

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

Л.И. Данилова

**СИНДРОМ КУШИНГА ИЛИ СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

(Диагноз, дифференциальный диагноз, лечение)

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 616.432-006.55-008.61:577.175.325-07-079-08(075.9)

ББК 54.15я73

Д 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 3 от 23.04.2019

Автор:

Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, доктор
медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Шанько Ю.Г., заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский
Научно-практический центр Неврологии и нейрохирургии», доктор
медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси

Совет государственного научного учреждения «Институт физиологии
Национальной академии наук Беларуси»

Данилова Л.И.

Д 18

Синдром Кушинга или синдром гиперкортизолизма в клинической
практике (Диагноз, дифференциальный диагноз, лечение): учеб.-
метод. пособие /Л. И. Данилова. – Минск: БелМАПО, 2019. – 27 с.

ISBN 978-985-584-345-1

В учебно-методическом пособии изложены современные подходы к
диагностическим и лечебным алгоритмам при синдроме гиперкортизолизма различного
генеза.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих
содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям
"Эндокринология" (дисциплина "Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы,
надпочечников, половых желез"), "Общая врачебная практика" (дисциплина "Внутренние
болезни"), «Терапия» (дисциплина "Дифференциальная диагностика эндокринных
заболеваний"), а также повышения квалификации (врачей-эндокринологов, врачей-
терапевтов, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей-акушеров-гинекологов,
врачей-хирургов).

УДК 616.432-006.55-008.61:577.175.325-07-079-08(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-584-345-1

© Данилова Л.И., 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
СИНДРОМ КУШИНГА ИЛИ СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ	7
Определение	7
Коды по МКБ-10	7
Классификация гиперкортизолизма.....	7
КЛИНИКА ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА.....	8
ДИАГНОСТИКА	10
Диагностические критерии	10
Дифференциальная диагностика	14
Формулировка диагноза с примерами	15
ЛЕЧЕНИЕ	16
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	22
ПРИЛОЖЕНИЕ	24

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с клиническими проявлениями гиперкортизолизма встречаются в практике любого врача не только терапевтической, но и хирургической специальности, вызывая порой затруднения в выборе адекватного диагностического и лечебного алгоритма.

Болезнь или синдром Кушинга включает в себя большую группу признаков и симптомов, которые являются результатом длительного воздействия на ткани избытка глюкокортикоидов.

Наиболее частая причина – экзогенная или ятрогенная, когда развитие симптоматики связано с длительным приемом препаратов кортикостероидов. Эндогенный Кушинг – достаточно сложное для диагностики и лечения заболевание. Эпидемиологические расчеты свидетельствуют о 2,3 миллионах в год новых случаев эндогенного Кушинга. Имеет место рост численности лиц с гиперкортизолизмом в общей популяции, что определяет внимание интернистов к пациентам с приобретенными нарушениями менструальной функции, артериальной гипертензией, ожирением, остеопорозом и диспластичным телосложением.

Несмотря на длительную историю изучения клинических проявлений избытка глюкокортикоидов на организм человека и традиционное описание болезни Кушинга, за последнее десятилетие изменились подходы к употреблению ряда терминов, были внесены изменения в диагностические подходы, расширился спектр лекарственных средств и лечебных технологий. Сложности в верификации диагноза по-прежнему имеют место, что определяет внесение изменений и дополнений в международные рекомендации по диагностике и лечению синдрома или болезни Кушинга.

Принятое ранее в русскоязычной литературе деление на болезнь Иценко-Кушинга, когда речь шла об аденоме гипофиза, и синдром Иценко-Кушинга - в случае исходно периферического генеза заболевания – признается не всеми. В

современной международной медицинской литературе и международных руководствах по диагностике и ведению пациентов с симптоматикой гиперкортицизма используют термин «синдром Кушинга» /Cushing's syndrome, реже – «Болезнь Кушинга»/ Cushing's Disease, вне привязки к центральному или периферическому варианту заболевания, но чаще применяют термины АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый гиперкортицизм. Термин гиперкортицизм вне привязки к центральному или периферическому варианту заболевания заменил термин «гиперкортицизм».

В мировой медицинской литературе, к сожалению, практически не упоминается имя известного советского невролога Николая Михайловича Иценко (1889—1954), родившегося в Российской империи и обучавшегося в Санкт-Петербурге, внесшего несомненный вклад в совершенствование наших знаний о гипоталамо-гипофизарных заболеваниях и описавшего клинические симптомы этих нарушений в 1924 г., работая в Ростове-на-Дону на кафедре нервных болезней Донского университета.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ –	адренокортикотропный гормон
ГР/GH	гормон роста
ДГЭАС/ DHEAS	дигидроэпиандростерон
ИПФР-1/IGF-1	инсулиноподобный фактор роста
ИМТ	индекс массы тела
СД	сахарный диабет
КРГ/CRH	кортикотропин-рилизинг гормон
ОТ	окружность талии
Хс	холестерол
Хс ЛПВП	холестерол липопротеинов высокой плотности
Хс ЛПНП	холестерол липопротеинов низкой плотности
Тг	триглицеролы
HU	Хаунсфилд единицы /Hounsfield units
HbA1c	гликированный гемоглобин
ESE	Европейское общество эндокринологов
BMD	минеральная плотность костной ткани
ТТ	общий тестостерон

СИНДРОМ КУШИНГА ИЛИ СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИИ

Гиперкортизолизм – клинико-лабораторный симптомокомплекс, обусловленный биологическим действием в организме избытка кортизола, образующегося в результате адrenaловой гиперстимуляции адrenaлoкoртикoтpoпным гормоном (АКТГ) гипофизарного или эктопического происхождения, или в результате его автономной продукции адrenaловой oпуxoлью или oпуxoлью иной локализации.

Коды согласно МКБ-10

E24.0 Болезнь Кушинга гипофизарного происхождения. Гиперсекреция АКТГ гипофизом. Гиперадrenaлoкoртицизм гипофизарного происхождения.

E24.1 Синдром Нельсона;

E24.2 Медикаментозный синдром Кушинга;

E24.3 Эктопический АКТГ –синдром;

E24.4 Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;

E24.8 Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом;

E24.9 Синдром Иценко-Кушинга неуточнённый;

Классификация гиперкортизолизма АКТГ зависимые и АКТГ-независимые формы

Выделяют АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые формы гиперкортизолизма.

АКТГ-зависимые формы гиперкортизолизма:

- болезнь Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза или гиперплазией кортикотрофов аденогипофиза;
- АКТГ-эктопический синдром (нейроэндокринные опухоли, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и/или АКТГ).

Для АКТГ-эктопических форм описывают бронхиальный карциноид (25%), панкреатический карциноид (16%), тимический карциноид (5%), мелкоклеточный рак легких (11%), окультные АКТГ-секретирующие опухоли (5%), неуточнённый эктопический Кушинг (7%).

АКТГ-независимые формы гиперкортизолизма:

- синдром Кушинга, вызванный опухолью коры надпочечника (кортикостеромой или кортикобластомой);

- синдром Кушинга, обусловленный микроузелковой гиперплазией коры надпочечников;

- синдром Кушинга, обусловленный макроузелковой гиперплазией первично-надпочечникового генеза.

АКТГ - независимый синдром Кушинга составляет 10-20% от всех случаев гиперкортизолизма (автономный), при этом до 40-50% - это аденома надпочечников и 35-45% – карцинома надпочечников. Крайне редко диагностируют синдром Mc Cune-Albright с симптоматикой гиперкортизолизма и GIP-food-индуцированный гиперкортизолизм (стимуляция гиперпродукции гастроинтестинального пептида приемом пищи). Еще реже верифицируют первичную пигментную нодулярную адреналовую гиперплазию с синдромом Кушинга.

У взрослых до 85-95% составляют центральные – АКТГ-зависимые формы синдрома Кушинга – в первую очередь, гипофизарные.

У детей младших возрастных групп ранее – чаще регистрируют периферические формы синдрома Кушинга, обусловленные злокачественными образованиями адреналового происхождения. Тем не менее, каждый случай гиперкортизолизма требует тщательной дифференциальной диагностики. В последние десятилетия АКТГ-зависимый Кушинг, обусловленный кортикотропиномой гипофиза, диагностируется у детей все чаще.

Синдром Нельсона – прогрессирование опухоли гипофиза (кортикотропиномы) после двусторонней адреналэктомии, характеризующееся нарастанием гиперпродукции АКТГ и компрессии неврологических структур.

КЛИНИКА ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА

Выделяют клинические проявления гиперкортизолизма невысокой и высокой специфичности.

К первой группе относят такие признаки, как плеторическое лицо, проксимальная миопатия или слабость проксимальных мышечных групп, стрии - особенно багровые шириной более 1 см; легкое появление синяков на коже, диспластичность телосложения (сглаженность ягодиц, тонкие верхние и нижние конечности, «лягушачий» живот); у детей – набор веса и остановка роста.

Ко второй группе клинических проявлений относят депрессию, слабость, увеличение веса, боли в спине, изменения аппетита, снижение концентрации внимания, снижение либидо, нарушение памяти (в первую очередь, кратковременной), бессонницу, раздражительность, нарушения менструальной

функции, у детей – замедление роста. Здесь же выделяют такие признаки, как дорсоцервикальное отложение жира (буфалоподобный горб или «климактерический горбик»); круглое лицо (лунообразное лицо), ожирение, отложение жира в надключичных ямках; истончение кожи, плохое заживление ран кожи, периферические отеки, акне, гирсутизм или женское облысение (появление залысин у пациенток женского пола). У детей выделяют аномальную вирилизацию гениталий, низкий рост, ложное преждевременное половое развитие (пубархе) или задержка пубархе.

К клиническим состояниям, которые могут наблюдаться и при другой патологии, но, как правило, имеют место при синдроме Кушинга относят – артериальную гипертензию, дополнительные очаги в надпочечниках (incidental adrenal mass), остеопороз позвоночника, специфический тип сахарного диабета.

В международном руководстве обращается внимание на состояния, ассоциированные с гиперкортизолемией в отсутствие синдрома Кушинга. При этом подчеркивается, что это вовсе не исключает развития истинного синдрома Кушинга при рассматриваемой клинической симптоматике и состояниях, особенно таких как беременность, депрессия или другие психические расстройства, алкогольная зависимость, резистентность к глюкокортикоидам, морбидное ожирение, плохо контролируемый сахарный диабет.

В международном руководстве делается акцент, что маловероятно развитие клинических признаков синдрома Кушинга при физическом стрессе (госпитализация, хирургическое вмешательство, боль), нервной анорексии /anorexia nervosa, недостаточном питании, интенсивных хронических упражнениях, гипоталамической аменорее, повышении концентрации сывороточного, но не «мочевого» кортизола (уровня экскреции свободного кортизола).

*В руководстве международного эндокринологического общества отмечено, что оно выступает **против использования следующих тестов для верификации синдрома Кушинга (раздел 3.5):** - периодического определения сывороточного кортизола или плазменного АКТГ; инсулинтолерантного теста; теста с лоперамидом; теста с 8 мг дексаметазона для дифференциальной диагностики питуитарного и адrenaлового синдрома Кушинга.*

На первом этапе диагностики - тщательно собранный анамнез заболевания, включая лекарственный анамнез – важное условие диагностического успеха. Появление широких стрий багрового цвета, нарушений ранее нормальной менструальной функции, диспластичности телосложения должно насторожить любого специалиста.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии

Клинические критерии: плеторическое лицо, проксимальная миопатия или слабость проксимальных мышечных групп; стрии - особенно багровые шириной более 1 см; диспластичность телосложения (сглаженность ягодиц, тонкие верхние и нижние конечности, «лягушачий» живот); нарушений ранее нормальной менструальной функции.

Диагностические критерии, позволяющие заподозрить синдром Кушинга – клинические проявления + концентрация свободного кортизола в суточной моче выше верхней границы нормы для используемого набора, уровень кортизола в сыворотке крови более 50 нмоль/л (1,8 мкг/100 мл) после короткого супрессивного теста с 1 мг дексаметазона и уровень кортизола в слюне в поздние ночные часы (между 23 и 24 часами) более 4 нмоль/л (145 нг/100 мл).

У индивидуумов с нормальными результатами тестов 1-ого этапа, и высокой вероятностью гиперкортизолизма, в том числе - в сочетании с инсиденталомой либо при подозрении на циклическую форму синдрома Кушинга рекомендуется дальнейшее обследование эндокринологом.

При наличии нормальных результатов тестов и низкой вероятности синдрома Кушинга рекомендуется повторное обследование через 6 месяцев, если симптоматика прогрессирует. При наличии хотя бы одного положительного теста (включая ложноположительные) и при подозрении на клинику гиперкортизолизма рекомендуют дообследование под наблюдением эндокринолога для подтверждения или исключения диагноза.

Тест определения содержания свободного кортизола в суточной моче (UFC). Считается информативным, если величины UFC в 4 раза превышают нормальные значения 24 часового UFC (10-150 мкг/24ч).

На достоверность теста влияет, насколько аккуратно проведен сбор суточной мочи и определен ли креатинин мочи. Пациента предупреждают о недопустимости употребления избытка жидкости в течение всего периода сбора суточной мочи на свободный кортизол. Состояние почечных функций должно быть уточнено до старта теста, для избежания ложноотрицательных результатов. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с морбидным ожирением, депрессией, возбуждением, алкоголизмом, то есть с состояниями, для которых характерен псевдо-Кушинг (pseudo-Cushing's syndrome).

Тест определения содержания свободного кортизола в слюне поздней ночью. В случае использования данного теста рекомендуют проведение теста дважды (два вечера). Забор слюны в специальные пробирки осуществляют в период времени с 23.00 до 24.00 ч. Забор производится пассивным истеканием слюны в контейнер-пробирку либо помещением специального ватного тампона на 1-2 мин. в ротовую полость, совершением жевательных движений и помещением далее его в пробирку. Образцы стабильны в течение нескольких недель при хранении как при комнатной температуре, так и в холодильнике. Рекомендуют воздержаться от курения и употребления лакрица содержащих продуктов за день до теста.

Любой стресс влияет на информативность теста. Тест применяют для забора биоматериала в домашних спокойных условиях.

Тесты с дексаметазоном. У здоровых людей прием супрафизиологических количеств глюкокортикоидов приводит к супрессии АКГГ и секреции кортизола. При эндогенном синдроме Кушинга любого генеза отсутствует такая супрессия при приеме низких доз синтетического глюкокортикоида.

Короткий тест с 1 мг дексаметазона/DST. Ночной тест с дексаметазоном – простой скрининговый тест для выполнения в амбулаторных условиях. Доза дексаметазона в 1 мг дается между 23.00 -24.00 часами и уровень кортизолемии измеряется в интервале между 08.00-09.00 часами следующего утра. Более высокие дозы – 1,5-2,0 мг не повышают результативность короткого теста. Пороговые уровни кортизолемии после ночного теста с 1 мг дексаметазона варьируют в пределах 100-200 нмоль/л (3,6-7,2 µg/dl) в случае использования современных наборов. Отсекающие значения (cut off) для данного теста снижены до 50 нмоль/л (<1,8 µg/dl), чтобы повысить чувствительность теста до 95%.

Ложноположительные результаты короткого ночного теста с 1 мг дексаметазона имеют место у 50% женщин, принимающих контрацептивные препараты в связи с повышением уровня кортизолсвязывающего глобулина в крови.

Препараты, которые ускоряют метаболизм дексаметазона из-за индукции CYP 3A4: фенобарбитал, фенитоин (Phenytoin), карбамазепин (Carbamazepine), примидон (Primidone), рифампин (Rifampin), рифапентин (Rifampentin), пиоглитазон, этозуксимид (Ethosuximide).

Препараты, нарушающие метаболизм *дексаметазона* из-за ингибирования CYP 3A4: Aprepitant, Intraconazole, Ritonavir, Fluoxetine, Diltiazem, Cimetidine. Препараты, которые увеличивают концентрацию в крови кортизолсвязывающего глобулина (CBG), что может приводить к искажению результатов из-за ложной гиперкортизолемии: эстрогены, митотан. *Эстрогенсодержащие препараты должны быть исключены у пациентки за 6 недель до проведения диагностических тестов.*

Низкодозовый супрессионный 48-часовой тест с 2 мг дексаметазона в день (LSDST). Дексаметазон дается, начиная с 09.00 утра в дозе 0,5 мг в течение 48 часов через 6-часовые интервалы – 09.00- 15.00- 21.00- 03.00 ч.

Сывороточный кортизол измеряется до старта приема дексаметазона в 09.00 первого дня и через 6 часов после последнего приема в 03.00 ночи второго дня теста, т.е. в 09.00.

Допускаются варианты выполнения теста – прием дексаметазона в течение 48 часов с 6-часовыми интервалами, но начинать тест в 12 часов и определять кортизол в 08.00 утра, то есть через 2 часа после последней дозы дексаметазона. Значение cutoff для 40-часового теста с дексаметазоном - менее 50 нмоль/л (<1,8 µg/dl).

Если вес ребенка более 40 кг, то используется протокол как для взрослых. В случае, если вес ребенка менее 40 кг – рекомендуемая доза дексаметазона 30 µg/ кг в день, делится на несколько приемов.

Специфичность низкодозового супрессивного теста с дексаметазоном (LSDST) варьирует от 70% до 96%. Для повышения чувствительности 48-часового теста с дексаметазоном его модифицировали – дополнением введения внутривенно через 2 часа после завершения теста с 2 мг дексаметазона кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) в дозе 1 µg/кг веса. Уровень кортизолемии определяется через 15 минут после введения препарата CRH. Специфичность комбинированного низкодозового супрессивного теста с дексаметазоном и CRH /LSDST+ CRH варьирует от 60% до 98%.

Причинами ложноположительных и ложноотрицательных результатов могут быть различия в клиренсе дексаметазона, а также – в качестве исследований величины кортизолемии.

Тест с определением уровня кортизолемии на фоне сна в ночные часы (23.00-24.00). Данный тест обладает невысокой специфичностью и не рекомендован в качестве скринингового теста, но указывается в международном руководстве как рекомендуемый для пациентов с яркой

клиникой гиперкортизолизма, у которых ранее были получены нормальные значения свободного кортизола в суточной моче и отмечена супрессия при выполнении дексаметазонового теста. Результаты кортизолемии в полночь на фоне сна более 1,8 µg/dl (> 50 нмоль/л) или при пробуждении >7,5 µg/dl (>207 нмоль/л) повышают вероятность подтверждения синдрома Кушинга.

Данный тест рекомендован в случае отсутствия супрессии при выполнении дексаметазонового теста у пациента, получающего антиконвульсанты. Значения ночного кортизола менее 1,8 µg/dl (< 50 нмоль/л) позволяют исключить синдром Кушинга на момент проведения исследования.

Тест с определением уровня кортизолемии в ночные часы (23.00-24.00) после пробуждения. При значениях кортизолемии после пробуждения выше 7,5 мкг/дл (207 нмоль/л) чувствительность и специфичность теста – более 96% (98,99). При обследовании пациентов с ожирением специфичность теста падает до 83% (100). Для увеличения значений чувствительности и специфичности теста оценки кортизолемии в ночные часы после пробуждения можно поднять величины точки cut off до 8,3-12 мкг/дл. Этот тест не рекомендуется в качестве 1-ого теста.

В случае подтвержденного синдрома Кушинга – эндогенного гиперкортизолизма, приступают к дифференциальной диагностике центральных, эктопических и периферических форм гиперкортизолизма.

Второй этап диагностики включает определение АКТГ (два измерения с соблюдением условий забора биоматериала). При значениях менее 10 пг/мл выше вероятность АКТГ-независимого генеза синдрома Кушинга и далее выполняют СТ/MRI исследование надпочечников. Значения АКТГ 5-10 пг/мл определяют целесообразность теста с кортиколиберином (CRH-теста) для дифференциальной диагностики. Величины АКТГ более 10 пг/мл – проводят визуализацию гипофиза и селективный забор крови из центрального венозного синуса на фоне CRH-теста.

При отсутствии подтверждения гипофизарного источника АКТГ стимуляции, выполняют СТ/MRI исследование области шеи, грудного пространства, грудной клетки, брюшной полости. Дополняют исследование новыми технологиями визуализации – октреосканированием, позитронно-эмиссионной томографией, сочетанием PET-СТ. В случае отсутствия визуализации – наблюдение и повторные исследования.

Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга всегда сложна, дорогостояща и комплексна. Ни один тест, взятый отдельно, не может служить ни подтверждением, ни отрицанием диагноза. Качество и условия забора биоматериала, качество диагностических наборов и профессионализм на всех этапах, знание клиники заболевания – влияют на эффективность диагностического процесса.

Определение свободного кортизола в суточной моче и тест с 1 мг дексаметазона рассматривают как наиболее эффективные на 1-ом этапе верификации диагноза синдрома Кушинга. Без селективного забора крови из нижних каменистых синусов во время фармакологического теста с лекарственным средством рекомбинантного кортиколиберина (CRH) сложно разграничить гипофизарный и эктопический Кушинг, несмотря на то, что в случае последнего имеют место некоторые клинические особенности (чаще – мужской пол, клиника гиперкортизолизма тяжелая с проявлениями избытка минералокортикоидов – гипокалиемия, метаболический алкалоз, отеки, гипертензия за счет ингибирования 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа.

Визуализация подозрительных очагов в гипофизе без селективного забора крови из нижних каменистых синусов (на фоне фармакологического теста с кортиколиберином) может привести к необоснованному нейрохирургическому вмешательству.

При дифференциальной диагностике результаты лабораторных гормональных исследований важнее данных визуализации гипофиза, дающих заключение нормы в половине случаев центрального Кушинга, согласно мнению международных экспертов. Идентичная ситуация в отношении визуализации надпочечников – двусторонняя гиперплазия (диффузная или нодулярная) часто имеет место при АКТГ-зависимом синдроме Кушинга, включая его эктопические варианты.

При АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза, чаще – микроаденоме, возможен парадоксальный ответ АКТГ и кортизола в ходе теста с кортиколиберином (CRH/ кортикотропинрилизинг гормоном) – не возрастание выброса гормонов, а отсутствие их подъема, что объясняют истощением секреторного потенциала опухоли, постоянно продуцирующей избыток АКТГ.

Для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга выполняют селективный забор крови из нижнего каменистого синуса во всех случаях клиники гиперкортизолизма при отсутствии визуализации образования гипофиза.

Следует отметить, что ни один диагностический тест не имеет абсолютной специфичности и результативности в диагностике гиперкортизолизма и дифференциальной диагностике его различных форм. Именно совокупность тестов и клинический профессионализм позволяют верифицировать диагноз. Для верификации циклических форм синдрома Кушинга апробируются новые лабораторные тесты по определению кортизола в волосах. Забор биоматериала для исследований - волосы с головы, затем экстракция кортизола метанолом и далее иммуноферментное его определение].

Адреналовые инсиденталомы. Тест определения содержания свободного кортизола в суточной моче/UFC менее чувствительный, чем короткий тест с 1 мг дексаметазона /DST, - если речь идет о пациенте с инсиденталомой надпочечника. Диагностика супрессированных значений АКТГ или концентраций дегидроэпиандростерона сульфата помогает в постановке диагноза. Тем не менее, в международных рекомендациях отмечено, что данные показатели (АКТГ и ДГЭАС) не применяют на этапе скрининга, а являются дополнением к рекомендуемому диагностическому объему.

Тяжесть гиперкортизолизма определяет выраженность фенотипа заболевания, наличие осложнений (стероидная миокардиодистрофия, миопатический синдром, остеопения/остеопороз, асептические некрозы головок бедренных костей, компрессионные переломы) и ассоциированных заболеваний (специфический тип СД), косвенно отражающих гормональную активность кортикотропиномы при центральных формах заболевания, адреналовых опухолей - при периферических формах синдрома Кушинга.

Формулировка диагноза с примерами

Пример 1.

Центральный гиперкортизолизм (Болезнь Кушинга), тяжелая форма на фоне высокой активности МРТ-невизуализируемой кортикотропиномы аденогипофиза с выраженной диспластичностью телосложения, миопатическим синдромом, вторичным остеопорозом, компрессионными переломами позвоночника (L3-L5). Специфический тип сахарного диабета (HbA1c 10,5%).

Пример 2.

Центральный гиперкортизолизм с высокой гормональной активностью, визуализируемой кортикотропиномы (Болезнь Кушинга), вторичной гиперплазией обоих надпочечников, диспластичным ожирением (ИМТ 32 кг/м²), множественными багровыми стриями, вторичным остеопорозом,

асептическим некрозом головки правой бедренной кости. Специфический тип сахарного диабета (HbA1c 9,4%). Артериальная гипертензия 3, риск 4. Вторичная аменорея.

Пример 3.

Периферический гиперкортизолизм (Синдром Кушинга) с высокой гормональной активностью кортикостеромы правого надпочечника (2,5 x 1,2 см), прогрессирующей клиникой гиперкортизолизма в виде диспластичности телосложения, нарастания абдоминального ожирения (ИМТ 34 кг/м²), гипотрофии мышц нижних и верхних конечностей, множественными багровыми стриями, вторичным (стероидным) остеопорозом. Специфический тип сахарного диабета (HbA1c 8,1%). Артериальная гипертензия 2, риск 4. Вторичная аменорея. Приобретенный гипертрихоз. Множественные аспе. Онихомикоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения - ликвидация клинико-лабораторных проявлений гиперкортизолизма, причины/ источника гиперкортизолизма и коррекция ассоциированных метаболических нарушений и заболеваний.

Показаниями для госпитализации являются наличие клинико-лабораторных признаков гиперкортизолизма, соответствующих критериям целесообразности диагностического поиска и проведения диагностических тестов, включая селективный забор биоматериала из нижних каменистых синусов. Обращают внимание на случаи высокой активности гиперкортизолизма с быстрым нарастанием клинико-лабораторных проявлений, наличие у пациента метаболических и инфекционных заболеваний, сосудистых катастроф, переломов. Выполняют подбор схемы медикаментозной коррекции гиперкортизолизма, паллиативную медикаментозную адреналэктомию, проводят подготовку к нейрохирургическому лечению.

Возможности медикаментозного лечения гиперкортизолизма

В лечении эндогенного гиперкортизолизма традиционно применяют ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, флуконазол, метирапон, митотан, этомидат) и лекарственные средства центрального действия (каберголин, бромкриптин, аналоги соматостатина длительного действия и аналоги нового

поколения, воздействующие на более широкий спектр рецепторов к соматостатину).

Продолжается поиск новых лечебных подходов. Известны лечебные эффекты анестетика этоמידата (Etomidate), который супрессирует 17-гидроксилазу и 11- β гидроксилазу в надпочечниках при гиперкортизолизме различного генеза.

В последние годы больше внимания уделяется применению мифепристона для минимизации клинических проявлений гиперкортизолизма – орально назначаемого контрацептива, являющегося антагонистом глюкокортикоидных рецепторов. В 87% случаев болезни Кушинга (43 пациента) имело место уменьшение симптоматики гиперкортизолизма. Предлагают использовать данное лекарственное средство в период подготовки к нейрохирургическому лечению или лучевой терапии. К сожалению, отсутствуют лабораторные маркеры мониторинга эффективности применения мифепристона. Избыточные дозы мифепристона могут вызывать гипокортизолизм, агравировать высокое АД или гипокалиемию, эндометриальную гиперплазию.

Апробируются препараты ретиноевой кислоты в качестве химиотерапевтического средства при злокачественном Кушинге. Ядерные рецепторы ретиноевой кислоты II типа являются важными точками приложения противоопухолевых препаратов. В эксперименте были получены многообещающие результаты – ингибирование роста культуры клеток человеческой кортикотропиномы, транскрипции проопиомеланокортина (РОМС), секреции АКТГ. В культуре нормальных питуитарных клеток такой эффект не наблюдался.

При агрессивных вариантах болезни Кушинга обсуждается возможность применения темозоломида (Temozolomide), являющегося перорально назначаемым алкилирующим хемотерапевтическим средством 2-й генерации (дериват methyl-triazenoimidazole-carboxamide), приводящим к апоптозу клеток АКТГ-продуцирующей питуитарной опухоли.

Разработка новых лекарственных воздействий при центральном Кушинге включает создание химерических молекул, содержащих лиганды рецепторов соматостатина и допаминовых структурных элементов. Как известно,

кортикотрофы коэкспрессируют как рецепторы соматостатина, так и доаминаргические рецепторы D2, действующие синергично, включая мембранное взаимодействие или процессы димеризации (Bruin et al. 2009). Экспериментальные исследования с использованием разных моделей питуитарных аденом доказали высокий лечебный потенциал химерических молекул BIM-23A779, BIM-23A760 и BIM-23A781 (Ferone et al. 2013).

Новым в медикаментозном лечении центрального Кушинга является применение Пазиреотида (Pasireotide/ SOM230), являющегося лигандом рецепторов соматостатина 5 типа (SSTR5), в дополнение к рецепторам SSTR1, SSTR2 и SSTR3. Пазиреотид имеет в 40 раз более высокую аффинность к рецепторам соматостатина SSTR5, чем октреотид. Изначально применение пазиреотида в первичной культуре клеток человеческой кортикотропиномы впечатлило исследователей, так как был зарегистрирован выраженный антипролиферативный эффект и супрессия АКТГ. Важно, что предшествовавшее использование дексаметазона не снижало чувствительность к пазиреотиду, что отражало резистентность рецепторов SSTR5 к отрицательному контролю синтетическими глюкокортикоидами. В то же время экспрессия митохондриальной РНК (mRNA) SSTR2 снижалась после лечения дексаметазоном. Последующие клинические исследования подтвердили супрессию АКТГ у пациентов с центральным Кушингом в ходе применения лекарственного средства пазиреотида).

Двойное слепое мультицентровое рандомизированное исследование (III фаза) с 600-900 мг пазиреотида дважды в день сопровождалось снижением концентрации свободного кортизола и продукции АКТГ во всех случаях, у трети пациентов наблюдалась нормализация цифр свободного кортизола в суточной моче, отображая суммирующую секрецию и биологические эффекты АКТГ у пациентов с центральным гиперкортизолизмом после 2-х месяцев терапии. В группе лиц, получавших 900 мг 2 раза/день, имело место уменьшение объема АКТГ-продуцирующей макроаденомы через 12 месяцев лечения. Гипергликемия была зарегистрирована у 73% пациентов, 6% из них прервали лечение из-за этого побочного эффекта. Гликемия и величины HbA1c возрастали практически сразу после старта применения пазиреотида и корректировались далее глюкозоснижающими лекарственными средствами. Поскольку специфический тип сахарного диабета является частым проявлением болезни Кушинга, был проведен анализ параметров гликемии и HbA1c у лиц с

гиперкортизолизмом без нарушений этих показателей до введения пазиреотида. Как оказалось, 48% из них имели значения HbA1c около 6.5% или выше к концу исследования.

Механизмы пазиреотид-индуцированной гипергликемии были изучены на здоровых добровольцах. Оказалось, что пазиреотид снижает секрецию глюкагон-подобного пептида-1 (GLP1), а также - желудочного ингибиторного полипептида и таким образом уменьшает секрецию инсулина. Несколько снижается и секреция глюкагона [26]. Проведенные исследования механизмов пазиреотид-индуцированной гипергликемии позволили обосновать и доказать в клинической практике эффективность применения в таких случаях лекарственных средств – ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (DPP4) или агонистов GLP1.

Отсутствие экспрессии в 40% АКТГ-секретирующих аденом mRNA рецепторов соматостатина-5 (SSTR5) объясняет различия в эффективности пазиреотида у разных пациентов с Кушингом.

Пазиреотид одобрен в США и Европе для лечения гиперкортизолизма у пациентов с центральным Кушингом в предоперационном периоде, включая случаи предоперационной подготовки и необходимости уменьшения объема аденомы, так и ситуации невозможности выполнения нейрохирургического лечения.

Пазиреотид – аналог соматостатина с высокой аффинностью связывающийся SSTR 1, 2, 3 и 5. Важно, что аффинность к SSTR5 в 39-40 раз превосходит таковую у октреотида, с более выраженной супрессией гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), что расширяет возможности применения не только при болезни Кушинга, но и при соматотропине. В многоцентровом двойном слепом параллельном исследовании PAOLA Pasireotide LAR (40 мг либо 60 мг вводился каждые 28 дней в течение 24 недель) продемонстрировал преимущества по сравнению с Octreotide LAR (30 мг каждые 28 дней в течение 24 недель) или 120 мг Lanreotide Autogel каждые 28 дней в течение 24 недель (контрольная группа) у пациентов с неадекватно леченной акромегалией. Профиль безопасности пазиреотида LAR был идентичен таковому у аналогов соматостатина 1-ого поколения, за исключением более высокой частоты гипергликемии.

Лечебные мероприятия при гиперкортизолизме:

- нейрохирургическое лечение аденомы гипофиза (трансназальный доступ);
- лучевой метод лечения гормонально-активной аденомы (гамма-нож);
- медикаментозная коррекция гиперкортизолизма;
- паллиативная медикаментозная адреналэктомия;
- коррекция гипергликемии (см. гл. сахарный диабет);
- лечение стероидной остеопении/остеопороза;
- антигипертензивная терапия.

В лечении эндогенного центрального гиперкортизолизма в ходе подготовки к нейрохирургическому/хирургическому лечению или лучевой терапии применяют аналоги соматостатина длительного действия и мультирецепторные лиганды рецепторов соматостатина. В целях паллиативной «медикаментозной адреналэктомии» - ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, флуконазол, метирапон, митотан, этомидат), антагонисты глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон). Лекарственные средства центрального действия – агонисты дофаминергических рецепторов (каберголин, бромкриптин) используют в комбинированной терапии, но не в качестве самостоятельного лекарственного средства, особенно - до проведения нейрохирургического лечения.

Метирапон (ингибитор стероидогенеза - Metirapone 2.25-3,0 g/24 час). Форма выпуска – табл.250 мг (Metopirone);

Митотан (ингибитор стероидогенеза - Mitotane 3.0 g/24 час). Форма выпуска – табл.500 мг (Lysodren);

Кетоконазол (ингибитор стероидогенеза - Ketoconazole 800-1200 mg/24 часа). Форма выпуска – табл.200 мг (Nizoral);

Мамомит (ингибитор стероидогенеза – Mammomit 750-2000 мг/сут). Форма выпуска - 250 mg (Ориметен);

Мифепристон (антагонист глюкокортикоидных рецепторов – Mifepristone 300-1200 мг/сут). Форма выпуска – табл.60 мг;

Октреотид LAR (длительно действующий лиганд рецепторов соматостатина- Octreotide LAR 20-30 mg внутримышечно 1 раз в 4 недели). Форма выпуска – флаконы с порошком для приготовления суспензии для внутримышечного введения 20 мг, 40 мг и 60 мг в комплекте с растворителем 20 мг;

Пазиреотид (мультирецепторный лиганд репторов соматостатина SSTR/ SSTR5, SSTR1, SSTR2, SSTR3 - Pasireotide 0,9 мг 2 раза в сутки подкожно). Форма выпуска – раствор для подкожного введения в ампулах по 0,3 мг/мл; 0,6 мг/мл или 0,9 мг/мл №60 (Signifor);

Пазиреотид LAR (мультирецепторный лиганд репторов соматостатина SSTR/ SSTR5, SSTR1, SSTR2, SSTR3 длительного действия - Pasireotide LAR) 20-40-60 мг внутримышечно 1 раз в 4 недели). Форма выпуска - порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 20 мг, 40 мг и 60 мг в комплекте с растворителем и шприцем (Сигнифор® ЛАР/Signifor LAR);

Агонисты дофаминергических рецепторов (не одобрены FDA для самостоятельного лечения центрального гиперкортизолизма, но могут использоваться при комбинированной терапии):

Каберголин (D2DR агонист - Cabergoline 1,5-2,5-3,75 мг/ неделю). Форма выпуска таблетки по 0,5 мг (Достинекс/Dostinex);

Бромокриптин (D2DR агонист - Bromocriptine – 7,5-15,0 мг per os в день). Форма выпуска - таблетки по 2,5 мг (Парлодел/Parlodel);

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент с гиперкортизолизмом до окончательной верификации диагноза и эффективного проведения лечения с устранением клинико-лабораторных проявлений гиперкортизолизма наблюдается по индивидуальному плану, исходя из фенотипа заболевания, быстроты развития клинических проявлений и успешности верификации типа гиперкортизолизма (центральный или периферический), источника гормональной гиперпродукции. Осмотр эндокринолога не реже раз в 2-3 месяца. Индивидуализируется диагностический поиск и подготовка к патогенетическому лечению (нейрохирургическому, эндокринной хирургии, лучевой терапии/хирургии).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилова, Л.И. Гиперкортизолизм в клинической практике / Л.И. Данилова // Рецепт, 2018. – № 5. – С. 14-19.
2. A Probabilistic Model for Cushing's Syndrome Screening in At-Risk Populations : a Prospective Multicenter Study / A. León-Justel, A. Madrazo-Atutxa, Ana I. Alvarez-Rios, R. Infantes-Fontán, J.A. Garcia-Arnés [et al.] // J Clin Endocrinol Metab., 2016. – Vol. 101 (10). – P. 3747-3754.
3. Bilateral Testicular Tumors Resulting in Recurrent Cushing Disease After Bilateral Adrenalectomy / Puar T., Manon Engels M., Antonius E. van Herwaarden, Fred C. G. J. Sweep // J Clin Endocrinol Metab, 2017. – Vol. 102 (2). – P. 339-344.
4. Ceccato, F. Clinical use of pasireotide for Cushing's disease in adults / F. Ceccato, C. Scaroni, M. Boscaro // Therapeutics and Clinical Risk Management, 2015. –Vol. 11. – P. 425-434.
5. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea / K. Hur, J.K. Kim, B. J. Kim, Kim M. –S., E.J. Lee, Kim S. –W. // Endocrinol Metabol, 2015. – Vol. 3. P. 7-18.
6. Combined Ovarian and Adrenal Venous Sampling in the Localization of Adrenocorticotrophic Hormone-Independent Ectopic Cushing Syndrome / Shi Chen, Ran Li, Xiaobo Zhang, Lin Lu, Ji Li [et al.] // J Clin Endocrinol Metab., 2018. – Vol. 103 (3). – P.803-808.
7. Cuevas-Ramos, M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic / M. Cuevas-Ramos, M. Fleseriu, 2015 ; update : <http://joe.endocrinology-journals.org>, Society for Endocrinology DOI: 10.1530/JOE-14-0300.
8. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly / H.A. Schmid, T. Brue, A. Colao, M.R. Gadelha, I. Shimon, K. Kapur, A.M. Pedroncelli, M. Fleseriu // Endocrine, 2016. – Vol. 53. – P. 210-219.
9. Heyn, J. Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate / J. Heyn, C. Greiger, C.L. Hinske // Pituitary, 2012. – Vol. 15. – P. 117-125 : doi:10.1007/s11102-011-0314-3
10. LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease : results from a multicenter, proof-of- concept study / X. Bertagna, R. Pivonello, M. Fleseriu, Y. Zhang, P. Robinson, A. Taylor, C.E. Watson, M. Maldonado, A.H. Hamrahian, M. Boscaro, B.M. Biller // J Clin Endocrinol Metab, 2014. – Vol. 99. – P.1375-1383.

11. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study / M. Sheppard, M.D. Bronstein, P. Freda, O. Serri [et al.] // *Pituitary*, 2015. – Vol. 18. – P. 385-394.

12. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA) : a randomised, phase 3 trial / M.R. Gadelha, M.D. Bronstein, T. Brue [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014. – Vol. 2. – P. 875-884.

13. Phenotype-Genotype Association Analysis of ACTH-Secreting Pituitary Adenoma and Its Molecular Link to Patient Osteoporosis Int. / Wang R., Yakun Yang, Miaomiao Sheng, Dechao Bu, Fengming Huang [et al.] // *J.Mol.Sci.*, 2016. – Vol. 17. – P. 1654-1662 : doi:10.3390/ijms17101654.

14. The diagnosis of Cushing's Syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman, B.M.K. Biller, J.W. Findling, J. Newell-Price, M.O. Savage, P.M. Stewart, V.M. Montori // *J Clin Endocrinol Metabol.*, 2008. – Vol. 93. – P. 1526-1540.

15. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome : a Consensus Statement / B.M. K. Biller, A.B. Grossman, P.M. Stewart, S. Melmed, X. Bertagna [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008. – Vol. 93(7). – P. 2454-2462.

16. Urine Free Cortisol in the Diagnosis of Cushing's Syndrome : Is It Worth Doing and, If So, How? / H. Raff, R.J. Auchus, J. W. Findling, L.K. Nieman // *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. – Vol. 100(2). – P. 395-397.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Диагностические мероприятия при гиперкортизолизме

Обязательная	Дополнительная
<p>Проведение диагностики синдрома Кушинга рекомендуется у следующих групп:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты с необычно ранним стартом для своего возраста остеопороза, гипертензии; - пациенты с множественными и прогрессирующими признаками и симптомами, характерными для синдрома Кушинга; - дети со сниженными перцентилями роста и повышенными – массы тела; - пациенты с инсиденталомами надпочечников, сходными с аденомами. 	<p>При величинах АКТГ в плазме/сыворотке крови > 10 пг/мл – проводят визуализацию гипофиза (gadolinium-enhanced pituitary MRI) и селективный забор крови из нижних каменистых синусов, включая проведение теста на фоне кортикотропин-релизинг теста (CRH-теста);</p>
<p>Диагностический алгоритм на 1-ом этапе:</p> <ul style="list-style-type: none"> - определение концентрации в суточной моче свободного кортизола (не менее 2-х измерений); - определение концентрации кортизола в слюне поздней ночью (два измерения); - короткий ночной супрессионный тест с 1 мг дексаметазона; - длительный (в течение 48 час) низкодозовый супрессионный тест с 2 мг дексаметазона в день; 	<p>Ретикулоциты, тромбоциты Коагулограмма (протромбиновое время, аРТТ, факторы VIII, IX и XI, антитромбин/antithrombin III, протеин С, протеин S, фибриноген);</p>
<p>уровень ПРЛ (+мономерный);</p>	<p>Билирубин, протеинограмма,</p>

<p>Второй этап диагностики включает определение АКТГ (два измерения с соблюдением условий забора биоматериала). При значениях < 10 пг/мл выше вероятность АКТГ-независимого генеза синдрома Кушинга; далее выполняют СТ/MRI исследование надпочечников.</p> <p>АКТГ 5-10 пг/мл - определяют целесообразность теста с кортиколиберином (CRH-тест) для дифференциальной диагностики. Величины АКТГ > 10 пг/мл – проводят визуализацию гипофиза и селективный забор крови из центрального венозного синуса на фоне CRH-теста.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - уровень инсулинемии, С-пептида в сыворотке крови натощак и через 2 часа после стандартного завтрака; ТТГ в сыворотке крови; свободный Т3 в сыворотке крови; - 25 (ОН)D в сыворотке крови; - оценка соматотропной функции (ИФР-1); - оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: ФСГ, ЛГ, тестостерон, ДГЕАС/ DHEAS;
<p>Биохимический анализ крови: Са 2++, Са общий, К+, Na+, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, HbA1c</p>	<p>Посевы крови на стерильность (при вторичных инфекциях на фоне эндогенной иммуносупрессии)</p>
<p>УЗИ надпочечников, органов малого таза; ЭКГ</p>	<p>Визуализация гипофиза /МРТ с контрастированием (динамика накопления и выведения радиофармпрепарата);</p>
<p>Общий анализ крови Общий анализ мочи</p>	<p>Визуализация надпочечников, забрюшинного пространства, поджелудочной железы, легких, за грудинного пространства КТ/ПЭТ;</p>
	<p>Прием (осмотр, консультация) врача-онколога, врача-нейрохирурга</p>

Учебное издание

Данилова Лариса Ивановна

**СИНДРОМ КУШИНГА ИЛИ СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА В
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

(Диагноз, дифференциальный диагноз, лечение)

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.04.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»

Печ. л. 1,56. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 100 экз. Заказ 64.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

