

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.43:07-08:616-008.9:616.39(574.2)

МПК: A61B5/00; G01N1/28

Кожемжарова М.К.

Оценка эффективности методов диагностики и лечения больных с синдромом гиперкортицизма

Медицина - 6M110100

Диссертация на присуждение академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Базарова А.В.

Официальный оппонент:

д.м.н. Дурманова А.К.

Астана – 2016г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Определение и классификация синдрома Кушинга.....	12
1.2. Эпидемиология синдрома Кушинга.....	13
1.3. Патогенез гиперкортицизма.....	13
1.4. Клинические проявления гиперкортицизма.....	15
1.5. Алгоритм диагностики синдрома Кушинга. Лабораторная диагностика.....	16
1.6. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ- независимого гиперкортицизма. Методы визуализации.....	22
1.7. Современные методы лечения синдрома Кушинга.....	25
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	33
ГЛАВА 3. Результаты исследований.....	36
3.1. Характеристика групп пациентов.....	36
3.2. Оценка возможности лабораторной диагностики гиперкортицизма на амбулаторном этапе.....	36
3.3. Оценка результатов внедрения определения кортизола в слюне как нового диагностического подхода к диагностике ЭГ в Казахстане...	41
3.4. Оценка результатов лечения пациентов с подтвержденным эндогенным гиперкортицизмом.....	42
3.5. Клинический случай поздней диагностики АКТГ – эктопированного синдрома.....	44
3.6. Клинический случай синдрома Нельсона.....	48
Заключение.....	51
Выводы.....	52
Практические рекомендации.....	52
Список использованной литературы.....	53

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: Клинические протоколы диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 12 декабря 2013 года.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Синдром гиперкортицизма - это симптомокомплекс, который развивается при чрезмерной продукции гормонов коры надпочечников (гиперкортицизм), главным образом, кортизола.

Болезнь Иценко — Кушинга — заболевание, обусловленное первичным поражением подкорковых и стволовых образований (гипоталамус, таламус и ретикулярная формация) с последующим включением в патологический процесс гипофиза и коры надпочечников.

Синдром Кушинга (глюкокортикостерома) - это эндокринное заболевание, связано с автономной гиперфункцией коры надпочечников (избыточная выработка кортизола).

АКТГ- эктопированный синдром — тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и/или адренокортикотропного гормона (АКТГ) эктопической опухолью (апудомой), вторичным увеличением продукции гормонов коры надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма.

Синдром Нельсона — заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью, гиперпигментацией кожного покрова, слизистых оболочек и наличием опухоли гипофиза. Данный синдром является осложнением после лечения болезни Кушинга методом двусторонней адреналэктомии.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ:

АКТГ (АСТН) – адренкортикотропный гормон
КРГ (CRH) – кортикотропин релизинг гормон, кортиколиберин
DEX-CRH тест – дексаметазон супрессивный тест в сочетании со стимуляцией кортиколиберином
АГ - артериальная гипертензия
БИК - болезнь Иценко-Кушинга
БПД - большая проба с дексаметазоном
МПД - малая проба с дексаметазоном
МПК - минеральная плотность кости
МРТ - магнитнорезонансная томография
ИМТ – индекс массы тела
КТ - компьютерная томография
НКС - нижние каменистые синусы
СК – Синдром Кушинга
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
ФГ – функциональный гиперкортицизм
ФЕПК - фосфоенолпируваткиназы
ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота
ГКС- глюкокортикостерома надпочечников
ДГЭА-С - дигидроэпиандростерон-сульфат
ИМТ - индекс массы тела
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭХЛА - электрохемилюминесцентный анализ

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1.	Состояния, связанные с гиперкортизолизмом в отсутствие синдрома Кушинга.....	18
Таблица 2.	Диагностические критерии подтверждающие эндогенный гиперкортицизм.....	19
Таблице 3.	Характеристика основных групп обследуемых пациентов ..	33
Таблица 4.	Показатели концентрации кортизола и АКТГ в крови больных с различными формами гиперкортизолизма.....	37
Таблица 5.	Характеристика пациентов, включенных в исследование по определению кортизола в слюне.....	40
Рисунок 1.	Алгоритм обследования пациентов с подозрением на синдром Кушинга.....	18
Рисунок 2.	Правила сбора слюны на определение концентрации кортизола.....	34
Рисунок 3.	Распределение пациентов в зависимости от обследования согласно протоколу МЗ РК.....	36
Рисунок 4.	Использование скрининговых тестов при дифференциальной диагностике синдрома Кушинга.....	37
Рисунок 5.	Средний уровень кортизола и АКТГ в крови у обследуемых групп пациентов.....	38
Рисунок 6.	Кортизол в ночной порции слюны у лиц с эндогенным и функциональным гиперкортицизмом.....	41
Рисунок 7.	Распределение пациентов БИК в зависимости от проведенного лечения.....	42
.		
.		

Введение

Актуальность

В клинической практике эндокринолога, врача общей практики, терапевта синдром гиперкортицизма (синдром Кушинга, СК) представляет сложную диагностическую проблему, с одной стороны из-за относительно редкой частоты распространенности эндогенных форм заболевания, с другой стороны из-за большого числа функциональных состояний, требующих дифференциальной диагностики с использованием дорогостоящих методов обследования. Кроме того, постоянно растет число больных с экзогенным (т.е. ятрогенным) СК на фоне широкого применения стероидов для иммуносупрессии при лечении аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, в дерматологической, травматологической практике, в составе иммуносупрессии для трансплантации в Казахстане.

Синдром Кушинга, согласно определению, представленному в клиническом руководстве Endocrine Society clinical practice guideline 2008 года объединяет симптомы и синдромы, вызванные длительным избыточным эффектом действия глюкокортикоидов на ткани [Nieman LK, et.al, 2008]. Наиболее часто в клинической практике синдром Кушинга имеет ятрогенную природу. В рутинной клинической практике встречаются случаи, когда больной не подозревает, что вводимый противовоспалительный препарат при лечении, например, суставного синдрома, является пролонгированным глюкокортикоидом, что в некоторых случаях значительно затрудняет процесс диагностики.

Эндогенный (органический, истинный) гиперкортицизм встречается значительно реже, однако является тяжелым непрерывно прогрессирующим заболеванием, приводящим к ранней инвалидизации и гибели больных. Ежегодно в мире выявляется 2—3 новых случая эндогенного гиперкортицизма на миллион человек [Steffensen C, et.al., 2010]. Из них, у 68-70% больных, гиперкортицизм обусловлен наличием АКТГ - продуцирующей аденомы гипофиза (кортикотропиномы) с последующей стимуляцией выброса кортизола в коре надпочечников (болезнь Иценко–Кушинга), у 5-15% больных — эктопической продукцией АКТГ в нейроэндокринных опухолях, и у 10-20% больных — первичной опухолью надпочечников (глюкокортикостеромой).

В данном исследовании рассматриваются вопросы диагностики синдрома гиперкортицизма (синдрома Кушинга, болезни Иценко-Кушинга), этапы первичного тестирования, необходимые для установления диагноза на амбулаторном этапе на основании международных протоколов (Endocrine Society) с использованием методов исследования, ставших доступными в Казахстане в течение последнего года. Представляемые протоколы диагностики, которые могут использоваться врачами общей практики,

эндокринологами, терапевтами, позволят с одной стороны своевременно выявить опасные состояния, связанные с эндогенным гиперкортицизмом, с другой стороны экономически обосновано избежать дорогостоящих методов диагностики при функциональных формах гиперкортицизма.

Цель исследования:

Провести оценку эффективности диагностических и лечебных мероприятий, существующих протоколов оказания медицинской помощи с синдромом гиперкортицизма и разработать рекомендации по своевременной диагностике данной патологии для врачей общей практики, терапевтов и эндокринологов.

Задачи исследования:

1. Проанализировать проведенный комплекс обследования больных с синдромом гиперкортицизма и оценить информативность данных методов в дифференциальной диагностике эндогенного гиперкортицизма.
2. Определить структуру причин эндогенного гиперкортицизма у взрослого населения г.Астана и Акмолинской области.
3. Оценить результаты хирургического, лучевого, медикаментозного методов лечения больных с различными формами эндогенного гиперкортицизма.
4. Разработать рекомендации по диагностике и лечению больных с гиперкортицизмом на всех этапах медицинской помощи для врачей общей практики, терапевтов и эндокринологов.

Научная новизна результатов исследования:

Впервые проведен анализ результатов диагностики, дифференциальной диагностики и лечения пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в условиях г.Астаны и Акмолинской области.

Впервые проведен анализ эффективности различных методов диагностики гиперкортицизма, распространенности и структуры заболеваемости больных с различными формами гиперкортицизма (синдром Кушинга, болезнь Иценко-Кушинга, АКТГ-эктопированный синдром).

Впервые в Казахстане на базе лаборатории INVITRO внедрен автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для верификации диагноза среди пациентов с подозрением на эндогенный гиперкортицизм.

Материалы исследования:

Объектом исследования являлись пациенты (n=61) в возрасте от 17 лет до 68 лет, у которых выделены следующие формы гиперкортицизма – ЭГ на фоне кортикотропиномы (болезнь Иценко Кушинга, БИК), ЭГ на фоне

глюкокортикостеромы надпочечников (ГКС), ЭГ на фоне АКТГ-эктопированного синдрома, функциональный гиперкортицизм (ФГ) на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета, синдрома поликистозных яичников, ожирения. Контрольную группу составляли пациенты без клинических признаков гиперкортицизма ($n = 11$). Средний возраст обследуемых составил $34,8 \pm 12,9$ лет, из них 19 (31,2%) мужчин и 42 женщин (68,8%).

Методы исследования:

1. Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения больных с различными типами ЭГ.
2. Оценка частоты использования скрининговых тестов синдрома Кушинга: дексаметазонового (1 мг) супрессивного теста, определения суточной экскреции кортизола с мочой, ночного определения кортизола в слюне на этапе первичной диагностики СК.
3. Определение свободного кортизола в слюне для диагностики и дифференциальной диагностики ЭГ на амбулаторном этапе.
4. Статистический анализ.

ВЫВОДЫ:

1. Существующие в клинической практике методы диагностики СК приводят как к гипердиагностике эндогенного гиперкортицизма у пациентов с функциональными формами, так и к необоснованной задержке верификации диагноза.
2. В структуре верифицированных форм ЭГ преобладает БИК - 81,1 %, первичная опухоль надпочечников (ГКС) составляет 16,2 %, АКТГ-эктопический синдром 2,7%.
3. В клинической практике Казахстана впервые внедрен метод определения кортизола в слюне для диагностики и мониторинга эффективности терапии у больных с СК с достоверностью ($p < 0.05$).
4. В результате исследования предложен наиболее эффективный вариант протокола диагностики СК при первичном обследовании пациента на амбулаторно этапе на основании протокола (Endocrine Society clinical practice guideline 2008).
5. Наиболее эффективными методами лечения эндогенного гиперкортицизма: БИК является хирургический в сочетании с высокочастотной абляцией очага («гамма нож»), глюкокортикостерома – хирургия надпочечника, АКТГ - эктопированного синдрома – сочетание хирургии и аналогов соматостатина.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования имеют значение для разработки оптимальных подходов в обследовании больных с подозрением на гиперкортицизм с целью раннего выявления заболевания на амбулаторном этапе обследования.

Анализ результатов лечения синдрома гиперкортицизма позволяет выбрать оптимальный метод лечения, целью которого является уменьшение прогрессирования заболевания, снижение частоты инвалидизирующих осложнений (в том числе церебральных, кардиоваскулярных).

Внедрение разработанных рекомендаций в практику позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным с синдромом Кушинга и исключить гипердиагностику синдрома эндогенного гиперкортицизма при функциональных состояниях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) преобладают пациенты, с зарегистрированной болезнью Иценко-Кушинга (кортикотропиномой, БИК), составляющие – 81,1%, больные с первичной опухолью надпочечников (глюкокортикостеромой, ГКС) составили 16,2% от всех случаев ЭГ, АКТГ эктопический синдром зарегистрирован в 2,7% случаев ЭГ.
2. Определение кортизола слюны в ночное время позволяет достоверно установить наличие истинного эндогенного гиперкортицизма и исключить функциональные формы синдрома ($p < 0,05$) на амбулаторном этапе обследования.
3. Определение кортизола слюны в ночное время является достоверным и удобным методом мониторинга эффективности терапии больных с эндогенным гиперкортицизмом.
4. Доступный и удобный диагностический алгоритм выявления синдрома эндогенного гиперкортицизма на основании протокола Endocrine Society clinical practice guideline, 2008, позволит своевременно и эффективно провести дифференциальную диагностику на амбулаторном этапе обследования больного.

Апробация работы

Основные положения диссертации изложены в тезисе к докладу на международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Кожемжарова М.К. «Оценка результатов внедрения метода определения кортизола в слюне для диагностики синдрома эндогенного гиперкортицизма на амбулаторном этапе»). Материалы доложены на расширенном заседании кафедры эндокринологии (04.04.2016г.), на заседании Научного семинара по терапевтическим и смежным дисциплинам АО «Медицинский университет Астана», 5 мая 2016г, г. Астана.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 печатные работы: из них 2 статьи, 2 тезиса:

1. Кожемжарова М.К. «Синдром гиперкортицизма в клинической практике». Сборник тезисов международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, г. Астана, 9 - 10 апреля 2015г., стр. 349-351.
2. Кожемжарова М.К., Базарова А.В. «Особенности диагностики гиперкортицизма на амбулаторном этапе». «Валеология: здоровье – болезнь - выздоровление», №4, 2015год, стр.28-33.
3. Кожемжарова М.К. «Оценка результатов внедрения метода определения кортизола в слюне для диагностики синдрома эндогенного гиперкортицизма на амбулаторном этапе». Сборник тезисов международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, г. Астана, 14 - 15 апреля 2016г., стр. 151-152.
4. Кожемжарова М.К., Базарова А.В., Туксайтова Г.Б. «Современные возможности диагностики синдрома эндогенного гиперкортицизма на амбулаторном этапе». «Вестник эндокринологии», № 1(41), март 2016г., стр. 28-33.
5. Получен Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы №1 от 04.05.2016г. «Определение кортизола в слюне методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Cobas 6000 фирмы «Хоффманн-Ла Рош», с использованием специальной системы для сбора слюны Salivette Sarstedt, в лаборатории «INVITRO».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 88 литературных источников, 9 на русском языке и 79 на иностранных языках, приложения.

Диссертация изложена на 59 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами, рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Определение и классификация синдрома Кушинга.

Синдром Кушинга (гиперкортицизм, гиперкортизолизм), согласно определению, представленному в клиническом руководстве Endocrine Society clinical practice guideline 2008 года объединяет симптомы и синдромы, вызванные длительным избыточным эффектом действия глюкокортикоидов на ткани (1, 10). Наиболее часто в клинической практике синдром Кушинга имеет ятрогенную природу. В рутинной клинической практике встречаются случаи, когда больной не подозревает, что вводимый противовоспалительный препарат при лечении, например, суставного синдрома, является пролонгированным глюкокортикоидом, что в некоторых случаях значительно затрудняет процесс диагностики.

Эндогенный (органический, истинный, ЭГ) гиперкортицизм встречается значительно реже, однако является тяжелым непрерывно прогрессирующим заболеванием, приводящим к ранней инвалидизации и гибели больных.

Болезнь Кушинга (БК) и синдром Иценко-Кушинга (СК), являются редкими заболеваниями, которые характеризуются нарушением циркадного ритма и повышением уровня кортизола крови [1]. БИК, форма вторичного гиперкортицизма, обусловлена патологической секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ), как правило, вызванной микро- или макроаденомой гипофиза [2].

Для ЭГ характерен комплекс клинических проявлений, обусловленных чрезмерным уровнем кортизола сыворотки крови в течение длительного периода времени, независимо от его происхождения [3]. Клинические проявления СК, кроме кортикотропин-рилизинг (CRH-), АКТГ- (ACTH-) и кортизол-продуцирующих (злокачественная и доброкачественные) опухолей, также может быть вызван экзогенным приемом глюкокортикоидов. Согласно литературным данным, около 1% населения мира используют экзогенные глюкокортикостероиды, 70% из которых испытывают один или более неблагоприятных последствий синдрома Кушинга[22].

Классификация синдрома Кушинга

Эндогенный гиперкортицизм дифференцируют в зависимости от того, зависит ли гиперсекреция кортизола от увеличения концентрации АКТГ или нет.

АКТГ-зависимый гиперкортицизм:

- Аденома гипофиза, кортикотропинома (БИК) ~ 70% [5]
- Эктопическая секреция АКТГ, внегипофизарные опухоли ~ 15% (т.е. нейроэндокринные опухоли, такие как медуллярный рак щитовидной железы) [6]
- Эктопическая секреция КРГ (CRH) - внегипоталамические опухоли гипофиза, вызывающих гиперсекрецию АКТГ <1% [7]

- Ятрогенный СК за счет введения экзогенного АКТГ <1% АКТГ-независимый гиперкортицизм:
- Аденокортикальной аденомы и карциномы (глюкокортикостеромы) - 20% [8]
- Первичная пигментированная нодулярная аденокортикальная болезнь <1% [9]
- Двусторонняя АКТГ-независимая гиперплазия надпочечников <1% [10]

1.2. Эпидемиология синдрома Кушинга.

Ежегодно в мире выявляется 2—3 новых случая эндогенного СК на миллион человек [4]. Из них у 68-70% больных гиперкортизолиемия обусловлена наличием АКТГ - продуцирующей аденомы гипофиза (кортикотропиномы) с последующей стимуляцией выброса кортизола в коре надпочечников (болезнь Иценко–Кушинга), у 5-15% больных — эктопической продукцией АКТГ в нейроэндокринных опухолях, и у 10-20% больных — первичной опухолью надпочечников (глюкокортикостеромой) [1—3]. Синдром Кушинга чаще всего поражает людей в возрасте от 20 до 50 лет.

1.3. Патогенез различных форм эндогенного гиперкортицизма.

При всех формах гиперкортицизма основным звеном патогенеза является гиперпродукция кортизола и промежуточных метаболитов его синтеза. При первичном гиперкортицизме, синдром Кушинга связан с гиперфункцией коры надпочечников, обусловленной аденомой, раком или гиперплазией коры надпочечников. Гиперкортицизм при вторичной, центральной форме, обусловлен усиленной секрецией кортиколиберин-релизинг гормона в гипоталамусе, который ведёт к повышенной выработке кортикотропина (АКТГ) в гипофизе. АКТГ в свою очередь вызывает гиперпродукцию кортизола и гиперплазию коры надпочечников.

В патогенезе СК в первую очередь происходят нарушения углеводного и липидного обмена.

Глюкокортикоиды увеличивают процессы глюконеогенеза. Кортизол стимулирует образование гликогена в печени, стимулируя гликогенсинтазу и угнетая мобилизирующий гликогенфермент – гликогенфосфорилазу. Выход глюкозы из печени увеличивается посредством активации ключевых ферментов, участвующих в глюконеогенезе, в особенности глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткиназы (ФЕПК). В периферических тканях (мышечная, жировая) кортизол угнетает поглощение и утилизацию глюкозы. В жировой ткани он активизирует липолиз, приводя к высвобождению свободных жирных кислот в циркулирующий кровоток. Под действием кортизола увеличивается концентрация общего циркулирующего холестерина и триглицеридов, но содержание холестерина ЛПВП снижается.

Глюкокортикоиды также модифицируют действие других гормонов, включая катехоламины и глюкагон. В результате развивается инсулинорезистентность и на фоне расхода белков и катаболизма жиров увеличивается концентрация глюкозы в крови. Гиперсекреция кортизола приводит к гиперинсулинизму, что в свою очередь стимулирует гликогенез с избыточной выработкой жировой ткани.

Глюкокортикоиды стимулируют дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу посредством активации транскрипции ключевых генов дифференцировки включая липопротеин липазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы и лептина. Долгосрочные эффекты избытка глюкокортикоидов на жировую ткань более сложные (по крайней мере у людей с центральным и висцеральным ожирением), они обуславливают развитие патогномичного симптома при болезни Кушинга.

Нарушение белкового обмена проявляется дистрофическими процессами в костной ткани, в тяжелых случаях приводит к остеопорозу. Глюкокортикоиды способствуют снижению усвоения кальция, путем торможения процессов гидроксирования кальцеферона, превращения его в активные формы витамина Д. Гиперкортицизм приводит к усиленному выделению кальция с мочой, уменьшению содержания коллагена, мукополисахаридов, снижению активности щелочной фосфатазы, плохого насыщения костей кальцием и другими минеральными элементами. Развивается остеомалация и остеопороз. Нарушение выделения кальция почками может привести к нефрокальцинозу, образованию камней в почках и появлению пиелонефрита. Глюкокортикоиды способствуют задержке натрия в организме и ускорению выведения калия, развитию гипокалиемии и слабости мышц.

Глюкокортикоиды вызывают катаболические изменения в мышцах и соединительной ткани, а также индуцируют инсулинорезистентность. В коже и соединительной ткани глюкокортикоиды замедляют деление клеток эпидермиса и угнетают синтез ДНК, подавляют синтез коллагена. Глюкокортикоиды вызывают атрофию мышц (но не некроз) в основном за счет мышечных волокон 2 типа («фазных»), под их влиянием замедляется синтез мышечных белков.

Глюкокортикоиды подавляют активность остеобластов, что считают причиной остеопении и остеопороза, сопутствующих избытку глюкокортикоидов. 1% западной популяции проходят длительное лечение глюкокортикоидами. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз становится серьезной проблемой здравоохранения, поражая 50% пациентов, получающих глюкокортикоиды дольше года. Однако наиболее страшным для врачей осложнением остается остеонекроз (аваскулярный некроз), характеризующийся быстрым локальным ухудшением «качества» костной ткани. В первую очередь поражается головка бедренной кости, что приводит к возникновению болевого синдрома и переломам, часто требующим

протезирования. Остеонекроз может развиваться у пациентов любого возраста, даже при относительно невысокой концентрации глюкокортикоидов (например, на фоне заместительного кортикостероидного лечения при недостаточности надпочечников).

Избыток глюкокортикоидов также приводит к отрицательному балансу кальция, угнетая его абсорбцию в кишечнике и увеличивая экскрецию почками. Вследствие этого обычно усиливается секреция паратгормона. У детей глюкокортикоиды замедляют рост, а также увеличивают индекс массы тела, что по мнению многих специалистов, компенсирует уменьшение минеральной плотности костной ткани.

Глюкокортикоиды повышают артериальное давление с помощью различных механизмов, включая действие на почки и сосуды. Они увеличивают чувствительность гладкомышечной ткани сосудов к вазоконстрикторам (например, катехоламинам и ангиотензину 2), в то же время, ограничивая вазодилатацию, опосредованную продукцией эндотелием оксида азота. Глюкокортикоиды усиливают синтез ангиотензиногена. В почках кортизол может действовать на дистальный отдел нефрона, вызывая задержку натрия и потерю калия с мочой. Глюкокортикоиды увеличивают скорость клубочковой фильтрации, транспорт натрия в эпителии проксимальной части почечных канальцев и выведение несвязанной воды. Последний эффект противоположен действию вазопрессина, что объясняет развитие гиперволемической (дилуционной) гипонатриемии у пациентов с недостаточностью глюкокортикоидов.

1.4. Клинические проявления гиперкортицизма.

Клиническая картина при СК зависит от продолжительности действия и уровня кортизола сыворотки крови.

Для больных с СК характерно центральное (диспластическое или висцеральное) ожирение (97% пациентов), трофические изменения кожи (розовые стрии, багрово-цианотичная окраска лица, гипертрихоз и акне), миопатия, гипертензия (90%), нарушение толерантности к глюкозе или диабет (70%), вторичный иммунодефицит, депрессия, нарушение половой функции (69%), системный остеопороз (88%) [5]. Синдром ЭГ включает многочисленные общие эндокринные симптомы и осложнения, некоторые из которых могут привести к смертельному исходу. Для пациентов особенно опасны такие симптомы, как увеличение веса, сахарный диабет и артериальная гипертензия, так как:

- 1) Они ответственны за 50% смертности от сердечно-сосудистых катастроф, в течение первых 5 лет после постановки диагноза [15].
- 2) Данные симптомы обычно диагностируются как метаболический синдром, затягивая тем самым время постановки диагностики [16].

По литературным данным, медиана постановки диагноза синдрома Кушинга с момента появления первых симптомов составляет 6,0 лет в среднем [17]. В связи с этим, отсутствие специфичных симптомов СК является весьма проблематичным, так как заболевание носит медленно прогрессирующий характер[18].

1.5. Алгоритм диагностики синдрома Кушинга. Лабораторная диагностика.

Диагностика эндогенного гиперкортицизма представляет собой сложную задачу, эффективное решение которой зависит от точности диагностики, правильной оценки активности клинических симптомов и тяжести заболевания [6]. Использование недостаточно специфичных методов диагностики (прежде всего лабораторных) может приводить к гипердиагностике синдрома Кушинга, а недостаточно чувствительных – к несвоевременной диагностике заболевания.

В амбулаторных условиях необходимо проводить скрининг гиперкортицизма в следующих случаях [10]:

1. Наличие несоответствующих возрасту патологических состояний: остеопороз, артериальная гипертензия, плохо контролируемый сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение либидо у мужчин.
2. Наличие нескольких прогрессирующих патологических симптомов, патогномоничных для синдрома Кушинга.
3. Наличие признаков снижения роста и увеличения массы тела у детей (по перцентильям кривых роста и массы тела).
4. Наличие инциденталомы надпочечника.

Согласно международным рекомендациям Endocrine Society clinical practice guideline 2008 года, скрининговыми тестами синдрома Кушинга являются: **дексаметазоновый (1 мг) супрессивный тест, определение суточной экскреции кортизола с мочой, ночное определение кортизола в слюне** [7—12].

Не рекомендовано использование следующих тестов при первичном скрининге на наличие синдрома Кушинга: определение случайного уровня кортизола в крови или адренокортикотропного гормона (АКТГ); определение 17-кетостероидов в моче; проведение теста на толерантность к инсулину; проведение лоперамид-теста; проведение пробы с 8 мг дексаметазона, который используется для определения причины синдрома Кушинга (гипофиз или надпочечники).

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на синдром Кушинга представлен в рисунке № 1.

Рисунок 1.

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на синдром Кушинга
(Endocrine Society clinical practice guideline 2008).

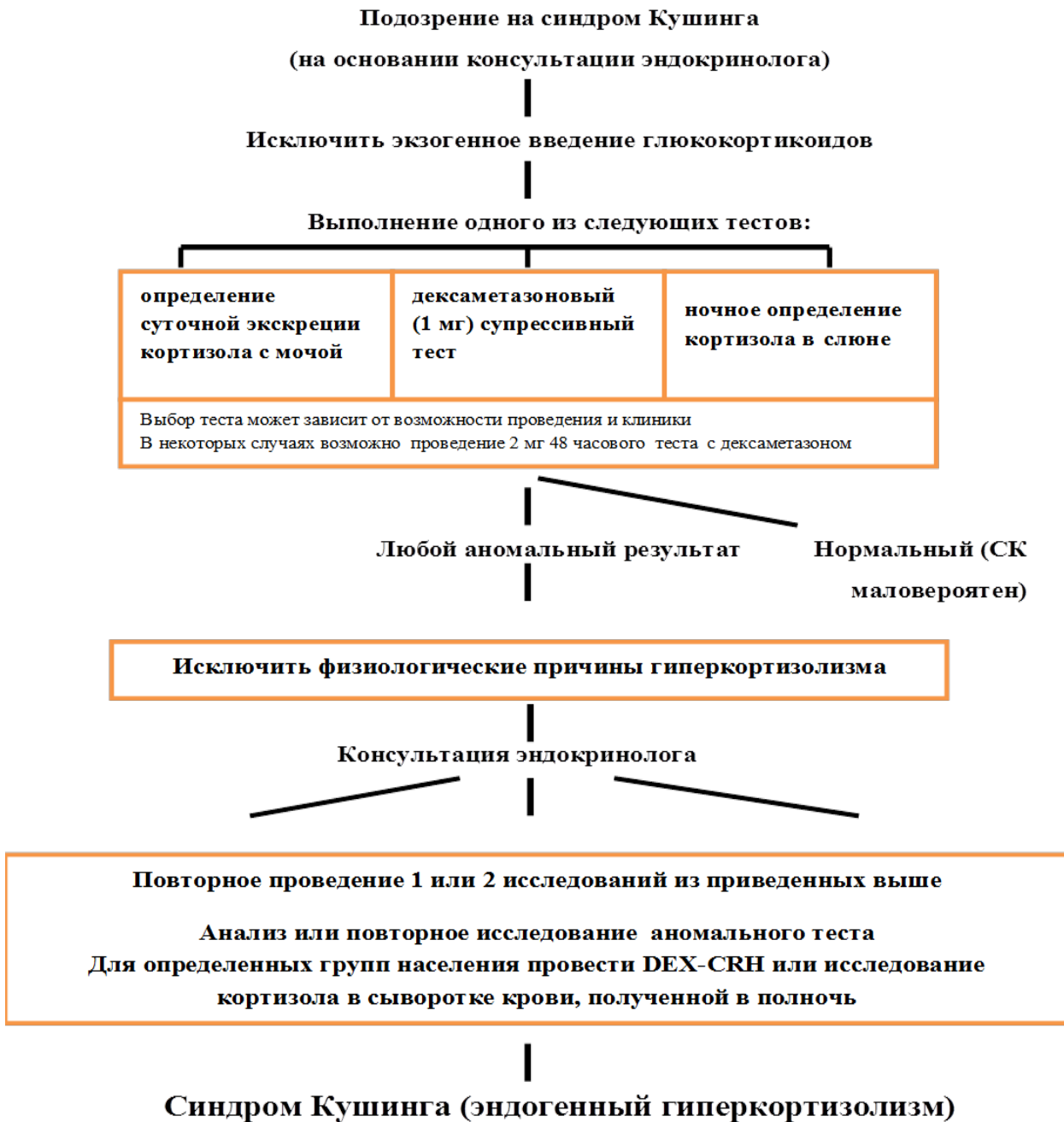


Таблица № 1 Состояния, связанные с гиперкортицизмом в отсутствие синдрома Кушинга.

Состояния при которых могут присутствовать некоторые клинические признаки синдрома Кушинга

Беременность

Депрессия и другие психические расстройства

Алкогольная зависимость

Резистентность к глюкокортикоидам

Морбидное ожирение

Недостаточный контроль сахарного диабета

Состояния при которых могут отсутствовать клинические признаки синдрома Кушинга

Физический стресс (госпитализация, хирургическое вмешательство, боль)

Недоедание, анорексия

Интенсивные длительные упражнения

Гипоталамическая аменорея

Избыток кортизол-связывающего глобулина (увеличение в сыворотке крови, но не кортизол мочи)

Таблица №2 Диагностические критерии подтверждающие эндогенный гиперкортицизм (СК).

- 1. Наличие суточной экскреции кортизола с мочой выше нормальных пределов данного определения.**
- 2. Уровень кортизола в плазме более чем 1.8 мкг/дл (50 нмоль/л) после 1 мг теста с дексаметазоном.**
- 3. Уровень ночного содержания кортизола в слюне более чем 145 нг/дл (4 нмоль/л).**

В зависимости от результатов проведенного скрининга алгоритм дальнейшего обследования будет зависеть от степени вероятности наличия синдрома Кушинга у пациента:

1. Если первоначальные результаты тестирования в норме, при соблюдении всех условий по сбору и сдаче анализов, то пациент в дальнейшем исследовании не нуждается, СК может быть исключен.
2. При противоречивых результатах тестов у пациентов с высокой степенью вероятности синдрома (наличие клинических признаков, наличие инциденталомы надпочечников) рекомендуется дальнейшее наблюдение у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.
3. В случае небольшой вероятности синдрома Кушинга у пациента предлагается повторное тестирование через 6 месяцев, особенно если симптомы заболевания прогрессируют.
4. При получении хотя бы одного аномального результата (которые могут быть ложноположительными или указывать на синдром Кушинга) рекомендуется дополнительное обследование у эндокринолога, чтобы подтвердить или исключить диагноз.

Характеристика тестов.

Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона.

При назначении глюкокортикоидов выше физиологической дозы здоровым людям происходит угнетение секреции АКТГ и угнетение секреции кортизола. При наличии эндогенного СК низкие дозы синтетического глюкокортикоида дексаметазона не снижают секрецию кортизола [13]. Этот тест широко используется как метод скрининга в амбулаторных условиях [14-16]. Используют дозу 1 мг дексаметазона (2 таблетки по 0.5 мг), которую необходимо принять в полночь. В норме концентрация кортизола в плазме крови должна снизиться до 140 нмоль/л или ниже (<5 мг/дл) к 8–9 ч следующего утра. Частота ложноположительных результатов не превышает 12,5%, частота ложноотрицательных результатов <2%. Содержание кортизола после приема дексаметазона менее 50 нмоль/л (<2 мг/дл) точно исключает синдром Кушинга [10, 20]. В то же время при повышении дозы дексаметазона (1,5 или 2 мг) частота ложноположительных результатов достигает 30%.

Специфичность теста зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина. Отсутствие подавления может быть при заболеваниях, связанных со стрессом, острых и хронических инфекциях. У пациентов злоупотребляющих алкоголем и у лиц с депрессией, частота ложноположительных результатов достигает 30%. Некоторые препараты (фенитоин, рифампицин) могут увеличивать скорость метаболического выведения дексаметазона, таким образом, обуславливая получение ложноположительных результатов [18].

Таким образом, малая проба с дексаметазоном имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность, вследствие чего после получения его результатов часто требуется дополнительное обследование пациента [17,18].

Экскреция свободного кортизола с мочой

Так как при СК секреция кортизола увеличивается, а циркулирующий кортизол связывающий белок не способен связать его в достаточном количестве, усиливается экскреция свободного кортизола, приводя к непропорциональному увеличению в моче его концентрации. Концентрацию свободного кортизола в моче измеряют совместно с определением содержания свободного кортизола в плазме крови. В норме в сутки экскретируется менее 220–330 нмоль (80–120 мкг) свободного кортизола.

При проведении исследования пациенты должны собрать последовательно две или три порции мочи для того, чтобы снизить вероятность ошибок и для учета возможности эпизодического изменения инкреции кортизола (например, при аденомах надпочечников). Одновременное измерение экскреции креатинина можно использовать для контроля техники сбора мочи пациентом. Измерение отношения кортизол/креатинин в первом образце утренней мочи устраняет необходимость сбора мочи по времени [21]. К ложноположительным результатам данного теста могут приводить избыточный прием жидкости (более 5 л в сутки), использование содержащих глюкокортикостероидных препаратов, косметических средств, псевдокушингоидные состояния (при этом уровень свободного кортизола в суточной моче редко превышает референсные значения более чем в 4 раза). К ложному снижению содержания уровня кортизола в моче может приводить снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин.

Недостатки метода: проблемы связанные с правильностью сбора мочи пациентами; повышенный уровень свободного кортизола в суточной моче определяется у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Определение уровня дигидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) из-за подавления АКТГ может быть обнаружен и является полезным дополнительным признаком экзогенного применения ГКС, повышение уровня кортизола в моче при приеме некоторых препаратов ГКС (например преднизолон, метилпреднизолон), которые в отличие от дексаметазона, обладают перекрестной реактивностью с кортизолом.

Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность. У 8-15% пациентов с СК как минимум один результат исследования уровня свободного кортизола в суточной моче находится в пределах нормы [15,19,20].

Концентрация кортизола в слюне

Характерным и ранним биохимическим нарушением при СК является отсутствие снижения секреции кортизола в до нормы в ночное время. В амбулаторных условиях забор крови в 23:00 или в полночь вне стресса у пациентов. Известно что свободный кортизол диффундирует через ацинарные клетки слюнных желез на поверхность слизистой оболочки полости рта, при этом лишь небольшая часть кортизола (около 15%) связана с глобулином. Ночное определение кортизола в слюне отражает концентрацию свободного (биологически активного) кортизола. Кортизол в слюне хорошо коррелирует с уровнем кортизола плазмы, независимо от скорости потока слюны и лучше отражает секрецию кортизола по сравнению с анализом плазмы или суточной мочи [21]. Образец слюны можно собрать в домашних условиях в полночь самим пациентом, а затем доставить в лабораторию на следующее утро, что легко доступно в амбулаторных условиях. Уровень кортизола в слюне в ночное время обеспечивает 92–100% чувствительность и 93–100% специфичность при диагностике синдрома Кушинга [22]. К преимуществам метода также можно отнести: отсутствие необходимости госпитализации и участия среднего медперсонала, нет фармакологического вмешательства, безболезненность и неинвазивность методики.

Определение кортизола в слюне проводят методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Elecsys или Cobas фирмы «Хоффманн-Ла Рош», для сбора слюны используются специальные пробирки Salivette («Sarstedt», Германия). С 2015 года данная методика доступна в Казахстане в лабораториях «In Vitro».

Правила сбора образцов достаточно простые: слюна собирается либо пассивным слюноотечением в пластиковую трубку, либо путем размещения хлопчатого тампона (salivette) во рту и жевания в течение 1–2 минут; в течение 30 мин до сбора слюны не принимать пищу, не курить, не чистить зубы и не употреблять напитки, за сутки исключить употребление спиртных напитков, избегать образцов, контаминированных кровью (даже слегка красные образцы), исключить попадание частиц губной помады. Пробы слюны можно хранить в обычном холодильнике или при комнатной температуре, можно отправлять обычной почтой. Уровень кортизола в слюне стабилен при комнатной температуре в течение недели [23].

Уровни кортизола слюны могут быть ошибочно завышены из-за следующих факторов: курение, использование жевательного табака, лакрицы, на фоне кровотечения (гингивит) и стресса от полночного пробуждения [24, 25]. Использование кремов или гелей для полости рта с глюкокортикостероидами (ГКС) также может изменять результаты анализа [24, 25]. Повышение уровня слюнного кортизола может быть также обнаружено на поздних сроках беременности [26], у женщин, принимающих оральные контрацептивы [25], а также при таких условиях, как гипертония, сахарный диабет, преклонный возраст и психические расстройства [24, 27].

Во избежание ложноположительных результатов исследование следует провести при отсутствии сопутствующих острых заболеваний (например, инфекция или сердечная недостаточность) [28, 29].

При содержании кортизола выше 5,5 ммоль/л (2,0 нг/мл) чувствительность метода для диагностики синдрома Кушинга достигает 100, а специфичность — 96% [30, 31, 32]. Исследование уровня свободного кортизола в слюне в вечернее время, двукратное определение (чувствительность 92—100%, специфичность 93—100%) [33].

В настоящее время рекомендуется проводить 2 измерения кортизола слюны в 23:00 у любого пациента, у которого подозревается синдром Кушинга, из-за простоты теста анализ можно повторять неоднократно. Нормальный уровень ночного кортизола слюны практически исключает диагноз синдрома Кушинга.

Если получен сомнительный результат, то диагноз может быть подтвержден с помощью малой пробы с дексаметазоном или исследованием кортизола в суточной моче.

1.6. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма.

После биохимического подтверждения диагноза ЭГ проводится установление конкретной нозологической формы гиперкортицизма. Дифференциальная диагностика форм ЭГ представляет наибольшие затруднения в клинической практике. Для установления причины ЭГ необходимо исследовать уровень АКТГ, чтобы дифференцировать АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый ЭГ [34]. Подавление утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью менее 5 пг/мл) на фоне высокого уровня кортизола свидетельствует об АКТГ-независимом ЭГ и является показанием для визуализации надпочечников [9]. С этой целью проводится КТ или МРТ, селективная ангиография или скintiграфия надпочечников с 19-[131I]-йодхолестерином. Методом выбора для визуализации опухолей надпочечников является использование позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с аналогом глюкозы 18-флуоро-2-деокси-Д-глюкозой (18FDG), избирательно накапливаемом в опухолевой ткани или ингибитором ключевого фермента синтеза кортизола 11 β -гидроксилазы 11С-метомидатом. Ультрасонография не позволяет достоверно оценить размеры надпочечников и поэтому не является рекомендуемым методом визуализации надпочечников.

При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента с ЭГ устанавливается АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм и проводится дифференциальная диагностика между БИК и АКТГ-эктопированным синдромом. Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма чаще всего патологический процесс обусловлен опухолью в гипофизе

(кортикотропиномой), в этом случае устанавливается диагноз болезнь Иценко—Кушинга, но около 10—20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [35—37].

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 [38, 39]. 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 [40—42], инсиденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10—20% здоровых людей. По данным систематического анализа [43], частота инсиденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ-исследованиях). 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 [44].

При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение 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.

Для выявления истинного очага продукции АКТГ или кортиколиберина при АКТГ-эктопическом синдроме рекомендуется обследование, направленное на поиски опухоли и включающее визуализацию легких, щитовидной железы, поджелудочной железы, тимуса, желудочно-кишечного тракта. Возможно использование сцинтиграфии с октреотидом, меченным радиоактивным индием (октреоскан); определение уровня АКТГ в венозной крови, взятой на различных уровнях венозной системы

Для дифференциальной диагностики форм ЭГ также рекомендуется проводить большую пробу с дексаметазоном («большая дексаметазоновая проба» — БДП) и стимуляционную пробу с кортиколиберином. Данные функциональные пробы основаны на том, что при БК аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (снижение выработки АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция АКТГ в ответ на введение КРГ), в то время как АКТГ-эктопическая опухоль, так же как и опухоли надпочечников, продуцирующие глюкокортикоиды, не обладают такими свойствами. Точность данных тестов ограничена тем, что иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, особенно макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию КРГ. [35].

Кроме того, примерно в 10—30% случаев АКТГ-эктопические опухоли остаются чувствительными к подавляющему влиянию глюкокортикоидов и стимулируются КРГ [[36.]

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% [37].

Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопии считается двусторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС)[45, 46]. По данным систематического анализа 21 исследования, включавшего 569 пациентов, этот метод позволяет добиться 96% чувствительности (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичности (отсутствие ложноположительных результатов) в дифференциальной диагностике БК и АКТГ-эктопического синдрома. Доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены[47 - 49]. 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 [50—51].

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

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.

Дополнительные методы диагностики включают:

- осмотр офтальмолога: сужение полей зрения (бitemпоральная гемианопсия) – при макроаденомах гипофиза;
- ЭКГ с выявлением неспецифичных для гиперкортицизма признаков, характеризующих миокардиодистрофию;
- костная денситометрия для оценки наличия остеопороза или остеопении;
- осмотр гинеколога с оценкой состояния матки и яичников;
- фиброгастроуденоскопия.

1.7. Современные методы лечения синдрома гиперкортицизма.

Цели терапии синдрома Кушинга [52]:

- 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 БИК. 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, 56], 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 [57].

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 мес.

По данным разных авторов [58], эффективность повторной трансназальной аденомэктомии варьирует 37—73%. Эффективность повторной операции выше при наличии локализованной аденомы гипофиза [58-59]. В сомнительных случаях необходимо подтверждение диагноза (иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала и/или селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента) [60].

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

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

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) [61-62]. Пациенты с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании, динамичном наблюдении, даже при установлении ремиссии заболевания эти пациенты имеют более высокий риск рецидива (20—30%). В качестве дополнительного теста оправдано исследование кортизола в слюне. 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, кортизол, нормальный уровень кортизола в суточной моче).

Лучевая терапия

Лучевые методы лечения (конвенциональная лучевая терапия, стереотаксическая радиохirurgия, стереотаксическая радиотерапия, брахитерапия) являются наиболее безопасными и эффективными методами лучевого воздействия при лечении пациентов с БИК. Лучевая терапия применяется 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 [80]. 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% [81]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники — 12 мес [82].

С целью увеличения скорости достижения ремиссии заболевания в литературе имеется тенденция к увеличению дозы при радиохirurgии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр) у пациентов с БИК.

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 радиохirurgического 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. Только при дозах на гипофиз более 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составила 83% [83].

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% [84-85]. 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 [86].

Адреналэктомия

Методом первого выбора для лечения глюкокортикеромы является адреналэктомия с опухолью. В случае неэффективности нейрохирургического вмешательства, медикаментозной терапии и лучевой терапии при БИК возможно проведение двусторонней адреналэктомии. Двусторонняя адреналэктомия может быть выполнена в критических ситуациях для спасения жизни больного при любой форме ЭГ. Операция должна выполняться в специализированном учреждении, опытным хирургом и преимущественно лапароскопическим методом. Систематический анализ публикаций, посвященных двусторонней 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 двусторонней адреналэктомии наблюдались у 9,3 пациента на 100 пациенто-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 [88].

Медикаментозная терапия

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

Согласно протоколу диагностики и лечения болезни Иценко-Кушинга №23 от 12 декабря 2013 года представлены 2 группы лекарственных препаратов: противоопухолевый препарат - Аминоглутетимид и ингибитор стероидогенеза в надпочечниках - Кетоконазол.

Аминоглутетимид является неселективным нестероидным ингибитором ароматазы. Подавляет ферментативное превращение

холестерина в прегненолон и ингибирует биосинтез корой надпочечников глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов и андрогенов. Блокирует различные стадии образования стероидов: гидроксирование боковых цепей у 11, 18 и 21 углеродных атомов и гидроксирование, необходимое для ароматизации андрогенов в эстрогены (связывается с цитохромом P450). Schteingart и др. в 1966 показал, что Аминоглутетимид может облегчить клинические симптомы СК у пациента, страдающего от рака надпочечника [37]. Однако, год спустя год, теми же авторы обнаружили, что Аминоглутетимид может вызывать чрезмерную секрецию АКТГ [38]. Снижение адреналовой секреции кортизола компенсаторно повышает секрецию АКТГ гипофизом (может быть подавлена одновременным назначением гидрокортизона); ингибирует синтез тироксина щитовидной железой и по принципу обратной связи увеличивает секрецию тиреотропного гормона. Имеются данные о канцерогенном и мутагенном действии. Аминоглутетимид в настоящее время больше не продается

Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, митотан, метирапон, этомидат) — наиболее многочисленная группа препаратов, используемых для контроля симптомов ЭГ. В Казахстане доступен только Кетоконазол. Кетоконазол первоначально был разработан в качестве фунгицидного лекарственного средства. С химической точки зрения он принадлежит к фунгицидным препаратам первого поколения на основе имидазола. По причине своих гепатотоксичных свойств пероральная форма выпуска кетоконазола больше не реализуется на рынке в качестве фунгицидного препарата. В грирке механически он действует как ингибитор синтеза эргостерола путем блокирования различных СУР-энзимов, тем самым объясняя его гепатотоксичные побочные эффекты, и его эффективность при лечении Кушинга: стероидогенез в пучковой зоне коры надпочечника в основном зависит от СУР-энзимов [61]. В малых дозах С17-20-лиаза и 17- α -гидроксилаза ингибируются в тестикулярной, и в надпочечной железе. Кетоконазол может иметь клиническое преимущество для пациентов с синдромом Кушинга, имеющих гиперандрогенные симптомы, потому как он ингибирует стероидогенез андрогенов (к примеру, в яичках). Частота гирсутизма при лечении метирапоном у женщин может привести врача-консультанта к выбору кетоконазола или привести к комплексной терапии метирапона и кетоконазола. Некоторым пациентам, возможно, потребуется даже комбинация обоих с целью достижения контроля над синдромом Кушинга. Доза кетоконазола, используемая в качестве монотерапии, у пациентов с болезнью Кушинга, варьируется от 200 мг до 1200 мг в день [63].

Согласно клиническому руководству «Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» от 2015 года: в случае медикаментозной терапии ЭГ, препаратом выбора является Пасиреотид (Сигнифор), который доказал свою эффективность во многих клинических исследованиях.

Данный препарат официально зарегистрирован в США, Европе, Российской Федерации и других странах для лечения взрослых пациентов, у которых хирургическое лечение болезни Иценко—Кушинга неэффективно или невозможно. В Казахстане Пасиреотид (Сигнифор) не зарегистрирован.

Пасиреотид (сигнифор) — мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий четыре подтипа рецепторов (1, 2, 3, 5), преимущественно 5-й подтип рецепторов [64]. Именно 5-й подтип рецепторов к соматостатину в большей степени экспрессируется в АКТГ-продуцирующих аденомах [65]. Регистрация показаний для лечения БИК осуществлялась на основании результатов рандомизированного исследования 3-й фазы [66]. В исследовании приняли участие 162 пациента с БИК и уровнем кортизола в суточной моче минимум в 1,5 раза выше нормальных значений, у которых трансанзальная аденоэктомия оказалась неэффективной (80% включенных пациентов) или не проводилась. Основными критериями исключения были: лучевая терапия в течение ближайших 10 лет, хиазмальный синдром, желчно-каменная болезнь, гликированный гемоглобин >8% [67].

Пациенты были рандомизированы для заслепленного получения 2 основных дозировок: 600 мкг 2 раза в день и 900 мкг 2 раза в день подкожно. Эффективность лечения первый раз оценивалась через 3 мес терапии. Пациентам, у которых уровень кортизола в суточной моче был более чем в 2 раза выше нормальных значений, повышали дозу пасиреотида на 300 мкг в каждое введение (29 (35%) пациентам в группе 600 мкг и 16 (20%) в группе 900 мкг 2 раза в день). Всего 33 пациента (12 пациентов в группе 1200 мкг в сутки и 21 пациент в группе 1800 мкг в сутки) достигли полной нормализации уровня кортизола в суточной моче на 6-й месяц терапии. При этом «ответчиками» считались только те пациенты, у которых кортизол в суточной моче полностью нормализовался без увеличения дозы пасиреотида. Фактически у всех пациентов медиана свободного кортизола в суточной моче снизилась на 50% ко 2-му 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 мес. При анализе эффективности терапии у тех больных, которые получали терапию в полном объеме (n=78) у 31 пациента была достигнута ремиссия заболевания (нормализация свободного кортизола в суточной моче) на 12-й месяц терапии. В открытом исследовании в Италии при включении только пациентов с уровнем кортизола в суточной моче

менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы нормализации кортизола удалось достичь у 14 из 19 пациентов, получавших лечение в течение 6 мес [68].

У пациентов с визуализацией аденомы по данным МРТ (46% больных) наблюдалось уменьшение размеров опухоли в среднем на 9,1% в группе, получавшей 600 мкг 2 раза в день и на 43,8% в группе использовавших 900 мкг 2 раза в день подкожно [69].

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 [70]. 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 [71].

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 [72]. 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 увеличение дозы ранее назначенных препаратов [73].

При назначении пасиреотида следует учитывать, что начальная доза по 900 мкг 2 раза в сутки подкожно более эффективна, чем по 600 мкг 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%.

Каберголин (достинекс, агалатес, берголак) — агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых была обнаружена в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза [74]. 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 [75]. 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 15 (60%) из 25 пациентов и контроля гипертонии у 8 (38%) из 21 пациента) из 50 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом любой этиологии [76]. На основании этого исследования в США препарат был зарегистрирован для применения у пациентов с сахарным диабетом на фоне эндогенного гиперкортицизма. В Казахстане 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.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.

Настоящая научно-исследовательская работа выполнялась с 2014 года по 2016 годы на клинических базах кафедры эндокринологии ФНПР и ДО, по данным анализа карт стационарных больного в эндокринологическом отделении Городской больницы №1 г. Астаны, амбулаторного больного городских поликлиник №№ 1, 4, 5, 10 г. Астаны. Дополнительный прием и консультации больных проводился на базе ТОО «Центр эндокринных заболеваний». Гормональные тесты проводились на базе лабораторий «Олимп» и «INVITRO».

Объектом исследования являлись пациенты (n=61) в возрасте от 17 лет до 68 лет, у которых выделены следующие формы гиперкортицизма – ЭГ на фоне кортикотропиномы (болезнь Иценко Кушинга, БИК), ЭГ на фоне глюкокортикостеромы надпочечников (ГКС), ЭГ на фоне АКТГ-эктопированного синдрома, функциональный гиперкортицизм (ФГ) на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета, синдрома поликистозных яичников, ожирения. Контрольную группу составляли пациенты без клинических признаков гиперкортицизма (n = 11). Средний возраст обследуемых составил $34,8 \pm 12,9$ лет, из них 19 (31,2%) мужчин и 42 женщин (68,8%).

Диагностика и дифференциальная диагностика всех форм СГ проводилась на основании клинического, гормонального обследования, проведения функциональных проб с дексаметазоном. Для верификации патологического процесса оценивались данные лучевого обследования (МРТ гипофиза, МРТ или КТ надпочечников).

Анализ подтверждения СГ проводился на основании протоколов диагностики МЗ РК. При обследовании пациентов также использовался алгоритм диагностики Endocrine Society clinical practice guideline 2008 (рисунок 1), согласно которому диагноз эндогенного гиперкортицизма устанавливается при уровне ночного содержания кортизола в слюне более чем 145 нг/дл (4 нмоль/л).

В ходе работы проанализированы также результаты лечения 37 больных, страдающих БИК, ГКС и АКТГ-эктопированным синдромом. Клинические и гормональные признаки заболевания данных больных были изучены по данным медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт). Ретроспективно были проанализированы результаты обследования и лечения 26 больных с БИК, 4 больных с ГКС, 1 пациент с АКТГ-эктопированным синдромом. Проспективно наблюдались 4 больных с БИК, 2 пациента с ГКС, все пациенты ФГ и контрольная группа.

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие специфических признаков гиперкортицизма (багрово-фиолетовые стрии более 1 см в диаметре, спонтанные подкожные кровоизлияния, проксимальная миопатия, плетора лица); при случайно выявленной

инценденталоме надпочечников; при сочетании артериальной гипертензии и остеопороза у лиц молодого возраста; при сочетании матронизма, проксимальной мышечной слабости и широких стрий; у пациентов с неконтролируемыми нарушениями углеводного обмена; при сочетании центрального типа ожирения и неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие информированного согласия.

Критерии исключения: прием глюкокортикостероидов; частые гипогликемии; хроническая почечная недостаточность; печеночная недостаточность; острое заболевание; беременность; тяжелая депрессия; нарушение цикла день/ночь; алкоголизм.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика основных групп обследуемых пациентов.

		n	Возраст (годы)	Пол (м:ж)	Длительность заболевания	ИМТ (кг/м ²)
Эндогенный гиперкортицизм	Болезнь Иценко-Кушинга, Кортикотропинома (БИК)	30	34,48±11,4	9:21	8,34±6,9	37,44±10,17
	Глюкокортикостерома (ГКС)	6	39,3±11,95	0:6	2,50±2,38	28,2±4,10
	АКТГ-эктопированный синдром	1	17,26	0:1	7	17,26
Функциональный гиперкортицизм		24	31,04±14,5	10:14		31,55±6,16
Контрольная группа		11	42,0±13,13	1:10		26,91±9,39

Эффективность терапии больных оценивалась по динамике клинико-биохимических и гормональных показателей (уровни кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови, кортизола слюны, функциональных проб), а также данных лучевого исследования (КТ надпочечников и МРТ гипофиза), показателя индекса массы тела (ИМТ).

В процессе исследования для диагностики и дифференциальной диагностики ЭГ на амбулаторном этапе внедрен новый тест - определение кортизола в слюне методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Cobas 6000 фирмы «Хоффманн-Ла Рош», в лабораториях «INVITRO». Сбор слюны производился в 23.00 с использованием специальной системы для сбора слюны Salivette Sarstedt в домашних условиях, методика неинвазивна и безболезненна. Правила сбора слюны указаны на рисунке 3. Тест не требует предварительного замораживания слюны, анализ проводился сразу после сдачи образца. В клиническую практику Казахстана данный тест внедрен впервые.

Рисунок №2. Правила сбора слюны для определения концентрации кортизола

	<p>А. Откройте крышечку, но не вытаскивайте пробирку с ватным тампоном</p>
	<p>Б. Поместите тампон непосредственно в вашу ротовую полость путем наклона трубочки до тех пор, пока тампон не упадет в рот. Не прикасайтесь к тампону руками!</p>
	<p>В. Очень аккуратно пожуйте тампон, перемещая его в ротовой полости в течение 2–3 минут (НЕ МЕНЕЕ, иначе слюны недостаточно), до того как тампон наполнится слюной. Затем поместите тампон обратно в пробирку, не прикасаясь к нему руками!</p>
<p>Г. Закройте пробирку, убедитесь, что вы ее плотно закрыли.</p>	

Каждому пациенту были даны рекомендации: не употреблять спиртные напитки за сутки, не есть, не курить, не чистить зубы и не употреблять напитков, кроме простой воды, в течение 30 минут до сбора слюны.

Статистический анализ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на компьютере IBM. В работе использовались следующие параметрические методы: описательная статистика - средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, проводилось определение критического значения t-критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости. Критерием статистической достоверности полученных результатов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$. Для признаков с нормальным распределением рассчитывался t-критерий Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{m_1^2 + m_2^2}$$

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Характеристика групп пациентов.

Среди больных с ЭГ в 30 случаях (81,1%) у пациентов была диагностирована БИК, у 6 пациентов (16,2%) зарегистрировано первичное поражение надпочечников (ГКС), в одном случае (2,7%) установлен диагноз АКТГ-эктопированного синдрома (карциноид тимуса).

Среди больных с патологическим гиперкортицизмом преобладали женщины (76,7%). Большая часть больных (98%) были людьми активного трудоспособного возраста (от 21 года до 60 лет). Пациенты ЭГ статистически значимо не отличались по возрасту и ИМТ от пациентов контрольной группы, пациенты с ФГ имели более высокий ИМТ, что обусловлено высокой частотой у лиц с ожирением на фоне метаболического синдрома. Средний ИМТ у пациентов с БИК был $37,44 \pm 10,17$ кг/м², у больных с ГКС составлял $32 \pm 10,49$ кг/м². У пациента с АКТГ-эктопированным синдромом ИМТ был снижен до 17,26 кг/м², на момент обследования, что было связано с наличием прогрессирования процесса и характерно для терминальной стадии данной патологии.

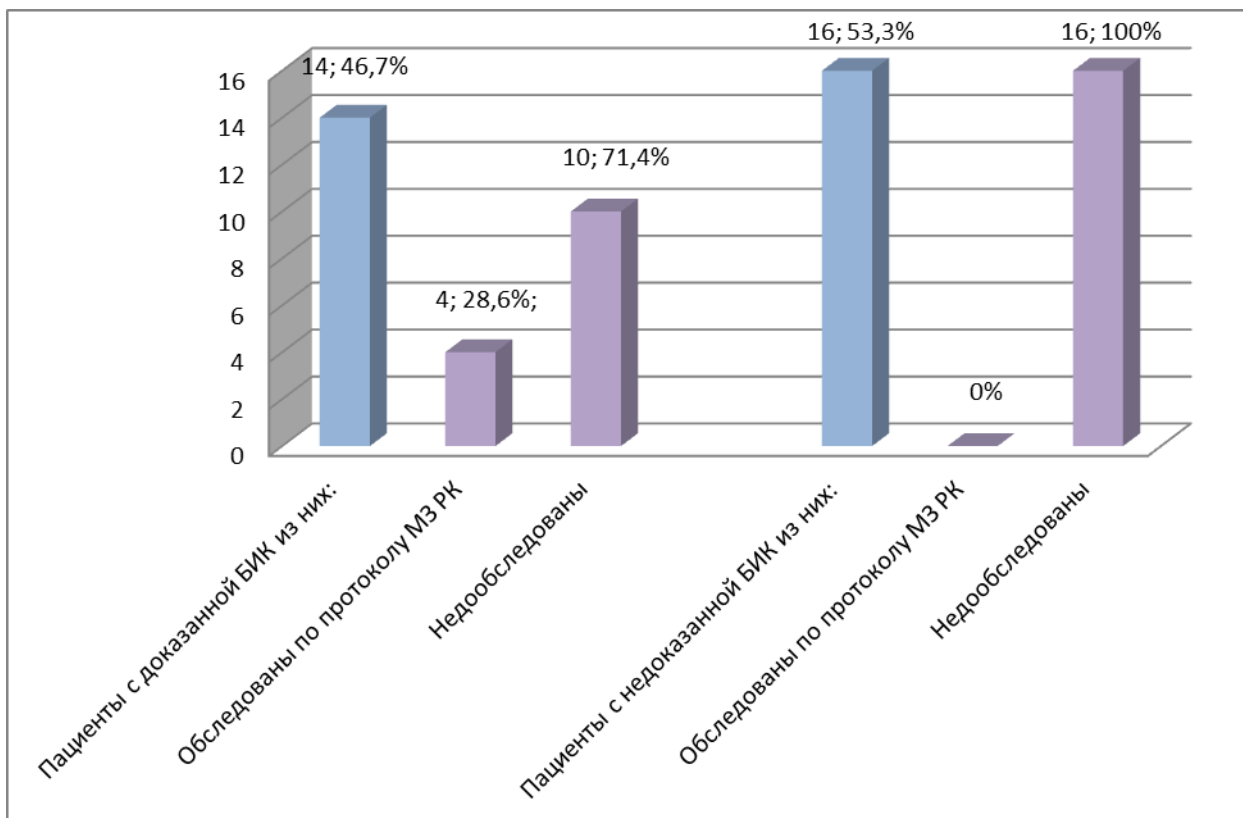
Все пациенты с БИК, включенные в исследование, имели клинические признаки гиперкортицизма, однако содержание кортизола и АКТГ крови различались, инструментально-диагностические исследования проводились не всем.

3.2. Оценка возможности лабораторной диагностики гиперкортицизма на амбулаторном этапе.

По данным ретроспективного анализа выявлено, что в группе больных с первично установленным диагнозом БИК (кортикотропинома) – у 16 больных (53,3%) диагноз не был подтвержден на основании существующих протоколов МЗ РК и клинического руководства Endocrine Society clinical practice guideline 2008.

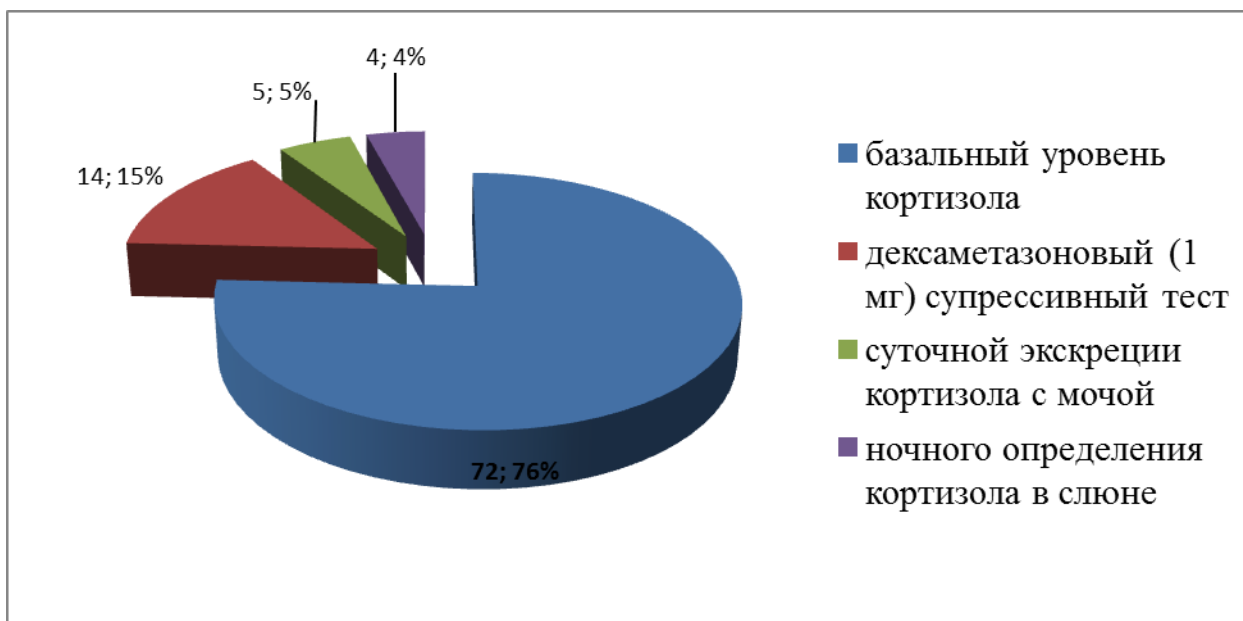
Распределение пациентов в зависимости от обследования согласно протоколу МЗ РК представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от обследования согласно протоколу МЗ РК



Использование скрининговых тестов при установлении диагноза синдрома Кушинга представлен на рисунке 4.

Рисунок 4. Использование скрининговых тестов при дифференциальной диагностике синдрома Кушинга



Во всех случаях диагноз патологического гиперкортицизма устанавливался на основании повышенного уровня кортизола крови, обследование уровня кортизола крови проводился в 100 % случаях. Скрининговые тесты при обследовании пациентов с подозрением на гиперкортицизм проводились значительно реже: дексаметазоновый супрессивный тест был сделан в 15% случаях, определение суточной экскреции кортизола с мочой и ночное определение кортизола в слюне в 5% и 4% соответственно.

Скрининговые тесты, утвержденные протоколом диагностики и клиническими руководствами используется в малом проценте случаев 4-5%, что приводит к гипо- или гипердиагностике выявления синдрома Кушинга.

При установления диагноза эндогенного гиперкортицизма в рутинной практике практикующих врачей эндокринологов превалирует определение кортизола сыворотки крови в утреннее время. Показатели концентрации кортизола и АКТГ в крови у обследуемых групп пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели концентрации кортизола и АКТГ в крови у обследуемых групп пациентов

	АКТГ (M± m)	Кортизол (M± m)
Болезнь Кушинга, подтвержденный диагноз (n=14)	116,73±22,42*	939,08±101,0*,**
Болезнь Кушинга неподтвержденный диагноз (n=16)	35,75±6,06*	609,05±73,69**
Глюкокортикостерома (n=6)	26,15±13,42**	965,53±237,77**
АКТГ-эктопированный синдром (n=1)	250	2057
Функциональный гиперкортицизм (n=24)	40,92±4,58*,**	859,26±78,72*,**
Контрольная группа (n=11)	17,88±3,92*	490,86±44,47*

*- достоверность различий $p < 0,05$;

** - достоверность различий $> 0,05$.

У лиц контрольной группы среднее содержание базального кортизола составило 490,86±44,47 нмоль/л. Во всех обследованных группах больных с СГ среднее содержание кортизола было достоверно выше по сравнению с

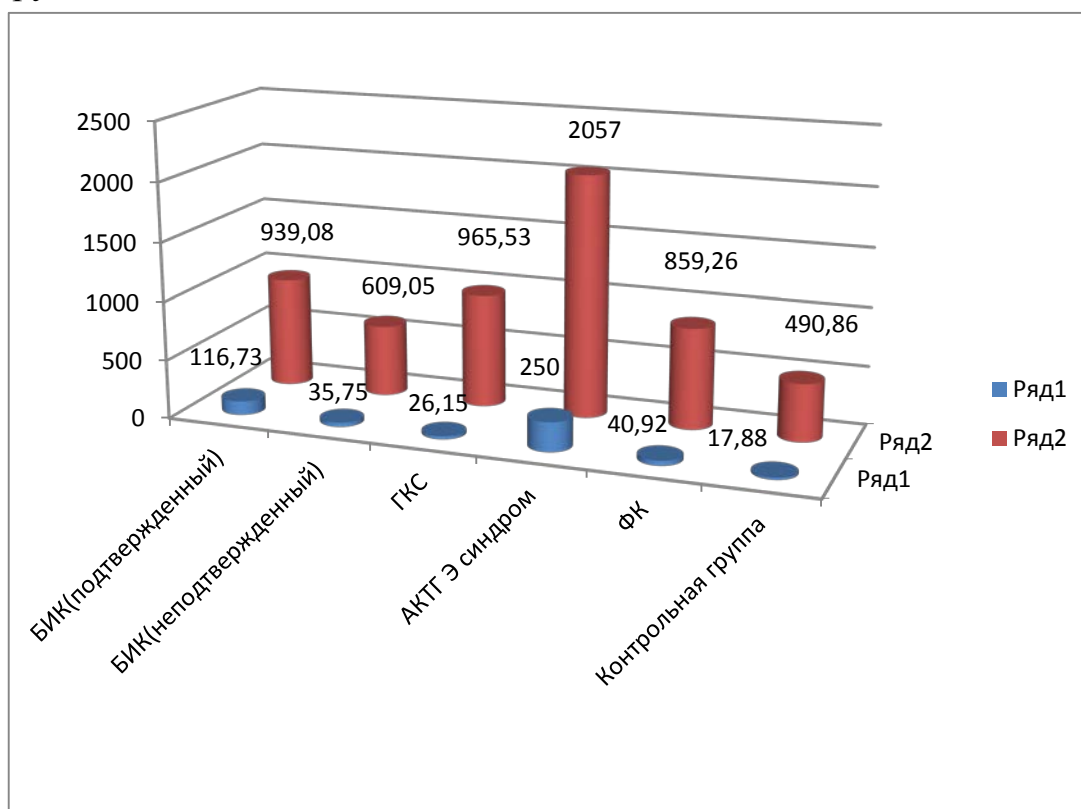
показателями в группе контроля. Следует отметить, что при сравнении показателей групп с ФГ и ЭГ статистически значимого различия в уровнях кортизола в крови между группами получено не было. При дополнительном анализе и выделении групп больных с подтвержденным БИК (высокий уровень АКТГ, наличие кортикотропиномы) и с недостоверным диагнозом БИК уровень кортизола в крови в группах больных с ГКС и подтвержденной БИК был достоверно выше ($p < 0.05$), чем в группе больных с ФГ.

Информативным дифференциально-диагностическим критерием при гиперкортицизме является уровень АКТГ в крови. При болезни Иценко-Кушинга базальное содержание АКТГ в крови повышено или нормально, при опухолях коркового вещества надпочечников - снижено. Вместе с тем, оценивая кортикотропинемию при гиперкортицизме, следует помнить, что, помимо типичных вариантов болезни и синдрома Иценко-Кушинга, существуют первичная гиперплазия или аденоматоз надпочечников с низким или нормальным уровнем АКТГ, кортикотропинзависимые аденомы надпочечников с нормальной или повышенной кортикотропинемией, кортикотропинпродуцирующие опухоли внегипофизарной локализации (эктопический АКТГ-синдром) с выраженной гиперкортикотропинемией.

В контрольной группе среднее содержание АКТГ составило $17,88 \pm 3,92$ пг/мл. В группе больных с подтвержденной БИК среднее содержание АКТГ было достоверно выше ($p < 0.05$) по сравнению с группой контроля. У больных с неподтвержденной БИК среднее содержание АКТГ было достоверно выше, чем в группе контроля ($35,75 \pm 6,06$ пг/мл, $p < 0.05$). В группе больных с ГКС и контрольной группой в средних показателях АКТГ достоверных различий не выявлено ($p > 0.05$).

Как правило, уровни АКТГ при ГКС должны быть снижены (< 10 пг/мл), при БК — повышены (> 20 пг/мл), при АКТГ-эктопическом синдроме значительно повышены (более чем в 2,5—3 раза, АКТГ может достигать 100—200 пг/мл и более). В итальянском исследовании С. Invitti и соавт., включавшем 50 пациентов с надпочечниковой формой ЭГ, почти у 25% уровень АКТГ был в пределах нормы [14]. В других работах также приводятся данные об отсутствии снижения уровня АКТГ при надпочечниковой форме гиперкортицизма [16—18]. Средний уровень кортизола и АКТГ в крови у обследуемых групп представлен на рисунке 5.

Рисунок 5. Средний уровень кортизола и АКТГ в крови у обследуемых групп



Значения кортизола и АКТГ крови у больных с подтвержденной БИК достоверно выше, чем при недоказанной БИК ($p < 0,05$). Определение высокого содержания АКТГ в крови служит маркером опухоли гипофиза - кортикотропиномы.

При последующем анализе между группами уровни АКТГ крови статистически значимо отличались у пациентов с подтвержденной БИК и АКТГ-эктопией по сравнению с группами неподтвержденной БИК, ФГ и контрольной группой. У больных с подтвержденной БИК средний уровень АКТГ ($116,73 \pm 22,42$ пг/мл) был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе с неподтвержденным диагнозом БИК ($35,75 \pm 6,06$ пг/мл). При синдроме эктопической продукции АКТГ наблюдается значительное возрастание уровня АКТГ до 250 пг/мл. Именно повышение содержания АКТГ выше 200 пг/мл имеет значение для диагностики АКТГ-эктопированного синдрома.

Во всех обследованных группах больных среднее содержание кортизола в сыворотке крови было достоверно выше по сравнению с показателями в контрольной группе.

При сравнении показателей групп с ФГ и подтвержденным диагнозом БИК статистически значимого различия в уровнях кортизола в крови между группами получено не было ($p > 0,05$). Это создало трудности для разграничения ЭГ от ФГ.

3.3. Оценка результатов внедрения определения кортизола в слюне как нового диагностического подхода к диагностике ЭГ в Казахстане.

При анализе возможности эффективности использования теста определения кортизола в слюне в ночное время обследовано 6 больных с подтвержденным ЭГ, 10 пациентов с ФГ. Характеристика пациентов, включенных в исследование по определению кортизола слюны, представлены в таблице 5.

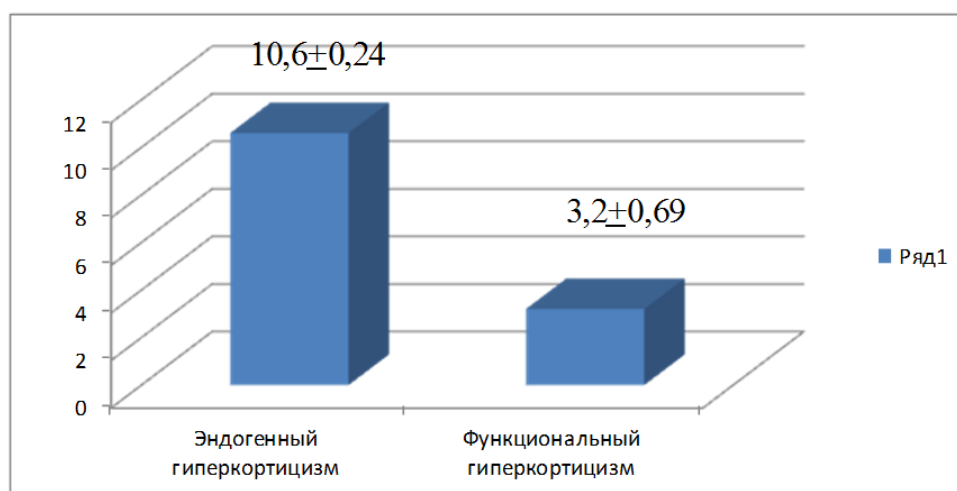
Таблица 5. Характеристика пациентов, включенных в исследование по определению кортизола слюны

	Возраст (годы)	Пол (м:ж)	ИМТ	Свободный кортизол в ночной слюне
Эндогенный гиперкортицизм (n=6)	29,0±11,14	0:6	28,47±3,11	10,6±0,24*
Функциональный гиперкортицизм (n=10)	25,67±12,68	2:8	28,30±7,25	3,2±0,69*

* $p < 0.05$

Уровень кортизола в слюне, измеренный ЭХЛА методом, был статистически достоверно выше у пациентов с ЭГ ($10,60 \pm 0,24$ нмоль/л) по сравнению с пациентами с ФГ ($3,20 \pm 0,69$ нмоль/л) ($p < 0.05$), в то время как показатели уровня кортизола в крови не имели достоверного отличия в этих группах. Результаты определения кортизола слюны у исследуемых групп представлены на рисунке 6.

Рисунок 6. Кортизол в ночной порции слюны у лиц с эндогенным и функциональным гиперкортицизмом.



Таким образом, кортизол слюны рекомендуется как скрининговый тест первой линии для дифференциальной диагностики эндогенного и функционального гиперкортицизма. Исследование уровня кортизола в слюне, собранной в ночное время, является наиболее удобным для пациента и достаточно точным неинвазивным биомаркером гиперкортицизма.

3.4. Оценка результатов лечения пациентов с подтвержденным эндогенным гиперкортицизмом.

Целью лечения больных с СК является обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола и адренкортикотропного гормона в плазме крови с восстановлением их циркадного ритма.

Основные факторы, определяющие выбор метода лечения:

- 1) Размер и характер роста опухоли по данным КТ и МРТ.
- 2) Тяжесть заболевания.
- 3) Возраст больного.
- 4) Наличие тяжёлых сопутствующих осложнений.
- 5) Желание больного.

Методы лечения гиперкортицизма следующие:

- 1) хирургический метод:

-аденомэктомия

-адреналэктомия

- 2) лучевая терапия: гамматерапия. на установке "Gamma-knife".

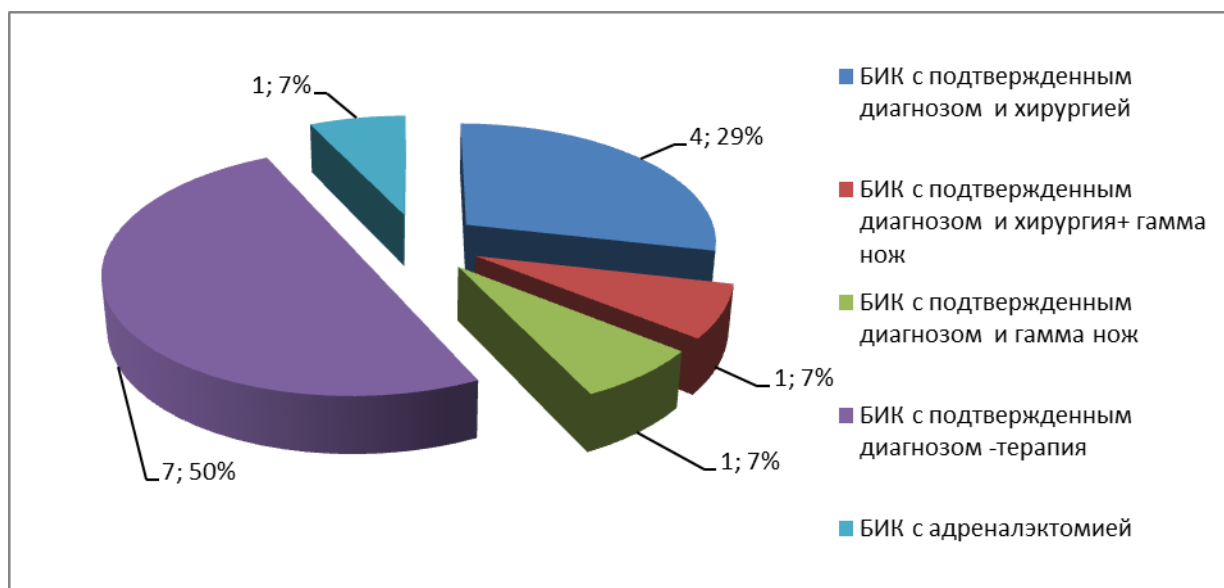
- 3) медикаментозная терапия:

-как дополнение к основным методам лечения.

Всем пациентам с подтвержденным диагнозом ЭГ на фоне кортикотропиномы (болезнь Иценко—Кушинга) должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре: эндоскопическая трансазальная аденомэктомия. При неэффективности нейрохирургического лечения или невозможном его проведение проводятся альтернативные методы лечения: современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии, медикаментозная терапия и одно- или двусторонняя адреналэктомия.

При оценке эффективности проведенных методов лечения выявлено, что из 14 больных (46,7%) с верифицированным диагнозом БИК лечение с учетом современных протоколов проведено лишь у 6 пациентов, из них: трансфеноидальная аденомэктомия у 4 больных (29%), сочетание трансфеноидальной аденомэктомии и радиооблучения («гамма нож») у 1 пациента (7%), только радиооблучения у 1 пациента (7%). Среди оставшихся 8 пациентов с подтвержденным БИК 7 пациентов (50%) получают консервативную терапию карбегוליном и кетоконазолом, 1 пациенту (7%) проведена адреналэктомия.

Рисунок 7. Распределение пациентов БИК в зависимости от проведенного лечения.



После проведенных радикальных методов терапии болезни Иценко-Кушинга, только у 1 пациента (16,7%) достигнута клиничко-биохимическая ремиссия, у остальных 5 пациентов (83,3%) отмечается рецидив заболевания. Пациенты с неподтвержденной болезнью Иценко – Кушинга (53,3%) получают консервативную медикаментозную терапию (карбеголин, кетоконазол) и состоят на учете у эндокринологов.

Все пациенты с ГКС (6 пациентов) подвергались хирургическому удалению пораженного надпочечника - односторонней адреналэктомии. В исходе у 3 пациентов развилась послеоперационная надпочечниковая недостаточность, что потребовало назначение заместительной гормональной терапии. У 1 пациента достигнута клиничко-биохимическая ремиссия. Таким образом, целей компенсации ЭГ в этой группе достигли 4 пациента (66,7%). У остальных 2 пациентов (33,4%) наблюдался рецидив гормональной активности надпочечников, у одного из них зарегистрированы метастазы злокачественной глюкокортикоsterомы.

При АКТГ-эктопированном синдроме локализацию первичной опухоли (образование средостения – карциноид тимуса) установили через 4 года после появления первых симптомов в стадии метастазирования. В дебюте заболевания были удалены оба надпочечника, но заболевание прогрессировало. После хирургической резекции очага поражения через год образование средостения рецидивировало, проводилась химиотерапия. В связи с наличием прогрессивно развивающегося АКТГ эктопированного синдрома (карциноидного) использовались аналоги сандостатина, проведен курс химиотерапии с эффектом торможения прогрессирования процесса.

3.5. Клинический случай поздней диагностики АКТГ – эктопированного синдрома.

Наиболее сложнодиагностируемым вариантом эндогенного гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром, который составляет до 15-20% случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма [2]. Кроме того, АКТГ-эктопированный синдром может развиваться при нейроэндокринных опухолях, причем чаще к секреции АКТГ способны карциноиды тимуса или легких [7]. Известно, что карциноиды являются наиболее часто встречающимися и составляют две трети случаев всех нейроэндокринных опухолей (встречаемость — два-три случая на 100 тысяч человек). Наиболее часто карциноидные опухоли локализируются в желудочно-кишечном тракте (70%) и бронхо-легочной системе (25%) [1]. Как и для всех нейроэндокринных опухолей, огромное значение имеет морфологическое строение опухоли. Атипичные карциноиды, составляющие до 20-30% всех бронхо-пульмональных образований, являются наиболее агрессивным вариантом бронхо-легочных карциноидов, и уже на ранних стадиях заболевания могут метастазировать в лимфатические узлы, печень, кости и головной мозг [3, 8]. При этом выявление первичного очага может быть проблематичным даже при такой яркой клинической картине, как синдром гиперкортицизма [9].

Мы представляем клинический случай пациентки с АКТГ-эктопированным синдромом, выявление очага секреции АКТГ у которой стало возможным только через 4 года после дебюта заболевания.

Пациентка С. 1971 года рождения, больна с апреля 2000г, когда стали беспокоить гирсутизм, артериальная гипертония, аменорея, развился психоз и сахарный диабет, при обследовании было обнаружено увеличение в размерах правого надпочечника, получала гормоностатическую терапию (низорал, андрокур), в августе 2000г. произведено хирургическое удаление правого надпочечника. В августе 2001году вновь выросли цифры АД, гиперпигментация кожных покровов, находилась на госпитализации в отделении эндокринологии Первой городской больницы г.Астаны, ставился вопрос об АКТГ- эктопированном синдроме. При обследовании: лабораторно – Кортизол 1502 нмоль/л, АКТГ 250мг/мл, калий 5,05ммоль/л; КТ головного мозга - признаки дисциркуляторной энцефалопатии, КТ брюшной полости: гиперплазия левого надпочечника 6,5*4,5*2,1см, Рентгенография органов грудной клетки: легкие без инфильтративных изменений, установить локализацию эктопической продукции АКТГ не удалось. В этом же году выявлена гормональноактивная опухоль левого надпочечника, по поводу чего была прооперирована в центре эндокринной хирургии в г. Киев.

В 2003 году при КТ исследовании впервые обнаружено образование в средостении размером до 5 см. В проекции среднего отдела переднего средостения слева визуализируется овальной формы образование с ровными контурами, наличием капсулы, гомогенной структуры, размером 5,7*7,6см

плотностью 22-30Н, без признаков инфильтрации. Указанное образование имеет границы, асимметрична по отношению к средней линии в незначительным смещением в левую грудную полость. Заключение: Новообразование средостения (более вероятно доброкачественная тимома). В течение года по данным КТ образование увеличилось в размере в несколько раз. КТ грудного отдела от 15.07.04 – картина образования средостения (тимома?). Р-графия грудной клетки: признаки округлого образования в передне-нижнем средостении. Гормоны: АКТГ – 71 пмоль/л, Кортизол 229 нмоль/л. В 2004г. в условиях Национального научного медицинского центра г.Астаны произведено оперативное лечение: правосторонняя торакотомия, медиастинотомия, удаление опухоли средостения. Ход операции: «Отмечена повышенная васкуляризация и кровоточивость тканей грудной клетки. Гемостатически постоянно осуществлялось лигирование геморрагических участков. При ревизии обнаружена огромная опухоль, исходящая из переднего средостения, широкой ножкой фиксированной медиастинуму от уровня корня легкого до легочной связки и интимно спаяна с перикардом. Опухоль обычной формы, синюшного цвета, бугристая, напряжена, буквально окутана расширенной сосудистой сетью, размерами 18*14см, занимала передне-нижний отдел гемиторакса, прилежала и спаяна с перикардом. Нижняя доля оттеснена тупфером кзади, язычковые сегменты находятся в состоянии компрессионного ателектаза. Поэтапно, с большими техническими трудностями путем диссекции и лигирования обильно снабженная сосудами «ножка» рассечена, отделена от перикарда, удалена. По ходу выделения ножки отпрепарированы, увеличены, лимфоузлы параортальной дуги. Ложе обработано йодом, с целью гемостаза оставлен тахокомб. Легкое на фоне форсированной ИВЛ раздуло, ателектаз язычковых сегментов устранен. Само легкое воздушное, эластичное, без патологических образований». Гистологическое исследование: параганглиома смешанного типа строения с очагами малигнизации. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка получала заместительную гормональную терапию кортизон 0,05мг.

В 2005 году поступает в отделении эндокринологии Первой городской больницы г.Астаны с жалобами на резкую слабость, похудание на 12 кг, при обследовании выявлен рецидив новообразования переднего средостения. Гормональный профиль: Кортизол – 2057 мг/мл, АКТГ – 250,2 нмоль/л, калий – 5,65 ммоль/л, натрий – 137,6 ммоль/л. КТ грудного отдела 06.01.05: В верхне-переднем средостении определяются тканевые образования овальной формы, размерами 4,5*2,9см, 4,3*3,2см, плотностью +49едН. Лимфоузлы не увеличены. Заключение: КТ признаки рецидива новообразования переднего средостения параганглиомы смешанного генеза. В динамике КТ от 12.07.05.: в передне - верхнем средостении на уровне дуги аорты образование в виде «песочных часов», размерами 7,3*5,6см. Внутригрудные л/узлы

дифференцированы. Заключение: КТ-картина рецидива новообразования средостения. С 17.10.-28.10.05 г. находилась на лечении в Каз.НИИОиР г.Астана с диагнозом: «Апудома с первичным поражением надпочечников. Состояние после оперативного лечения. Поражение тимуса. Рецидив. Метастатическое поражение лимфоузлов средостения, легких. Фиброаденома левой м/ж. ХНН тяжелой степени. Криз», пересмотр стеклопрепаратов 13.10.05г №28309-17 заключение: Нейроэндокринная карцинома, проведено 2 курса паллиативной химиотерапии по схеме: Цисплатин 125мг, Доксорубин 70мг, Циклофосфан 800мг, Винкристин 4мг. После химиотерапии развилась острая надпочечниковая недостаточность, переведена из онкодиспансера в отделение эндокринологии для коррекции терапии после Аддисонического криза. За период госпитализации неоднократно отмечался судорожный синдром с потерей сознания, длительное время сохранялся повышенный тонус мышц, «рука акушера», симптом Хвостека.

В динамике за 2006 год лабораторно: АКТГ -7,6 - 16,0 мг/мл, кортизол 22,4- 712 нмоль/л, калий 4,03ммоль/л, натрий 136,8ммоль/л. 23.05.2007г. На серии томограмм отмечается резкое расширение тени средостения за счет объемного образования (много узловое), неомогенной структуры, расположенного в переднем верхнем средостении, кпереди от дуги аорты, размерами 169*90мм, плотностью 20Н-34Н, вокруг множественные округлой формы образования. Корни уплотнены, мало структурны. Просвет крупных бронхов не изменен, калибр сегментарных бронхов расширен, стенки утолщены. Лимфатические узлы увеличены в виде конгломератов. Плевральные полости справа свободны, слева наличие жидкости. Купол диафрагмы справа ровный, четкий, слева не дифференцируется. Стенки перикарда утолщены, в полости наличие большого количества жидкости. Границы полостей сердца в пределах нормы. Обращает внимание наличие округлой формы образования в проекции правой молочной железы, неомогенной структуры, размерами 40*26мм, плотностью 28Н-36Н. Заключение: КТ-картина рецидива объемного образования (параганглиомы) переднего средостения с метастазами. Эксудативный перикардит, эксудативный плеврит слева. КТ брюшной полости: КТ – картина умеренной гепатомегалии, гепатоза, признаки холецистита, хронического панкреатита, единичных конкрементов левой почки.

За 2005 - 2007 г.г. несмотря на проводимую заместительную гормонотерапию (кортинефф 400мг, преднизолон 10мг), у пациентки нарастали признаки хронической надпочечниковой недостаточности (кортизол 94,5 нмоль/л, АКТГ 7,8 мг/мл, калий 3,93, натрий 144,7, хлориды 102,5) и полиорганной недостаточности. В связи с наличием прогрессивно развивающегося АКТГ эктопированного синдрома неоднократно проводились курсы терапии с использованием аналогов сандостатина – октреотид 10мг, соматулин 1,0мл (30мг), однако лечение было неэффективным.

Представленный клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома у пациентки со злокачественным атипичным карциноидом тимуса демонстрирует сложности диагностики данной патологии, которые заключаются не столько в постановке диагноза АКТГ-эктопированного синдрома, сколько в поиске локализации первичного очага эктопической секреции АКТГ. Несмотря на тщательность наблюдения, многочисленные дорогостоящие обследования первичный патологический процесс был диагностирован через 4 года после проявления первых признаков заболевания. Это связано с тем, что малые размеры и часто отсутствие или неспецифичность клинической картины со стороны очага локализации редко позволяют выявить НЭО на ранних стадиях.

К сожалению, современные методы топической диагностики также часто не обладают достаточной чувствительностью. В настоящее время активно применяется скинтиграфия меченым ^{111}In -октреотидом (Октреоскан), которая считается наиболее чувствительным и специфичным методом для диагностики НЭО [4, 5]. Принцип скинтиграфии основан на том, что нейроэндокринные опухоли экспрессируют на поверхности своих клеток большое количество рецепторов к соматостатину 2 типа. Октреотид, являющийся агонистом 2 и 5 подтипа рецепторов к соматостатину, связывается с этими рецепторами, а радиоактивная метка позволяет при скинтиграфии «видеть» эти образования.

Лечение АКТГ-эктопированного синдрома, в большинстве случаев хирургическое: радикальное удаление первичной опухоли является наиболее эффективным методом лечения [5]. Однако, учитывая тенденцию к раннему метастазированию образований при наличии первичного очага малых размеров (около 1 см), своевременное и радикальное удаление опухоли не всегда удается провести. В подобных случаях методом выбора является применение аналога препаратов длительно действующего природного соматостатина – октреотида (сандостатина ЛАР), действие которого опосредовано в основном через активацию соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов. Эффективно, но менее доступно для широкого и длительного применения, также назначение терапевтических доз ^{111}In -октреотида. Рецепторы соматостатина представлены как в первичных опухолях, так и в их метастазах [4, 5], именно наличие этих рецепторов обуславливает положительный эффект терапии, которая может не только подавить патологическую гормональную секрецию и снизить вероятность метастазирования, но и вызвать регресс опухоли. Однако, в случае нашей пациентки, такая терапия оказалась неэффективной.

Другими изучающимися подходами к лечению являются применение химиотерапевтических препаратов, таких как интерферон, ингибиторы mTOR-киназы (эверолимус); ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб), алки-

лирующих средств (темозоломид), при этом выбор тактики лечения осуществляется в зависимости от степени дифференцировки опухоли и Ki-67 [5, 6].

Таким образом, несмотря на существование современных методов диагностики АКТГ - эктопированного синдрома, постановка правильного диагноза и установление локализации опухоли занимает длительное время, в течение которого может происходить распространение опухоли и развитие выраженных метаболических нарушений, что снижает вероятность выздоровления пациентов. В представленном клиническом случае хирургическое лечение и использование аналогов соматостатина при АКТГ - эктопированном синдроме позволило полностью купировать отрицательные эффекты СК, продлить выживаемость, однако в связи с поздней постановкой основного заболевания (злокачественной опухоли тимуса) произошло распространение процесса и метастазирование, что определило неблагоприятный исход.

Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей являются сложной проблемой, с которой приходится сталкиваться эндокринологам, хирургам, онкологам, однако возможности современной медицины приводят в ряде случаев к длительной ремиссии.

3.6. Клинический случай синдрома Нельсона.

Синдром Нельсона — заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью, гиперпигментацией кожных покровов, слизистых оболочек и наличием опухоли гипофиза. Заболевание возникает после удаления надпочечников при болезни Иценко—Кушинга. Заболевание названо по имени ученого Нельсона, который впервые в 1958 г. совместно с сотрудниками описал больную, у которой через 3 года после двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Иценко—Кушинга развилась большая хромофобная аденома гипофиза. После удаления надпочечников выключение из патогенетической цепи функции коры надпочечников создает условия для более глубоких нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе (суточного ритма секреции гормонов и механизма обратной связи), в результате чего при синдроме Нельсона уровень адренокортикотропного гормона всегда выше, чем у больных болезнью Иценко—Кушинга, и носит монотонный характер в течение суток, введение больших доз дексаметазона не приводит к нормализации уровня адренокортикотропного гормона. Развитие синдрома возникает лишь у части больных, подвергнутых двусторонней тотальной адреналэктомии. После двусторонней тотальной адреналэктомии прогрессивное увеличение секреции адренокортикотропного гормона свидетельствует о гиперпластическом процессе в гипофизе и о формировании микро- и макро-кортикотропином (или кортикомеланотропином).

В связи с большой редкостью этого заболевания представляется интересным клинический случай синдрома Нельсона:

Пациентке Т., 1957 года рождения, в 1989г по поводу болезни Иценко-Кушинга, двустороннего аденоматоза надпочечников проведено хирургическое лечение – двусторонняя адреналэктомия. В 2011 году на фоне послеоперационной надпочечниковой недостаточности развилась выраженная гиперпигментация тела, при обследовании выявлено прогрессирующее увеличение гипофиза, объемное образование (глюкокортикостерома) забрюшинного пространства справа, размером 4,7*4,1*3,9см, плотностью +37,2 ед.Н. В обследовании МРТ головного мозга: Гипофиз увеличен в размерах до 1,7*1,0*2,1см за счет образования, имеющего форму «восьмерки», с четкими, ровными контурами, выполняющее турецкое седло, с эндо-, инфра-, супра-, параселлярным (преимущественно в левую сторону) ростом, размерами однородной структуры, изогипоинтенсивного на T1-, изоинтенсивного на T2-изображениях с мелкими гиперинтенсивными включениями. Хиазма зрительных нервов дифференцируется, смещена вверх и вперед. Ножка гипофиза дифференцируется, оттеснена вправо и вверх. Заключение: признаки аденомы гипофиза с эндо-, инфра-, супра-, параселлярным ростом. В связи с ростом аденомы гипофиза и нарастанием уровня АКТГ 303,6 пг/мл, пациентке был назначен агонист дофамина - бромкриптин 2,5мг 6 таблеток вместе с заместительной гормонотерапией - преднизолон 10мг, кортинейф 100мг.

При обследовании за 2015 год: АКТГ 377,39 пг/мл, кортизол 9,0 нмоль/л (171-536), кальций 1,39 ммоль/л. 25-ОН витамин D-6,5 нг/мл., Метанефрины общие мочи: 335 мкг/сут, метанефрины свободные мочи: 127 (1,6-192) мкг/сут, норметанефрины общие мочи 403 мкг/сут, норметанефрины свободные мочи 194,0 (7-158) мкг/сут. Денситометрия от 24.06.2015г.: Наблюдается снижение минеральной плотности в проксимальных отделах бедренных костей до уровня -2,6SD по T-критерию, что соответствует остеопорозу

В динамике МРТ головного мозга от 10.07.2015г.: В полости турецкого седла определяется опухолевое образование с эндо-, супра-, инфра- и латероселлярным ростом, округлой формы, размерами около: ширина – 21,8 мм, высота – 17,4 мм, передне-задний размер – 11,4 мм. Вышеописанное образование неоднородной структуры, за счет наличие очагов пониженной плотности. Зрительный тракт прослеживается, хиазма несколько приподнята. Ножка гипофиза оттеснена вверх и вправо. При динамическом контрастном исследовании объемное образование в полости турецкого седла интенсивно и неоднородно накапливает парамагнитное вещество. Заключение: Аденома гипофиза.

КТ абдоминального сегмента от 22.06.2015г.: Надпочечники не визуализируются (в 1989 году двухсторонняя адреналэктомия), в проекции

надпочечников определяются высокоплотные участки, обусловленные послеоперационными швами. Справа в забрюшинном пространстве определяется неправильно-округлой формы образование с четкими ровными контурами, размером около 6,2*5,2*4,0см, плотностью в пределах +44 ед.Н. Заключение: КТ-признаки объемного образования забрюшинного пространства справа, хронического панкреатита, хронического пиелонефрита.

Офтальмологический статус пациентки при осмотре офтальмологом в 2013 и 2015 г.г. остается стабильно неизменным.

Опухолевидное образование в гипофизе не имеет тенденции к увеличению в динамике, не вызывает компрессии рядом находящихся анатомических образований. Образование в забрюшинной клетчатке справа с тенденцией к увеличению в динамике, имеет высокую нативную плотность на КТ, что косвенно свидетельствует о его высоком злокачественном потенциале с одной стороны, а также требует исключения феохромоцитомы с другой стороны. У пациентки имеет место некомпенсированная надпочечниковая недостаточность. Она получает неадекватную заместительную терапию. Как следствие этого развилась так называемая feedback аденома гипофиза.

Пациентке планируется проведение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ КТ) с 18-дезоксифторглюкозой с определением коэффициента накопления (SUV), расположенном в забрюшинной клетчатке образовании (для определения его метаболической активности и объективной оценки злокачественного потенциала образования).

Данный случай демонстрирует, что хирургическое удаление надпочечников, не может является средством выбора терапии БИК, так не удаляет основной патологический процесс – гипофизарную кортикотропиному.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью оценки эффективности диагностических и лечебных мероприятий и разработки рекомендаций по своевременной диагностике СК было обследовано 61 больных с ЭГ и ФГ. Контрольную группу составили пациенты без клинических признаков гиперкортицизма ($n = 11$). Средний возраст обследуемых составил $34,8 \pm 12,9$, из них 19 (31,2%) мужчин и 42 женщины (68,8%). Пациенты, с зарегистрированной БИК среди всех форм ЭГ составили 81,1%, с ГКС -16,2 %, АКТГ эктопический синдром выявлен в 2,7% случаев. Средний возраст обследуемых составил $34,8 \pm 12,9$, из них 19 (31,2%) мужчин и 42 женщины (68,8%).

В результате выявлено, что в группе больных с БИК – в 53,3% случаев диагноз не был подтвержден на основании существующих протоколов диагностики. Из 14 больных (46,7%) с верифицированным диагнозом БИК лечение с учетом современных протоколов проведено лишь у 6 пациентов, из них: трансфеноидальная аденомэктомия у 4 больных (29%), сочетание трансфеноидальной аденомэктомии и радиоабляции («гамма нож») у 1 пациента (7%), только радиоабляция у 1 пациента (7%). Среди оставшихся 8 пациентов с подтвержденным БИК 7 (50%) получают терапию карбеголоином и кетоконазолом, 1 пациенту (7%) проведена адреналэктомия.

При исследовании эффективности методов диагностики СК выявлено, что определение содержания уровня кортизола в слюне в ночное время наиболее достоверно подтверждает наличие ЭГ. Уровень кортизола в слюне у пациентов с ЭГ (всего - 6 человек) составил $10,6 \pm 0,24$ нмоль/л по сравнению с пациентами с ФГ (10 человек) $3,20 \pm 0,69$ нмоль/л ($p < 0,05$), в то время как показатели уровня кортизола в крови не имели достоверного отличия в этих группах.

В результате исследования предложен наиболее эффективный вариант протокола диагностики СК при первичном обследовании пациента на амбулаторном этапе на основании протокола Endocrine Society clinical practice guideline, 2008. В клинической практике Казахстана впервые внедрен метод определения кортизола в слюне для диагностики и мониторинга эффективности терапии у больных с СК. Предложены схемы оптимального выбора лечения для больных с БИК, как наиболее распространенного и сложного в тактике ведения варианта ЭГ.

ВЫВОДЫ:

1. Существующие в клинической практике методы диагностики СК приводят как к гипердиагностике эндогенного гиперкортицизма у пациентов с функциональными формами, так и к необоснованной задержке верификации диагноза.
2. В структуре верифицированных форм ЭГ преобладает БИК - 81,1 %, первичная опухоль надпочечников (ГКС) составляет 16,2 %, АКТГ-эктопический синдром 2,7%.
3. В клинической практике Казахстана впервые внедрен метод определения кортизола в слюне для диагностики и мониторинга эффективности терапии у больных с СК с достоверностью ($p < 0.05$).
4. В результате исследования предложен наиболее эффективный вариант протокола диагностики СК при первичном обследовании пациента на амбулаторно этапе на основании протокола (Endocrine Society clinical practice guideline 2008).
5. Наиболее эффективными методами лечения эндогенного гиперкортицизма: БИК является хирургический в сочетании с высокочастотной абляцией очага («гамма нож»), глюкокортикостерома – хирургия надпочечника, АКТГ - эктопированного синдрома – сочетание хирургии и аналогов соматостатина..

Практические рекомендации

1. На основании полученных данных предложен диагностический алгоритм (Endocrine Society clinical practice guideline 2008) для ранней диагностики синдрома эндогенного гиперкортицизма в клинической практике эндокринолога, врача общей практики, терапевта.
2. Кортизол слюны рекомендуется в качестве первого исследования для скрининга эндогенного гиперкортицизма на амбулаторном этапе диагностики.
3. Наиболее эффективными методами лечения эндогенного гиперкортицизма: БИК является хирургический в сочетании с высокочастотной абляцией очага («гамма нож»), глюкокортикостерома – хирургия надпочечника, терапия АКТГ эктопированного синдрома – сочетание хирургии и аналогов соматостатина.

Список использованной литературы.

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Болезнь Иценко—Кушинга. М: 2011; 342.
2. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's Syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605—1617.
3. Pivonello R., De Martino M.C., De Leo M., Tauchmanova L., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. Cushing's syndrome: Aftermath of the cure. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2007; 51: 1381—1391.
4. Steffensen C., Bak A.M., Rubeck K.Z., Jorgensen J.O.L. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92: Suppl 1: 1—5.
5. Boscaro M., Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome// *J. Clin. Endocrinol.Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 3121–3131.
6. Bochicchio G. Transsphenoidal surgery in Cushing's disease// *J. Clin. Endocrin. AndMetab/* –1995.Yol 8,,№11–P.3114–3120.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М: Литтерра 2006; 488—510.
8. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко—Кушинга. Метод пособ для врачей. М 2000.
9. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. Метод пособ для врачей. М 2003; 3—16.
10. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society ClinPract Guideline *J ClinEndocrinol&Metabol* 2008; 93: 5: 1526—1540.
11. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 6: 434—444.
12. Raff H., Findling J.W. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome.*Ann Intern Med* 2003; 138; 12: 980—991.
13. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma cortisol levels. *J ClinEndocrinolMetab* 1971;32:266-84.
14. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J ClinEndocrinolMetab* 1988;66:343-8.
15. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1995;43:545-50.
16. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J ClinEndocrinolMetab* 1998;83:1163-7.
17. Giraldi FP, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome. Assessment in a large series. *J ClinEndocrinolMetab* 2007;[Epub ahead of print]

18. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153:803-9.
19. Putignano P, Toja P, Dubini A, PecoriGiraldi F, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 2003; 88:4153-7.
20. Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J ClinEndocrinolMetab* 1999;84:878-82.
21. Poll E.M., Kreitsschmann-Andermahr I., Langejuergen Y., Stanzel S., Gilsbach J.M., Gressner A., Yagmur E. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *ClinChimActa* 2007; 382:15—19.
22. *J ClinЭндокринологияMetab* 2006; 91: 3746-53.
23. Chen Y.M., Cintron N.M., Whitson P.A. Long-term storage of salivary cortisol samples at room temperature. *ClinChem* 1992; 38:304.
24. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J., Raff H., Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *ClinEndocrinol (Oxford)* 2005; 63:642—649.
25. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J ClinEndocrinolMetab* 2004;89:3345-51.
26. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1990;133:279-89.
27. Liu H, Bravata DM, Cabaccan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *ClinEndocrinol* 2005;63:642-9.
28. Vilar L, Coelho CE. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, et al. (eds). *Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. pp. 397-417.
29. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
30. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J ClinEndocrinolMetab* 2000; 85: 1440—1148.
31. Terzolo M. et al. Subclinical Cushing's Syndrome. *Pituitary* 2004; 7: 4: 217—223.
32. Reincke M. et al. Subclinical Cushing's syndrome. *EndocrinolMetabClin North Am* 2000; 29: 1: 43—56.
33. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.:

Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. Ж. Проблемы эндокринологии, 2012, том 58, стр. 35-41

34. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва 2013, 293 стр.

35—37 [54-57]. 54. Aniszewski JP, Young MF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion.// World J. Surgery. – 2001. - Vol. 25. - pp. 934-940

55. Wajchenberg BL, Liberman B, Giannella Neto D, Morozimato MY, Semer M, Bracco LO, Saligado LR, Knoepfelmacher M, Borges MH, Pinto AC, Kater CE, Lengyel AM. Growth hormone axis in Cushing's syndrome. // Horm Res. – 1996. – Vol. 45. – pp. 99-107

56. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Welsey RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health.// J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. - Vol. 90. - pp. 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.// J. Neurosurg Focus. – 2007. - Vol. 23. - pp. 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. - Vol.51. - pp. 1329-1338

[35] 59. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, Zervas NT, Swearingen B, Sleeper M, Klibanski A. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 1998. - Vol. 83. - pp. 1619-1623

36 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. - Vol.19. - pp. 647-672

37 Finding JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome.// J. Endocrinol Metabolism Clin North Am. - 2005. - Vol. 38. - pp. 385-402

Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population.// Annual Internal Medicine. - 1994. - Vol. 120. - pp. 817-820

38. Coulon G, Fellman D, Arbez-Gindre F, Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study.// J. Sem Нор. – 1983. - Vol. 59. - pp. 2747-2750

39. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма.// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2009, Том. 55, стр. 35-40

40. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review.// *J. Cancer.* – 2004. - Vol. 101. - pp. 613-619
41. Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, Nieman LK. Jugular venous sampling: An alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing syndrome.// *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 2004. - Vol. 89. - pp. 3795-3800
42. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up.// *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. - Vol. 91. - pp. 371-377
43. Oldfield EH, Girton ME, Doppman JL. Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling.// *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 1985. - Vol. 61. - pp. 644-647
44. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling.// *New England J. Medicine.* – 1985. - Vol. 312.- pp. 100-103
45. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение)// *Ж. Проблемы эндокринологии*, 2009, Том 55, стр.11-16.
46. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*, 2014 published online
47. Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T, et.al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve. *Neurosurgery.*, 2010, 67, 1205-1212
48. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J. Clin Endocrinol. Metab.*, 2013, 98, 1205-1212
49. Boscaro M, Barzon F, Fallo F. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2001, 357, 783-791
50. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB 1988 Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 109:487-493
51. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. *Журнал Нейрохирургия*, 2014 т. 2, стр. 49-53
52. Benvensite RJ, King WA, Walsh J, et.al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J. Neurosurg*, 2005, 102, 1004-1012

53. 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
54. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:549–559
55. Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg* 2003, 98:967–973
56. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:7–13
57. Estrada J, Garcia-Uria J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, Salto L, Barcelo B The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:5695–5699
58. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB 2004 Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:6348–6357
59. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, Schutte PJ, Biermasz NR, Smit JW, Roelfsema F, Romijn JA 2003 Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5858–5864
60. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF 2002 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
61. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA 2002 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
62. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, et.al., Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 1996, 81, 2647-2652
63. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G.: 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):707-16
64. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev*, 2003, 24, 28-47

65. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Dipl-Biol, Mills D, Salgado LR, Biller BMK A 12-month phase 3 study of Pasireotide in Cushing's disease. *NEJM*, 2012, Vol. 366, pp. 914-924
66. Pivonello R, Arnaldi G, Scaroni C, Glordano C, Cannavo S, Cozzolino A, Trementino L, Zillo M, Guarnotta V, Albani A, Boscaro M, Colao A. 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,
67. Feder JM, Bourdeau I, Vallette S, Beauregard H, Ste-Marie L, Lacroix A.: Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III trial. *Pituitary*, 2013 Nov, epub. ached of print.
68. Henry RR, Mudaliar S, Hermosillo Reséndiz K, Ligueros-Saylan M, Chenji S, Golor G. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. *Endocr Abstr*, 2011;26:P26
- 69.. Reznik AY, J. Bertherat b, F. Borson-Chazot c,d, T. Brue e, P. Chanson f, C. Cortet-Rudelli B. Delemer h, A. Tabarin i, S. Bisot-Locard j, B. Vergès Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: Experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes & Metabolism* 39 (2013) 34–41
70. Colao A, Block CD, Cztambide MS, Kumar S, Scufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary*, 2013 epub eched of print
71. 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
72. 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
73. 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. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94, 223-230
74. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's Syndrome. *JCEM*, 2012, 97, 2039-2049
75. Gadelha MR, Neto LV.: Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clinical Endocrinology*, 2014, 80, 1-12
76. 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.
77. Kumar S, Burke K, Nalder C, et al: Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74:53-59.

78. Ding D, Starke R, Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* (2014) 117:445–457.
79. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML (2007) Gamma Knife surgery for Cushing’s disease. *J Neurosurg* 106(6):980–987
80. Марова Е.И, Манченко О.В, Воронцов А.В, Гончарова Н.П, Колесникова Г.С. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. *Проблемы эндокринологии*, 2008, №3, стр. 21-27
83. Leenstra J, Shota T, Kline R, Factors associated with endocrine deficit after SRS of pituitary adenomas. *J. Neurosurgery* 2010; 1:27-30.
84. 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.
85. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, et al: Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178:173-186.
86. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, et al: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. A review of the literature. *J Neurooncol* 2004; 69:257-272.
87. Rowe J, Grainger A, Walton L, Silicocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk for malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2007; 60:60-66.
88. Ritzel K, Beuschlein F, Mickish A, Osswals A, Schneider HJ, Schoopohl J, Reincke M. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing’s syndrome: a systematic review. *JCEM*, 2013, 98, 3939- 38948