблица 2. Практические вопросы проведения наиболее информативных и рекомендуемых тестов для первичной лабораторной верификация ЭГ [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 объём мочи измеряется с</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. Ложноотрицательный результат наблюдается при снижении клиренса креатинина ниже 60мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функции почек - кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и синтетические глюкокортикоиды,

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
	точностью до 50 мл	а также препараты, которые изменяют активность фермента 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы тип 1 (содержащие корень солодки, карбеноксолон).
Малая проба с дексаметазоном (точка разделения 50 нмоль/л)	Дексаметазон в дозе 1 мг пациент принимает между 23.00-24.00, с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8.00-9.00. Использование более высоких доз дексаметазона не улучшает диагностические возможности теста.	<ul style="list-style-type: none"> -Любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона -Препараты, усиливающие активность цитохрома P450 3A4 ускоряют метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитонин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.). -Препараты, которые подавляют цитохром P450 3A4 (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона -Серьёзная патология печени и почек

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
<p>Исследование свободного кортизола в слюне, собранной вечером (23:00).</p> <p>В России отработана точка разделения 9,4 нмоль/л для метода ЭХЛА (каталожный номер 11875116122; анализаторы Elecsys 1010 , Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e 411, Cobas e 601).</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>	<p>- жевательный табак или курение перед забором слюны завышает результат</p> <p>- работа в ночное время, частая смена поясов нарушает циркадный ритм и исследование не информативно</p> <p>- сильная кровоточивость десен способствует контаминации слюны кровью и завышает результат</p> <p>- точка разделения и уровень нормальных значений сильно варьирует в зависимости от метода определения кортизола в слюне и для новых методов должен вырабатываться отдельно [10, 48, 50; 51].</p>

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 трудоёмки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга [2, 33-38].

Усредненные характеристики основных тестов, рекомендованных для первичного обследования пациентов, для выявления эндогенного гиперкортицизма представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Усредненные характеристики диагностических тестов, которые применяются для первичной диагностики ЭГ.

Тесты первой линии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
определение свободного кортизола в слюне [2, 39]	90	90
малая проба с дексаметазоном (МДП) (1мг) [40]	95	80
определение свободного кортизола в суточной моче [41]	80	80
определение кортизола в сыворотке крови вечером [42,43]	90	90
48-часовая проба с дексаметазоном [33, 34]	95	70

Ввиду низкой диагностической информативности не рекомендуется использовать случайное определение уровня кортизола в слюне или сыворотке крови, а также АКТГ, в том числе в утренние часы, исследовать

мочу на 17-кетостероиды, проводить тест толерантности к инсулину с определением кортизола, тест с лоперамидом. Нецелесообразно для установления факта наличия гиперкортицизма проводить тесты, которые используются для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (например, ритм АКТГ, большая проба с дексаметазоном (8мг)) [2].

Определенный интерес представляет исследование маркера костеобразования – остеокальцина, который, как правило, подавлен у пациентов с гиперкортицизмом [44, 45], и определение кортизола в волосах [46]. Исследование кортизола в волосах создает перспективы для диагностики циклического гиперкортицизма, так как позволяет отследить динамику кортизола на несколько месяцев назад. Однако применения этих тестов в рутинной практике, в настоящее время, ограничено.

Методы визуализации (магнитнорезонансная томография, компьютерная (МРТ) томография и т.д.) оправданы уже после лабораторного подтверждения ЭГ ввиду высокой распространённости инсиденталом в популяции, а также высокой стоимости [2].

Особого внимания требуют пациенты, у которых возможно состояние функционального гиперкортицизма (Таблица 4).



Таблица 4. Состояния, приводящие к функциональному гиперкортизолизму [2]

Клинические и лабораторные изменения	Состояния или заболевания
Клинические симптомы 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)

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 операционных характеристик для однократного определения кортизола в слюне, собранной в 23:00 (ЭХЛА Elecsys 1010 , Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e 411, Cobas e 601, каталожный номер 11875116122), двукратного 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 демонстрировала 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 [9,52] (Схема 1.)

Схема 1. Алгоритм диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением или избыточной массой тела



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 [9].

Рекомендация 2. При проведении лабораторных исследований для подтверждения или исключения ЭГ рекомендуется придерживаться следующего алгоритма

1) Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой

форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК гормонами, 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 (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск 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 II B

V. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ

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 [53]. 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, и в некоторых случаях с применением ультразвуковых методов визуализации [9]. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента с ЭГ устанавливается АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм.

Рекомендация 3: После установления диагноза ЭГ необходимо исследование уровня АКТГ, значение которого менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II В

VI . Дифференциальный диагноз АКТГ-зависимого ЭГ

Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма чаще патологический процесс выявляется в гипофизе, то есть устанавливается диагноз болезнь Иценко-Кушинга, но около 10-20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [54-57].

Неинвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ

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 (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 [58]. 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 [59]. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином [60]. 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% [9].

В целом, возможности различных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ суммированы в Таблице 5.

Таблица 5. Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма [58].

Метод	Чувствительность	Специфичность
Большая проба с дексаметазоном (БПД) (оценивается уровень кортизола в крови утром, в этот день принимается дексаметазон 8 мг в 22-23.00, затем определяется кортизол в крови на следующее утро и оценивается процент снижения кортизола)	65-80%	60-80%
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% инсиденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронноэмиссионная томография с МСКТ, ¹¹¹ In Октреотид	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

Все пациенты с подозрением на АКТГ-зависимый гиперкортицизм направляются на магнитно-резонансную томографию (МРТ). Компьютерная томография гипофиза крайне малоинформативна для диагностики микроаденом гипофиза. У пациентов с морбидными формами ожирения, клаустрофобией лучше использовать МРТ с открытым контуром.

Традиционные методы МРТ обладают недостаточной чувствительностью, только у 50% пациентов выявляется аденома; чувствительность МРТ повышается до 80% при использовании контрастного усиления [61, 62]. 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 инсиденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10-20% здоровых людей [62-64]. По данным систематического анализа частота инсиденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ исследованиях) [65].

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

- 1) Болезни Иценко-Кушинга с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ;
- 2) инсиденталомы 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 [66].

Рекомендация 4. При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10пг/мл необходимо выполнение магнито-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью 1,0 – 3,0 Тесла в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления.

1) При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз болезнь Иценко-Кушинга.

2) При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инсиденталом) показано проведение большой пробы с дексаметазоном (БПД) и другие исследования для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма (Табл. 5)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

Инвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ

Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопии считается двухсторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) [67, 68].

Согласно разработанной методике [68, 69], 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 обоих или в одном из нижних каменистых синусов и его уровнем в периферической крови ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствует о центральном гиперкортицизме [68-70].

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 [70-73]. В некоторых Российских центрах забор крови из НКС проводится без стимуляционного агента [74], но это ухудшает диагностические возможности метода. В исследование включались пациенты без визуализации аденомы, пациенты с аденомами менее 6 мм и с отрицательной БПД. Необходимо отметить, что у всех больных с аденомой более 6 мм независимо от БПД центральный генез ЭГ был подтвержден по данным гистологического исследования, поэтому проведение забора крови из НКС этим больным в будущем нецелесообразно. Таким образом, пациенты без визуализации аденомы и/или сомнительные случаи пациентов с аденомами менее 6 мм являются кандидатами для проведения селективного забора крови из НКС.

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

Рекомендация 5. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ может проводиться в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям:

- 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 II В

Ограничения метода селективного забора крови из нижних каменных синусов.

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 [75]. По этой же причине забор крови будет неинформативен в случае циклического гиперкортицизма в стадии ремиссии. Кроме того, неоправдано 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 [75].

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

Таблица 6. 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, аминоглутетамид)
Двусторонняя 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)

Варианты улучшения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменистых синусов

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.

Пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Кроме того, расположение нормальных лактотрофов в гипофизе достаточно удалено от кортикотрофов и эти клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы [76]. В связи с этим,

современные исследования в основном ориентированы именно на градиент пролактина как маркер успешной катетеризации нижних каменистых синусов [76,77]. 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 [77], но имеет некоторые ограничения при стимуляции десмопрессином, обусловленные в некоторых случаях снижением градиента АКТГ после стимуляции [78, 79]. При интерпретации результатов АКТГ/пролактин нормализованного отношения необходимо учитывать, что высокий градиент пролактина делает этот тест неинформативным [9, 79].

Рекомендация 6. Оценка градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин нормализованного соотношения должны проводиться во всех случаях отсутствия градиента АКТГ в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов, а также могут оцениваться в других сложных случаях на усмотрение клинициста.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

VII. Выявление осложнений гиперпродукции кортизола и их коррекция

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

Артериальная гипертензия - комбинированная гипотензивная терапия, возможно, применение альфа1-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 2г калия хлорида в час внутривенно капельно медленно. Оправдано начинать внутривенную терапию препаратами калия при снижении уровня калия в сыворотке крови до 2,5 ммоль/л.

Низкотравматичные 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 2000нмоль/24ч), а также при боли в спине, снижении роста более чем на 2 см пациентам показана боковая рентгенография позвоночника с 4-го грудного позвонка до 5-го поясничного (Th4-L5). При наличии низкотравматичных переломов или при их высоком риске (длительность течения заболевания и высокая активность гиперкортицизма) рекомендуется назначение препаратов для лечения стероидного остеопороза с целью предупреждения низкотравматичных переломов [80, 81]. До начала лечения обязательна компенсация дефицита витамина D. Всем пациентам могут быть рекомендованы препараты витамина D в связи с ускорением его метаболизма [80, 81].

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.

УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ D.

VIII. Болезнь Иценко-Кушинга и беременность

Беременность у пациентов с активной стадией болезни Иценко-Кушинга 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 [82]. 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) [82, 83]. Некоторые эксперты считают, что высокая летальность плода обусловлена развитием надпочечниковой недостаточности у новорожденного из-за гиперкортицизма у матери [84]. По мнению других

исследователей, кортизол разрушается при прохождении плацентарного барьера и высокая летальность плода обусловлена плацентарной недостаточностью и системными осложнениями, связанными с гиперкортицизмом [82, 85]. Осложнения гиперкортицизма могут усугубляться во время беременности. Беременность у пациенток с БИК часто протекает с тяжелой гипертонией, гипергликемией, преэклампсией и эклампсией, оппортунистическими инфекциями, плохим заживлением ран, низкотравматичными переломами на фоне стероидного остеопороза, тяжелой миопатией [83, 85].

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 кортизола [86], поэтому высокий уровень кортизола в слюне или крови в вечернее время, исчезновение циркадного ритма является наиболее патогномичным тестом [85].

В случае стабильного течения БИК во время беременности рекомендуется наблюдение пациентки без назначения медикаментозной терапии или назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию гипертонии, 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 [85]. Lindsay et al сообщают о 20 случаях медикаментозного лечения при ЭГ [82]. 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 [82, 85]. 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 третьем триместре [85].

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. В виду 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.

УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ D.

IX. Лечение Болезни Иценко-Кушинга.

Цели терапии Болезни Иценко-Кушинга [87]:

- 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.

Трансназальная аденомэктомия рекомендуется всем пациентам в качестве первого этапа лечения. Ремиссии удается достичь в 65-90% случаев. Вероятность ремиссии выше у пациентов с микроаденомой и во многом зависит от опыта нейрохирурга и его возможностей полностью удалить ткань опухоли. Существует взаимосвязь между количеством операций в год и процентом ремиссии у пациентов с БИК в отдельных специализированных центрах [3, 88, 89], следовательно, пациенты с болезнью Иценко-Кушинга должны быть направлены в высокоспециализированные медицинские учреждения и оперироваться только опытным нейрохирургом.

Осложнения хирургического вмешательства: развитие несахарного диабета, электролитные нарушения (гипонатриемия), выпадение других тропных функций гипофиза, неврологические осложнения, инфекционные осложнения [3, 88, 89].

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 37-73% [90-92]. Эффективность повторной операции выше при наличии локализованной аденомы гипофиза [94, 95]. В сомнительных случаях необходимо подтверждение диагноза (иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала и/или селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента) [95, 96].

Рекомендация 7. **Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезнь Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре: эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.**

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства, проведение повторной нейрохирургической операции может быть рекомендовано не ранее чем через 3-6 месяцев при сохраняющейся активности заболевания.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

Оценка ремиссии после хирургического лечения

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) [97-101]. 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 оправдано исследование кортизола в суточной моче. Экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль/24 часа свидетельствует о ремиссии заболевания, уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/24 часа является сомнительным, а уровень кортизола в суточной моче выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания [3, 102-104].

Рекомендация 8. После нейрохирургического лечения ремиссия заболевания с низким риском рецидива регистрируется 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).

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

Медикаментозная терапия.

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 (Сигнифор).

Пасиреотид (Сигнифор) – мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий четыре подтипа рецепторов (1, 2, 3, 5), преимущественно 5 подтип рецепторов [105]. Именно 5-ый подтип рецепторов к соматостатину в большей степени экспрессируется в АКТГ продуцирующих аденомах [106]. Регистрация показаний для лечения БИК осуществлялась на основании результатов рандомизированного исследования 3 фазы [107]. В исследовании приняли участия 162 пациента с БИК и уровнем кортизола в суточной моче минимум в 1,5 раза выше нормальных значений, у которых трансназальная аденоэктомия 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% [107].

Пациенты были рандомизированы для заслепленного получения 2-х основных дозировок: 600мкг дважды в день и 900мкг 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 два раза выше нормальных значений, повыщали 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 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 месяцев терапии. В открытом исследовании в Италии при включении только пациентов с уровнем кортизола в суточной моче менее чем в пять раз выше верхней границы нормы нормализации кортизола удалось достичь у 14 из 19 пациентов получавших лечение в течение 6 месяцев [108].

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 [107].

Наряду с улучшением основных клинических симптомов наблюдались нежелательные явления, связанные с гипергликемией у 118 из 162 пациентов, 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 [108]. Кроме того, до начала лечения необходимо оценить интервал Q-T, мониторировать ЭКГ и избегать назначения других препаратов, вызывающих удлинение Q-T, в частности, не рекомендуется комбинация пасиреотида и кетоконазола.

При достижении уровня кортизола в суточной моче ниже нижней границы нормы обосновано 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 [109].

Высокий процент развития гипергликемий на фоне лечения пасиреотидом определил необходимость изучения патогенеза этих нарушений и выработки методов коррекции нежелательного явления. Исследование у здоровых добровольцев показало выраженное снижение секреции инсулина, инкретинового ответа и в меньшей степени подавление глюкагона в ответ на введение пасиреотида без снижения чувствительности к инсулину [110]. Однако инсулинорезистентность является патогмоничным 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 увеличении дозы ранее назначенных препаратов [111, 112].

При назначении Пасиреотида следует учитывать, что начальная доза по 900мкг 2 раза в сутки подкожно более эффективна, чем по 600мкг 2 раза в сутки подкожно для нормализации кортизола в суточной моче и снижения

размеров новообразования. Пасиреотид малоэффективен при содержании кортизола в суточной моче более чем в 5 раз выше верхней границы нормальных значений. При назначении пасиреотида необходимо мониторировать уровень гликемии, противопоказано назначение пасиреотида при уровне гликированного гемоглобина более 8%.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ II B

Каберголин (Достинекс, Агалатес, Берголак) – агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых была обнаружена в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза [113]. 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 [114,115]. 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 гипертонии у 38% (8 из 21 пациента) из 50 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом любой этиологии [116]. 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, аминоглютетемид, 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 [117]. В Российской Федерации доступен только кетоконазол.

Препараты, их режим дозирования и уровни доказательности представлены в Таблице 7 [116]. Основные нежелательные явления, развивающиеся на фоне терапии сведены в Таблице 8 [116].

Рекомендация 8. Медикаментозная терапия.

Мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид - рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения. 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 может увеличиваться при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или снижаться 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 Q-T, уровня тиреотропного гормона.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ Ц В

Агонист дофаминовых рецепторов - Каберголин - может использоваться 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. 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)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ШС

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. 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. 7, 8)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IV D

Мифепристон может быть рекомендованы 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. 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)

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ III C

Таблица 7. Классификация препаратов, применяющихся для лечения болезни Иценко-Кушинга: дозы и уровень доказательности [117].

Препарат	Доза	Уровень
Препараты центрального действия (влияют на аденому)		
Пасиреотид	0,6 – 0,9 мг подкожно, дважды в день	II B
Каберголин	0,5-7 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	1-4,5г в день на 4 приема per os	III C
Аминоглутетимид	500-2000 мг per os в сутки	III D
Этоmidат	0.03 мг/кг болюс в/в + 0,3 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 8 [117]. Основные нежелательные эффекты препаратов, которые применяются для лечения болезни Иценко-Кушинга

ПРЕПАРАТ	Основные нежелательные эффекты
Пасиреотид	Гипергликемия, нарушения со стороны ЖКТ, синусовая брадикардия, холелитиаз
Метирапон	Нарушения со стороны ЖКТ, сыпь, гирсутизм, акне, отеки, головокружение, атаксия, 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

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.

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 [117, 118]. 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 великие 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% [119]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники - 12 месяцев [120].

С целью увеличения скорости достижения ремиссии заболевания, в литературе имеется тенденция к увеличению дозы при радиохирургии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр) у пациентов с БИК. 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 [120,121]. В Российской Федерации ранее использовалась протонотерапия для лечения пациентов с БИК без визуализации аденомы [122], 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 гипофизе, оказалось, что при дозах на гипофиз до 7,5 Гр, от 7,6-13,2 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% [123].

Риск развития оптической нейропатии, по мнению ряда авторов, достоверно выше у пациентов после стандартной лучевой терапии и составляет от 1-3 %, а риск лучевого некроза височных долей – 0-2% [124, 125]. 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 [126].

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 [126].

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.

Рекомендация 9. Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирургия) рекомендуется пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ЦВ.

Двухсторонняя адреналэктомия.

В случае неэффективности нейрохирургического вмешательства, медикаментозной терапии и лучевой терапии возможно проведение двухсторонней адреналэктомии. Двухсторонняя адреналэктомия также может быть выполнена в критических ситуациях для спасения жизни больного [128]. 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 для болезни Иценко-Кушинга и 53 для АКТГ-эктопированного синдрома [129].

Рекомендация 10. 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 жизнеугрожающие осложнения) оправдано проведение двухсторонней адреналэктомии преимущественно эндоскопическим методом.

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ШС

Список литературы

1. Марова ЕИ, Арапова СД, Белая ЖЕ и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Москва. 2012; стр 64.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW 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 BM, Grossman AB, Stewart PM 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 JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:479-484.
5. Plotz D, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am J. Med.* 1952;13:597-614.
6. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF Jr et al. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994;116:1088-1093.
7. Clyton RN. Mortality in Cushing's disease. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):71-76. doi: 10.1159/000315813.
8. 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.
9. Белая ЖЕ. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2013;293.
10. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. *Ожирение и Метаболизм.* 2013;(1):29-34.

11. 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.
12. Trifanescu R, Carsote M, Caragheorghopol A et al. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Buchar)*. 2013 Jun;8(2):108-115.
13. 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.
14. Catagri B, Rigaleau V, Poussin A et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88:5808-5813.
15. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD 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.
16. 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.
17. 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.
18. Антоненко МИ. Гиперкортицизм без специфических клинических симптомов: этиология, клиника, диагностика. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону. 2014;141.
19. Волкова НИ, Антоненко МИ, Ганенко ЛА. Первые данные по клинически скрытому синдрому Кушинга у больных сахарным диабетом 2 типа в России. *Врач-аспирант*. 2013;59(4.2):299-305.

20. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:541-548
21. Moran C, Tapia MC, Hernandez E et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res.* 1994;25:311-314
22. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD 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.
23. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000;93:105–111.
24. Дедов ИИ. Клиническая нейроэндокринология. М. УП Принт. 2011. 343 стр,
25. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология, учебник. Москва. 2000.
26. Guechot J, Fiet J, Passa P et al. Physiological and pathological variations in saliva cortisol. *Hormone Research.* 1982;16:357-364.
27. Kahn JP, Rubinov DR, Davis CL et al. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biological Psychiatry.* 1988;23:335-349.
28. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2681-2686.
29. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary.* 2012;15:64-70. doi: 10.1007/s11102-011-0333-0.
30. Kivlighan KT, Granger DA, Schwartz EB, 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.

31. Smith RE, Maquire JA, Stein-Oakley AN et al. Localization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3244-3248.
32. Badrick E, Kirschbaum C, Kumari M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. Clin Endocrinol Metab. 2007;92:819-824.
33. 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.
34. Gatta B, Chabre O, Cortet C et al. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4290-4293.
35. Martin NM, Dhillon WS, 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.
36. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG 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.
37. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994;331:629-636.
38. Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Chrousos GP, Nieman LK. 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.
39. Белая ЖЕ, Ильин АВ, Мельниченко ГА и др. Автоматизированный электрохемилюминисцентный метод определения кортизола в слюне

- для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2011;27(2):56-63.
40. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB 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.
41. Kidambi S, Raff H, Finding JW. Limitation of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *European J Endocrinology.* 2007;157:725-731.
42. 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.
43. 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.
44. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. *Остеопороз и Остеопатии.* 2011;(2):7-10.
45. 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.
46. Manenschijs L, Koper JW, van den Akker EL 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.
47. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA et al. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence

- immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012;41:494-500. doi: 10.1007/s12020-012-9658-3.
- 48.Белая ЖЕ, Ильин АВ, Мельниченко ГА 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):7-12.
- 49.Инструкция по определению кортизола *in vitro* в сыворотке, плазме крови, моче и слюне человека, каталожный номер 11875116122 для анализаторов Elecsys 1010, Elecsys 2010, Modular Analytics E170, Cobas e411, Cobas e601
- 50.Jeyaraman K, Amini AC, Nandita G, Dwivedi SN. 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.
- 51.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.
- 52.Belaya ZE, Melnichenko GA. Practical evaluation of late-night salivary cortisol: a real-life approach. *Endocrine*. 2012;42:222-223. doi: 10.1007/s12020-012-9709-9.
- 53.Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА и др. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2012;(58):35-41.
- 54.Aniszewski JP, Young MF, Thompson GB et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surgery*. 2001;25:934-940.

55. Wajchenberg BL, Liberman B, Giannella Neto D et al. Growth hormone axis in Cushing's syndrome. *Horm Res.* 1996;45:99-107.
56. Ilias I, Torpy DJ, 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.
57. Lad SP, Path CG, Laws ER, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus.* 2007;23:1-6.
58. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1329-1338.
59. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1619-1623.
60. 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.
61. Finding JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metabolism Clin North Am.* 2005;38:385-402.
62. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Annual Internal Medicine.* 1994;120:817-820.
63. Coulon G, Fellman D, Arbez-Gindre F, Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study. *Sem Hop.* 1983;59:2747-2750.
64. Дедов ИИ, Белая ЖЕ, Ситкин ИИ и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы Эндокринологии.* 2009;(55):35-40.

65. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613-619.
66. 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.
67. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:371-377.
68. Oldfield EH, Girton ME, Doppman JL. Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:644-647.
69. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM 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.
70. Дедов ИИ, Ситкин ИИ, Белая ЖЕ. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение). *Проблемы эндокринологии*. 2009;(55):11-16.
71. Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Ситкин ИИ и др. Возможности забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Сборник тезисов Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». 2009;126.
72. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Ситкин ИИ и др. Клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома». *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2010;21(4):46-51.
73. Ситкин ИИ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ 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):57-68.
74. Древаль АВ, Комердус ИВ, Мурзина АВ и др. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (собственный клинический опыт). *Проблемы Эндокринологии*. 2012;(58):29-33.
75. 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.
76. Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in pituitary tumors. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:285-295.
77. Findling JW, Kehoe ME, 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.
78. Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА 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):3-10.
79. Belaya Z, Sitkin I, Rozhinskaya L et al. Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant АСТН/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with АСТН-dependent Cushing's syndrome. *Austrian J Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;5(3):21.

- 80.Белая ЖЕ, Драгунова НВ, Рожинская ЛЯ и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. Остеопороз и остеопатии. 2013;(1):7-13.
- 81.Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Solodovnikov AG 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
- 82.Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3077-3083.
- 83.Гринева ЕН. Заболевания гипофиза и беременность. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013;(2):23-28.
- 84.Molitch ME. Pituitary tumors and pregnancy. GH IGF Res. 2003;13:38-44.
- 85.Pivonello R, De Martino MC, Auriemma RS 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.
- 86.Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Cushing's syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol. 1990;162:244-252.
- 87.Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. Endocrine. 2014 Sep;47(1):9-20. doi: 10.1007/s12020-013-0129-2.
- 88.Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve. Neurosurgery. 2010;67:1205-1212. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef25c5.

89. 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.
90. Boscaro M, Barzon F, Fallo F. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2001;357(9258):783-791.
91. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med*. 1988;109:487-493.
92. Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Надеждина ЕЮ. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. *Нейрохирургия*. 2014;2:49-53.
93. Friedman RB, Oldfield LK, Nieman. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Neurosurgery*. 1989;71:520-527.
94. Benvensite RJ, King WA, Walsh J et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *Neurosurg*. 2005;102,:1004-1012.
95. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:617-626.
96. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI 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.
97. Chen JC, Amar AP, 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.
98. Esposito F, Dusick JR, 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.

99. 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.
100. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6348–6357.
101. Pereira AM, van Aken MO, 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.
102. Rees DA, Hanna FW, Davies JS 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.
103. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. 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.
104. Sonino N, Zielesny M, Fava GA et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2647-2652.
105. 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.
106. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev.* 2003;24:28-47.
107. 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.

108. 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;page 56, Abstract ID: 467, Sofia, Bulgaria,
109. 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.
110. Henry RR, 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.
111. Reznik AY, 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.
112. Colao A, Block CD, Caztambide MS 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.
113. Godbout A, Manavela MP, 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.
114. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV. 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.
115. Pivonello R, De Martino MC, 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.
116. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW 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.
117. Gadelha MR, Neto LV. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clinical Endocrinology. 2014;80:1-12. doi: 10.1111/cen.12345.
118. Mackley HB, Reddy CA, Lee SY 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.
119. Kumar S, Burke K, Nalder C et al. Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. Radiother Oncol. 2005;74:53-59.
120. Ding D, Starke R, Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. Neurooncol. 2014;117:445-457.
121. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N et al. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. Neurosurg. 2007;106(6):980-987.
122. Марова ЕИ, Манченко ОВ, Воронцов АВ и др. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. Проблемы эндокринологии. 2008;(3):21-27.
123. 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.
124. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T et al. Radiation therapy for pituitary adenoma. Treatment outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:557-565.

125. Becker G, Kocher M, Kortmann RD et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol.* 2002;178:173-186.
126. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. A review of the literature. *Neurooncol.* 2004;69:257-272.
127. Rowe J, Grainger A, Walton L et al. Risk for malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2007;60:60-66.
128. Morris LF, Harris RS, Milton DR et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone – dependent Cushing’s syndrome. *Surgery.* 2013;154:1174-1184.
129. 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.