

Приложение 7  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ**  
**МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА**  
**Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**  
**ПО НОЗОЛОГИИ**  
**«СИНДРОМ КУШИНГА»**

**ТАШКЕНТ - 2025**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор РСНПМЦЭ

им. акад. Ё.Х. Туракулова

Профессор Алимов А.В.



«        »        2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО  
«СИНДРОМУ КУШИНГА»**

Ташкент – 2025

## **Оглавление**

<u>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМ КУШИНГА».....</u>	<u>5</u>
<u>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ СИНДРОМ КУШИНГА ».....</u>	<u>54</u>
<u>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ СИНДРОМ КУШИНГА</u>	<u>61</u>

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО НОЗОЛОГИИ  
«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА  
КУШИНГА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## 1. Вводная часть

В Республике Узбекистан регулярно наблюдается рост эндокринных заболеваний и их «омоложение». Клиническое ведение пациентов с синдромом Кушингом (СК) всегда представляют серьёзные трудности и вызывают настороженность из-за наличия глобальных сердечно-сосудистых рисков и зачастую стремление контролировать все эти осложнения бывает сложно. Хотя основной целью профилактики и лечения осложнений СК является устранение гиперкортицизма, но даже достижение длительной ремиссии не полностью устраняет ассоциированные кардиоваскулярные осложнения.

СК изучается более 100 лет, развитие осложнений остаётся актуальной проблемой и по сей день. Большинство осложнений, развившиеся в активный период болезни, даже после достижения ремиссии не исчезают. Склонность к рецидивам заболевания, агрессивность течения, осложнения сохраняющиеся в период ремиссии, в большинстве случаев приводят к инвалидизации или сохранению низкого уровня качества жизни (КЖ). Поэтому изучение распространённости нарушений углеводного обмена (НУО) и костно - метаболических осложнений при СК и разработка мер их лечения и профилактики является одной из актуальных задач эндокринологии.

### 1.1 Коды по МКБ-10:

E 24.0	АКТГ зависимый синдром Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипофизарного происхождения, кортикотропинома );
E24.1	Синдром Нельсона
E24.3	Эктопический АКТГ-синдром (АКТГ эктопированный синдром Кушинга) обусловленный опухолями нейроэндокринной системы, секретирующими либо кортиколиберин, либо АКТГ, либо им подобные соединения (опухоли легких, вилочковой железы, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичка, яичника, предстательной железы, пищевода, кишечника и тд.)
E24.4	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E24.8	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом (АКТГ независимый синдром Кушинга, кортикостерома) вызываемый опухолью коры одного из надпочечников, автономно секретирующий избыточное количество кортизола.
E24.9	Синдром Кушинга неуточненный
<a href="https://mkb-10.com/">https://mkb-10.com/</a>	

## Коды по МКБ-11

5A70.0	АКТГ зависимый синдром Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипердренокортицизм гипофизарного происхождения, кортикотропинома );
5A70.3	Синдром Нельсона
5A70.1	Эктопический АКТГ-синдром (АКТГ эктопированный синдром Кушинга) обусловленный опухолями нейроэндокринной системы, секретирующими либо кортиколиберин, либо АКТГ, либо им подобные соединения (опухоли легких, вилочковой железы, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичка, яичника, предстательной железы, пищевода, кишечника и тд.)
6C40	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E25.3	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом (АКТГ независимый синдром Кушинга, кортикостерома) вызываемый опухолью коры одного из надпочечников, автономно секретирующий избыточное количество кортизола.
5A70.Z	Синдром Кушинга неуточненный

<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136>

### 1.2 Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз

Члены рабочей группы по организации процесса по направлению Эндокринология

### 1.3 В разработку клинического протокола и стандарта внесли вклад:

1. Халимова З.Ю., д.м.н., профессор РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз, зам.директора по научной работе, эндокринолог
2. Наримова Г.Д., д.м.н., с.н.с. РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз, зам.главного врача, эндокринолог
3. Жабборова Г.М., к.м.н РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз, эндокринолог
4. Мирсаидова У.А., к.м.н. РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз, эндокринолог
5. Эргашова Ш.Э., к.м.н. РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз, эндокринолог

### Список авторов:

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. Халимова З.Ю., д.м.н., профессор | РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова<br>МЗРУз, заместитель директора по научной работе, эндокринолог |
| 2. Наримова Г.Д., д.м.н., с.н.с.    | РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова<br>МЗРУз, заместитель главного врача, эндокринолог              |
| 3. Жабборова Г.М., к.м.н            | РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова<br>МЗРУз, эндокринолог  |
| 4. Мирсаидова У.А., к.м.н.          | РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова<br>МЗРУз, эндокринолог  |
| 5. Эргашова Ш.Э., к.м.н.            | РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова<br>МЗРУз, эндокринолог  |

#### **1.4.Рецензенты:**

**Холикова А.О Д.м.н.,** заведующий отделения «Нейроэндокринологии» РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова

**Насырова Х.К. – д.м.н.,** заведующий кафедры эндокринологии с детской эндокринологией ТашПМИ

#### **1.5.Даты обсуждения**

27.12.2024 Обсуждение на учёном совете РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз с приглашённой группой специалистов - эндокринологов ЦРПКМР, ТМА, ТашПМИ (номер выписки из протоколов обсуждения №7)

Клинический протокол обсуждён и рекомендован к утверждению путём достижения неформального консенсуса на заключительном Совещании рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, членов ассоциации эндокринологов Узбекистана, организаторов здравоохранения (директоров филиалов РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова и их заместителей, главврачей ОЭД и их заместителей), врачей региональных учреждений системы эндокринологии в офлайн и онлайн -формате \_\_\_\_\_ 2025 г., протокол №\_\_.

Руководитель рабочей группы - д.м.н.–директор РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз

Клинический протокол рассмотрен и утверждён Учёным Советом Республиканского Специализированного Научно - Практического Медицинского Центра Эндокринологии им.академика Ё.Х.Туракулова, \_\_\_\_\_ 2025 г., протокол №\_\_.

Председатель Учёного Совета – д.м.н., профессор Халимова З.Ю., заместитель директора по научной работе РСНПМЦЭ им.акад. Ё.Х.Туракулова МЗРУз.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

**Выписка из протокола заседания Координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер).**

## 1.6 Список сокращений

АГ	Аденома Гипофиза
АКТГ	Адренкортикотропный Гормон
СК	Синдром Кушинга
БПД	Большая Проба С Дексаметазоном
ГК	Глюкокортикоиды
ЖКБ	Желчнокаменная Болезнь
ЖКТ	Желудочно-Кишечный Тракт
ИФА	Иммуноферментный Анализ
ИХЛА	Иммунохемилюминесцентный Анализ
КРГ	Кортикотропин-Рилизинг-Гормон (Кортиколиберин)
МПД	Малая Проба С Дексаметазоном
МПК	Минеральная Плотность Кости
МРТ	Магнитно-Резонансная Томография
МСКТ	Мультиспиральная Компьютерная Томография
НКС	Нижние Каменистые Синусы
ОК	Остеокальцин
ПРЛ	Пролактин
УЗИ	Ультразвуковое Исследование
ЭГ	Эндогенный Гиперкортицизм
ДД	Дважды в День
БК	Болезнь Кушинга;
СК	Синдром Кушинга;
ЕАЛС	Европейское Агентство Лекарственных Средств
УКПЛ США	Управление По Контролю За Продуктами и Лекарствами США;
ЖКТ	Желудочно-кишечный Тракт
ОИТ	Отделение Интенсивной Терапии
ВМ	Внутримышечно
ВВ	Внутривенно
ДВ	Длительное Высвобождение

ФТП	Функциональный Тест Печени
ЧР	Через Рот
ИПП	Ингибитор Протонной Помпы
Каж.	Каждый
ПК	Подкожная Клетчатка
СКМ	Свободный Кортизол в Моче
НН	Недостаточность Надпочечников

### Термины и определения

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

**АКТГ зависимый синдром Кушинга** – это тяжёлое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизм

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

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

**АКТГ не зависимый синдром Кушинга** – определение, используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол; в англоязычной литературе объединяет весь симптомокомплекс гиперкортицизма.

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

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

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

### 1.7 Пользователи протокола:

1. Врачи - эндокринологи
2. Врачи общей практики;
3. Врачи терапевты;
4. Врачи - гинекологи
5. Врачи - кардиологи;
6. Врачи - урологи
7. Организаторы здравоохранения;
8. Студенты, клинические ординаторы, магистранты, аспиранты, преподаватели медицинских вузов;
9. Пациенты с синдромом Кушинга, члены их семей и лица, осуществляющие уход.

## 1.8 Категория пациентов: Больные с различными видами синдрома Кушинга

### *Цель:*

Обеспечить качественную диагностику и лечение больных с синдромом Кушинга в Республике Узбекистан, в соответствии с последними международными рекомендациями.

### *Задачи:*

1. Обеспечение нормативной и методологической базы для своевременной качественной диагностики синдрома Кушинга и её лечения;
2. Своевременная диагностика и лечение синдрома Кушинга, длительный мониторинг пациентов.

## 1.9 Шкала уровня доказательности

### **Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

### **Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Не сравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

### **Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УУР	Расшифровка
-----	-------------

<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## 2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Введение

Эпидемиологические данные нескольких популяционных исследований по СК, показали, что распространённость составляет почти 40 случаев на миллион населения, а заболеваемость колеблется от 1,2 до 2,4 случая на миллион населения в год (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Эндогенный гиперкортизолизм классифицируют на АКТГ-зависимый (80-85%) и АКТГ-независимый (15-20%) СК. Аденома гипофиза (также определяемая как нейроэндокринная опухоль гипофиза (PitNET)) является наиболее частым (75-80%) источником секреции АКТГ, и это состояние традиционно определяется как АКТГ-ЗСК. Более 90% случаев СК вызваны микроаденомами (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). В 40-50% случаев чёткая визуализация опухоли гипофиза может быть затруднена. Кроме того, часто встречающиеся инциденталомы гипофиза могут затруднить постановку диагноза (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048). В исследовании, основанном на данных Шведского национального реестра пациентов (1987-2013 гг.), в которое вошли 502 идентифицированных пациента с СК, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 43 года, и женщины болели чаще, чем мужчины (77% случаев) (*Ланцет*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1). Эти данные аналогичны данным, найденным в недавно опубликованном обзоре. Стандартизированный коэффициент смертности (SMR) составил 2,5 у всех пациентов. Более того, он все ещё был повышен даже после достижения биохимической ремиссии (SMR 1,9) (*Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7).

Таким образом, многими авторами СК был описан как смертельная болезнь из-за сердечно-сосудистых осложнений. Фактически, хронический избыток кортизола приводит к целому ряду осложнений, включая гипертонию, гипергликемию, ожирение и тромбоземболию. Основным сосудистым изменением, связанным с СК, является ранний атеросклероз [*Клин Эпидемиол*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336]

### 2.2. Определение

**Синдром Кушинга** (СК; эндогенный гиперкортицизм -ЭГ) — комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции обусловленный поражением надпочечников, гипофиза или других органов (эктопический). Доказано, что гиперкортицизм негативно сказывается на здоровье и качестве жизни пациентов независимо от фазы болезни-активная или

ремиссия. Более того СК связан со значительной заболеваемостью, инвалидностью, и высокой смертностью.

### 2.3 Классификация

По этиологическому принципу	
1. АКТГ-зависимый СК (80%)	Гипофизарная АКТГ секреция(70%)
	АКТГ-Эктопия (10-20%)
	Неустановленный диагноз-5%
2. АКТГ-независимый СК (20%)	Аденома надпочечника Карцинома надпочечника Макро и микронодулярная гиперплазия надпочечников
3. Экзогенный или ятрогенный гиперкортицизм:	в результате длительного применения ГКС
4. Функциональный гиперкортицизм (синдром псевдо-Кушинга):	ожирение, гипоталамический синдром, алкоголизм, заболевания печени, сахарный диабет, беременность, депрессия, пубертатный диспитуитаризм у подростков.

В клинике синдрома Кушинга различают: активную стадию и стадию ремиссии.

## 3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

### 3.1 Жалобы и анамнез

Жалобы у пациентов с синдромом Кушинга весьма разнообразны и могут затрагивать практически все органы и системы [European J Endocrinology.;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.]. К числу наиболее частых относятся: прибавка массы тела с неравномерным отложением жира в подкожной клетчатке, похудание рук и ног, отёчность, сильно проявляющаяся на лице, повышение артериального давления (АД), мышечная слабость (преимущественно в нижних конечностях), появление стрий (полос растяжения) на животе, плечах, бёдрах, акне, гнойничковые поражения кожи, лёгкое возникновение кровоподтёков, подкожных кровоизлияний, плохая заживляемость раневых дефектов, редко – потемнение кожных покровов в области кожных складок и в местах наибольшего трения, хронические воспалительные (в т.ч. гнойные) заболевания мягких тканей и/или органов. Характерны нарушения половой функции как у мужчин (эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции), так и у женщин (олиго-, опсо- или даже аменорея, бесплодие, обусловленные гиперсекрецией, наряду с кортизолом, надпочечниковых андрогенов). Кроме того, у женщин нередко возникает гирсутизм (оволосение по мужскому типу) различной степени выраженности. Некоторые пациенты обращают внимание на изменение психических процессов, которое в основном затрагивает эмоциональную сферу, характеризуясь склонностью к депрессивным состояниям, реже – к маниакальным, ипохондрическим, бредовым и т.п. Как правило, симптомы развиваются постепенно, в течение нескольких месяцев или лет, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания.

При сборе анамнеза желательно (если возможно) проследить по имеющимся фотографиям изменение внешности для определения примерной длительности заболевания,

выяснить, не было ли ранее переломов при минимальной травме, есть ли боли в костях, мышечная слабость, судороги, уточнить состояние менструального цикла, в ходе расспроса составить представление о психоэмоциональном статусе пациента. Наличие в анамнезе сахарного диабета, низкотравматических переломов, мочекаменной болезни, часто рецидивирующего хронического пиелонефрита, цистита, синусита и других гнойных заболеваний также может быть косвенным признаком синдромом Кушинга. Обязательно уточнение получаемой лекарственной терапии, наличие в перечне принимаемых препаратов глюкокортикоидов (для исключения возможности развития экзогенного гиперкортицизма).

Таблица 1.

**Частота клинических проявлений эндогенного гиперкортицизма**

<b>Клинические проявления</b>	<b>Частота встречаемости (%)</b>
Избыточная масса тела или ожирение	71-96
Жалобы на общую слабость	70,6
Мышечная слабость	64
Артериальная гипертензия	63-88
Матронизм (яркий румянец на щеках)	55
Яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.)	48
Нарушения менструального цикла, снижение полового влечения	38-69
Низкотравматические переломы	43
Дислипидемия	41
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Облысение	8-30
Сахарный диабет	31
Инфекционные осложнения	8-17
Сухость кожи	17

Избыточная потливость	17
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)	13
Коагулопатии (в том числе значимые изменения коагулограммы)	10
Нефролитиаз	10
Ишемическая болезнь сердца	7
Цереброваскулярная болезнь	7
Выраженные гиперпигментации	4,5
Нарушения памяти	4,5

### 3.2. Физикальное обследование

Клиническая картина синдрома Кушинга определяется проявлениями гиперкортицизма, поэтому на первом этапе дифференцировать этиологию эндогенного гиперкортицизма затруднительно. Распространённость клинических симптомов представлена в таблице 1. Клинические симптомы эндогенного гиперкортицизма достаточно разнообразны и неспецифичны.

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

Для ранней диагностики заболевания целесообразно проводить обследование для исключения гиперкортицизма среди пациентов с высоким риском заболевания. Группы высокого риска были определены существующими международными клиническими рекомендациями [*Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7].

***Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма рекомендовано в следующих когортах пациентов***

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

### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

Таблица 2.

#### Клинические проявления синдрома Кушинга

Наиболее характерные симптомы гиперкортицизма:	
Тело	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прибавка массы тела за счёт жировых отложений, преимущественно вокруг живота, на верхней части туловища, между лопаток (климактерический горбик, «горб бизона»), на шее и лице (луновидное лицо);</li> </ul>
Системные эффекты избытка кортизола	
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розовые или багровые растяжки (стрии) на коже живота, бёдер, груди, рук;</li> <li>• Истончение и хрупкость кожи (быстро появляются синяки);</li> <li>• Медленное заживление порезов, укусов насекомых и инфекций;</li> <li>• Угревая сыпь.</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	Гипертония; гипертрофия левого желудочка; кардиомиопатия; застойная сердечная недостаточность; аритмии, гиперкоагуляционный синдром, дислипидемия.
Костно-мышечная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потеря костной массы (остеопороз), которая может проявляться переломами (позвонков, рёбер).</li> <li>• Мышечная слабость, потеря мышечной массы;</li> </ul> Миопатия
Нейропсихические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депрессия, тревожность, раздражительность;</li> <li>• Эмоциональная лабильность (переменчивость настроения);</li> <li>• Снижение умственных способностей;</li> </ul>
Метаболические осложнения	Инсулинорезистентность; нарушение толерантности к глюкозе; сахарный диабет;

Репродуктивные осложнения	<p><u>У женщин:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Более толстые или более видимые волосы на теле и лице (гирсутизм);</li> <li>• Нарушение или отсутствие менструального цикла (олигоменорея или аменорея).</li> </ul> <p><u>У мужчин:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение полового влечения;</li> <li>• Снижение фертильности (способности иметь детей);</li> <li>• Нарушение эрекции.</li> </ul>
---------------------------	--

### Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3.

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

### 3.3. Лабораторная диагностика

При выявлении ряда клинических симптомов, крайне подозрительных на синдром Кушинга следующим этапом является проведение лабораторных исследований:

*В дальнейшем диагностику ЭГ можно разделить на три этапа :*

1. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола;
2. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ;
3. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-эктопированного синдрома.

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

[\[https://www.endocrinentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf\]](https://www.endocrinentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf).

1. Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить приём глюкокортикоидов (ГК). В случае установления факта приёма ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК при подозрении на рецидив СК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата.
2. Оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приёма 1 мг дексаметазона\*\* накануне в 23:00). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (свободный кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ, пациентам показано направление в специализированное учреждение для поиска новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключён или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания.
3. Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью для подтверждения ЭГ и не должно использоваться на первом этапе диагностики.

## **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)**

**Комментарии:** При выборе диагностических тестов первой линии важно учитывать возможности их проведения в амбулаторных условиях, их диагностическую информативность, простоту выполнения для пациента и стоимость. С учётом этих особенностей для первоначального скрининга на ЭГ рекомендуются следующие тесты. Наиболее удобным неинвазивным методом диагностики эндогенного гиперкортицизма является определение кортизола в слюне, собранной в 23:00.

Сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях, методика неинвазивная, быстрая и безболезненная, что минимизирует вероятность стресса. Слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температуре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина (можно использовать у женщин, получающих гормональные контрацептивы и заместительную гормональную терапию) и количества слюны, что даёт преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи влияет на результат.. Kivlighan et al. показали, что небольшое выделение крови вследствие интенсивной чистки зубов не влияет на уровень кортизола в слюне. В слюнных железах присутствует 11 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа 2 типа, которая переводит кортизол в кортизон, поэтому вещества, изменяющие её активность (например, жевательный табак), необходимо

исключить на возможно длительный период времени. Было показано, что курящие пациенты имеют более высокий уровень кортизола в слюне по сравнению с некурящими.

В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола и ограничениями всех существующих тестов рекомендуется использовать как минимум два теста первой линии для подтверждения или исключения ЭГ.

Малая проба с дексаметазоном для точки разделения 50 нмоль/л продемонстрировала лучшую чувствительность, но худшую специфичность по сравнению с исследованием вечернего кортизола в слюне (ЭХЛА). Комбинация этих методов позволила повысить чувствительность и специфичность для однонаправленного результата. При конкордантном результате чувствительность составила 100%, а специфичность 97,4 %, т.е. только 2 человека имели ложноположительный результат. Таким образом, два положительных теста с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии ЭГ, но не исключают полностью вероятность ошибки, поэтому в специализированных центрах возможно проведение дополнительных обследований (кортизола в суточной моче, кортизол в крови вечером и т.д.). На основании результатов этого исследования был разработан алгоритм сочетания лабораторных тестов для выявления ЭГ.

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

## **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)**

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

Другие исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма (длинный тест с дексаметазоном (2 мг в день на 48 часов); исследование уровня кортизола в сыворотке крови в 23:00 у бодрствующего или спящего пациента) не обладают лучшими диагностическими возможностями, но более трудоёмки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга.

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

□

## **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)**

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

процесс выявляется в гипофизе, то есть устанавливается диагноз АКТГ-зависимого синдрома Кушинга, но около 10-20% пациентов имеют опухоли другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром).

Используемые в разных странах неинвазивные биохимические тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. Так, аденома гипофиза с большей вероятностью продемонстрирует подавление секреции АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов – большая проба с дексаметазоном (БПД) (снижение уровня кортизола утром на 60% от исходного при приёме 8 мг дексаметазона накануне в 23:00), в то время как эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами.

Хотя в целом данное утверждение справедливо, сложно рассчитывать на высокую точность методов. Иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином. Клинические симптомы «более тяжёлого» 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%.

#### **3.4. Инструментальная диагностика**

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

#### **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 3)**

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

- 1) При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз АКТГ-зависимого синдрома Кушинга;
- 2) При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инциденталом) показано проведение БПД и других исследований для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. Традиционные методы МРТ обладают недостаточной чувствительностью, только у 50% пациентов выявляется аденома; чувствительность МРТ повышается до 80% при использовании контрастного усиления. Однако в 20% случаев микроаденома не визуализируется на МРТ даже при ее наличии. С другой стороны, выявление микроаденомы, особенно менее 5-6 мм в диаметре, не всегда означает, что найдена причина заболевания. Согласно популяционным исследованиям, инциденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10-20% здоровых людей. По данным систематического анализа, частота инциденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ-исследованиях).

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

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

### **3.5. Иная диагностика**

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого СК рекомендовано проводить в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям.

1. Отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
2. Размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл;
3. В случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.

### **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)**

**Комментарии:** *согласно разработанной методике, доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены. Выполняется несколько заборов крови до введения кортиколиберина или десмопрессина и после введения стимуляционного агента. Выявление градиента АКТГ между его уровнем обоих или в одном из нижних каменистых синусов и его уровнем в периферической крови  $\geq 2$  до стимуляции и  $\geq 3$  после стимуляции свидетельствует о центральном гиперкортицизме.*

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

*Существует целый ряд ограничений метода забора крови из НКС. Абсолютно необходимым условием проведения забора крови является подавление нормальных кортикотрофов гипофиза, поэтому дополнительное подтверждение высокого уровня кортизола в слюне или моче до проведения селективного забора крови из НКС является важным и обязательным условием. Исследования, проведённые на здоровых добровольцах без гиперкортицизма и на пациентах с псевдокушингом, показали, что благодаря нормальной пульсирующей секреции АКТГ градиент центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию кортиколиберином у здоровых людей соответствует таковому у пациентов с СК. По этой же причине забор крови будет неинформативен в случае циклического гиперкортицизма в стадии ремиссии.*

Кроме того, неоправданно проведение селективного забора крови из НКС у больных с надпочечниковым генезом гиперкортицизма. Даже при неопределяемом уровне АКТГ на периферии, градиент центр/периферия, как правило, сохраняется и в некоторых случаях может увеличиваться в ответ на стимуляцию кортиколиберином.

Существуют и другие ограничения метода, которые становятся причиной ложноотрицательных и ложноположительных результатов забора крови.

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

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

### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

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

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

#### Показания для консультации специалистов:

- окулист - оценка состояния глазного дна, полей зрения, зрительных нервов;
- нейрохирург - решение вопроса о целесообразности оперативного лечения;
- кардиолог – оценка состояния сердечно-сосудистой системы;
- невропатолог – исключение внутричерепной гипертензии и оценка неврологического статуса;

Таблица. 4.

<b>Клинические и лабораторные изменения</b>	<b>Состояния или заболевания</b>
---	----------------------------------

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

**Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма**

[/https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf\]](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf)

Таблица. 5.

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Большая проба с дексаметазоном (БПД) (оценивается уровень кортизола в крови утром, в этот же день принимается дексаметазон 8 мг в 22:00-23:00, затем определяется кортизол в крови на следующее утро и оценивается процент снижения кортизола)	65-80	60-80
Периферическая проба с Кортиколиберином	70-93	85-100
Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (в т.ч. на	88-100	98-100

фоне стимуляции кортиколиберином)		
МРТ головного мозга	50-80	80-90 (10-20 – инциденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронно-эмиссионная томография с МСКТ, <sup>111</sup> In Октреотид	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

### 3.6. Дифференциальная диагностика

**АКТГ зависимый синдром Кушинга** следует отличать от **АКТГ-эктопированного синдрома**, вызываемого АКТГ-секретирующей опухолью любой локализации, кроме гипофизарной. АКТГ-эктопированный синдром отличается более злокачественным течением и худшим прогнозом в сравнении с АКТГ ЗСК. При проведении МРТ в проекции турецкого седла

признаков объёмного образования не обнаруживается; в то же самое время в лёгких (наиболее частая локализация эктопированного очага), поджелудочной железе, печени, петлях тонкого кишечника, надпочечниках, яичниках и других органах по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) может определяться образование различных размеров, с признаками злокачественности или без таковых.

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

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

АКТГ зависимый СК с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ,

Инциденталомы гипофиза в сочетании с АКТГ-эктопией.

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

#### 4. ЛЕЧЕНИЕ

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf)

##### **Цели терапии АКТГ зависимого синдрома Кушинга:**

- 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.

(Приложение №2)

##### **4.1 Консервативное лечение**

Препараты, используемые для лечения СК, нацелены на стероидогенез надпочечников, рецепторы соматостатина и дофамина в гипофизе и рецепторы ГК. Они могут применяться для лечения гиперкортицизма у пациентов с персистирующим или рецидивирующим БК и у тех, кто не является кандидатами или отказывается от хирургического вмешательства, а также для контроля уровня кортизола у пациентов, проходящих лучевую терапию (ЛТ). Доступные лекарства и исследуемые препараты, в которых были представлены результаты исследования фазы 3.

Таблица 6

Цель	Лекарство	Обычно используемые дозы	Эффективность	Неблагоприятные последствия	Ключевые соображения
	Пасиреотидный ДВ	10-30 мг ежемесячно о ВМ	-3 Фаза исследования: УКС – 40% -нормализация -Клинические признаки и симптомы гиперкортицизма улучшено	-боль в животе, - желчнокаменная болезнь (холицистит), -повышенная утомляемость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшает объем опухоли</li> <li>• Высокий риск развития гипергликемии требует тщательного отбора пациентов</li> <li>• Риск удлинения интервала QTc</li> </ul>
Дофаминовый рецепторы	Каберголин	0.5–7 мг еженедельно о ЧР	Ретроспективные исследования: Первоначально нормализация УКС составляла около 40% , но 25-40% вырывается  Клинические признаки и симптомы гиперкортицизма улучшились	-Головная боль, -заложенность носа -гипотензия -депрессия - головокружение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препарат не рекомендован к применению, только при БК</li> <li>• Объем опухоли уменьшается у 50% обследованных пациентов</li> <li>• Клинические признаки и симптомы гиперкортицизма улучшаются</li> <li>• Недостаточное лечение может быть связано с недостаточной дозировкой</li> <li>• Риск нарушения контроля импульсов, вызванного лечением; неясный</li> <li>• Риск развития вальвулопатии сердца.</li> </ul>
Глюкокортикоидный рецептор	Мифепристон	300–1200 мг/д ЧР	Открытое исследование 3 фазы : значительное	-Нарушения со стороны ЖКТ, - головная боль,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УКПЛ одобрила лечение гипергликемии, связанной с СК</li> <li>• Отсутствие лабораторных показателей эффективности</li> </ul>

			улучшение показателей гликемии (≈60%) и артериального давления Клинические признаки и симптомы гиперкортицизма улучшились	-гипокалиемия, -артралгия, - периферические отеки, -гипертония, -вагинальные кровотечения, - НН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сложно применять вне специализированной клинической практики</li> <li>• Существует риск развития гипокалиемии и надпочечниковой недостаточности; требуется тщательный мониторинг</li> <li>• Необходимо тщательно изучить другие лекарственные препараты на предмет возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами.</li> </ul>
--	--	--	--	---	---

Исследуемые лекарственные препараты с завершенной 3-й фазой клинических испытаний

Стероидогенез надпочечников	Левокетоконазол 274,275	300–1200 мг/д, ДД, ЧР	Открытое исследование 3 фазы : Нормализация УКС на 31% первичная конечная точка; 42% при использовании условных данных (сравнимо с другими исследования) Фаза 3 рандомизированная исследование по выводу средств: потеряно 41% реакция на препарат против 96% с плацебо Клинические признаки и симптомы гиперкортицизма улучшились	Нарушения ЖКТ, головная боль, отеки, ↑ ферменты печени, НН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводится исследование; УКПЛ и ЕАЛС признали препарат орфанным для лечения эндогенного СК</li> <li>• Возможно, риск гепатотоксичности ниже, чем при применении кетоконазола, на животных моделях, хотя прямых исследований на людях не проводилось</li> <li>• Требуется желудочная кислота, избегайте ИПП</li> <li>• Риск удлинения интервала QTc</li> <li>• Необходимо тщательно изучить другие лекарственные препараты на предмет возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами</li> </ul>
-----------------------------	-------------------------	-----------------------	---	--	--

Для медикаментозного контроля эндогенного гиперкортицизма используются препараты с различным механизмом действия (Таблица 6), в большинстве случаев не зарегистрированные по показаниям для лечения ЭГ. В США, Европе, Российской Федерации и других странах для лечения взрослых пациентов, у которых хирургическое лечение АКТГ зависимого синдрома Кушинга неэффективно или невозможно, официально зарегистрирован препарат пасиреотид\*\*.

• Мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид\*\* рекомендован для лечения АКТГ зависимого синдрома Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения.

### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

**Медикаментозная терапия:** воздействие на Соматостатиновые и дофаминовые рецепторы гипофиза

Как агонист дофамина каберголин, так и лиганд соматостатиновых рецепторов пасиреотид используются у пациентов с БК с персистирующим или рецидивирующим гиперкортицизмом, хотя только пасиреотид одобрен для применения в этой популяции. Опухолевый эффект клинически важен для пациентов с большой остаточной опухолью, а также для пациентов с прогрессированием кортикотропной опухоли или синдромом Нельсона.

**Пасиреотид:** В исследовании фазы 3 с участием 162 пациентов с СК, получавших пасиреотид, кортизол в суточной моче нормализовался на 6-м месяце у 15-26% пациентов без увеличения дозы. Более высокие показатели нормализации кортизола в моче наблюдались у пациентов с исходным кортизолом в моче  $<5 \times$  ВПН, и у большинства пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение.

Во второй фазе 3-го исследования 150 пациентам с СК назначали 10 мг или 30 мг внутримышечного введения пасиреотида ДВ в месяц. На 7-м месяце у 40% пациентов в обеих группах нормализовался СКМ независимо от титрования дозы, с более высоким ответом у пациентов с исходным СКМ  $<2 \times$  ВГН. На 12-м месяце улучшения артериального давления были больше у пациентов с нормализованным СКМ; ИМТ, вес, окружность талии и КЖ улучшались независимо от контроля СКМ. Долгосрочные исследования показали, что биохимические и клинические улучшения могли сохраняться в течение пяти лет у отдельных пациентов, которые продолжили исследование. Обратите внимание, что в реальных условиях имеются ограниченные данные о долгосрочном соблюдении режима лечения, и несколько исследований показывают высокий уровень прекращения лечения. Лечение пасиреотидом ДВ также уменьшало средний объем опухоли на 17,8% при приеме 10 мг и на 16,3% при приеме 30 мг, при этом у 43% и 47% пациентов, соответственно, наблюдалось снижение на  $\geq 20\%$ .

Следует отметить, что отдельное продольное исследование у пациентов с СК с синдромом Нельсона после БЛА показало, что пасиреотид ДВ быстро подавлял уровни АКТГ и приводил к устойчивому снижению в течение 24 недель.

От одной до двух третей опухолей СК содержат мутацию в *USP8*, и эти мутировавшие опухоли могут демонстрировать более высокую экспрессию *SST5* по сравнению с опухолями дикого типа. Поскольку пасиреотид обладает высоким сродством к этому рецептору, мутационный статус *USP8* может оказаться полезным маркером для прогнозирования ответа на лечение.

При применении пасиреотида высок риск развития гипергликемии. В двух исследованиях фазы 3 примерно у 70% пациентов сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с гипергликемией, при этом примерно половине пациентов потребовалось назначение новых противодиабетических препаратов или коррекция дозы. Считается, что высокая частота гипергликемии является результатом ингибирования секреции инсулина и инкретина в

сочетании с меньшей степенью ингибирования глюкагона. Лечение агонистами рецепторов GLP-1 или Таким образом, считается, что ингибиторы DDP-4 полезны.

#### **Комментарии:**

*Пасиреотид\*\* – единственный препарат в Российской Федерации, который официально зарегистрирован для лечения АКТГ зависимого синдрома Кушинга.*

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

2) *Коррекция дозы с шагом в 300 мкг проводится каждые 3 месяца и разрешена в сторону увеличения при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или уменьшения при достижении нижней границы референсных значений уровня кортизола в суточной моче.*

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

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

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

**Каберголин:** Доступные данные по СК получены в основном из небольших ретроспективных исследований, демонстрирующих нормализацию биохимических показателей у 25-40% пациентов с потерей контроля у 20-40% первоначально нормализованных.

Ретроспективное многоцентровое когортное исследование 53 пациентов, получавших каберголин в средней дозе 2,3 мг / нед (диапазон 0,5–6,0), показало нормальную СКМ у 40% пациентов в течение первого года, но только у 23% из них наблюдалась устойчивая нормализация СКМ через 32,5 месяца наблюдения.

Более низкий контрольный показатель может быть связан с недостаточным титрованием, поскольку меньшее исследование с участием 20 пациентов, получавших каберголин в максимальной дозе 7 мг / нед (медиана 3,5 мг / нед), показало нормализацию СКМ у 40% пациентов через 24 месяца. Вес, гликемический контроль и артериальная гипертензия улучшились у 25-40% полностью ответивших пациентов, а уменьшение опухоли отмечено у 50%. Пациенты с синдромом Нельсона также могут реагировать на каберголин, и сообщалось о нормализации уровня АКТГ и уменьшении опухоли.<sup>220</sup> Несмотря на то, что каберголин не одобрен в данной практике, он применялся беременным пациенткам с пролактиномами и другими аденомами гипофиза, включая СК. “Неконтролируемый шоппинг”<sup>221</sup> Такое поведение может проявляться в течение нескольких месяцев после начала терапии каберголином или может проявиться позже и улучшаться или исчезать после прекращения лечения.

Высокие кумулятивные дозы производных эрготамина агонистов дофамина, применявшихся у пациентов с болезнью Паркинсона, были связаны с риском регургитации клапанов сердца. Хотя одно исследование пролактином показало, что умеренная трехстворчатая регургитация чаще наблюдалась при более высоких дозах, крупное

многоцентровое исследование не выявило связи между кумулятивной дозой каберголина и распространённостью каких-либо клапанных аномалий с поправкой на возраст. Более того, мета-анализ показал, что остаётся открытым вопрос о том, являются ли такие эхокардиографические данные клинически значимыми.

*Каберголин\*\** может быть рекомендован для лечения АКТГ зависимого синдрома Кушинга при неэффективности нейрохирургического лечения, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина.

### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 3)

**Комментарии:** *Необходимо учитывать, что возможность применения каберголина\*\* для лечения СК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача*

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

### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С (степень достоверности 2)

**Медикаментозная терапия:** *Нацелена на стероидогенез надпочечников*

Ингибиторы стероидогенеза надпочечников, которые доступны уже много лет, включая кетоконазол, метирапон, митотан и этомидат, а также недавно одобренный осилодростат, блокируют один или несколько ферментов надпочечников, снижая синтез ГК и/или выработку и секрецию андрогенов надпочечниками. Они эффективны в контроле избытка кортизола, но не воздействуют непосредственно на аденому, секретирующую АКТГ гипофизом, и не восстанавливают циркадный ритм оси ГГН.

При подборе дозы для достижения нормализации уровня кортизола существует риск развития надпочечниковой недостаточности при чрезмерном лечении. В качестве альтернативы, для пациентов, получающих блокирующе-заместительную терапию, существует риск неадекватной заместительной терапии ГК, если блокада неполная. Некоторые нежелательные явления (НЯ) связаны с повышением АКТГ у пациентов с БК и накоплением гормонов надпочечников, обладающих минералокортикоидной или андрогенной активностью, непосредственно перед блокадой. Потенциальные НЯ, связанные с межлекарственным взаимодействием, являются ключевым фактором при выборе и использовании лечения.

**Кетоконазол:** блокирует многочисленные ферменты надпочечников, включая те, которые участвуют на ранних стадиях биосинтеза стероидов. Это позволяет избежать избыточной циркуляции предшественников андрогенов и минералокортикоидов, но также может снижать синтез гонадных стероидов; у мужчин могут наблюдаться гипогонадизм и гинекомастия, которые могут ограничивать длительное лечение. Обзор 310 пациентов с КС, получавших в 5 исследованиях среднюю дозу 673,9 мг / сут и наблюдавшихся в среднем в течение 12,6 месяцев, показал нормализацию СКМ у 64,3% (медиана 50%; диапазон 44,7–92,9%), но до 23% первоначально реагирующих пациентов потеряли биохимический контроль и сбежали.

Аналогично, данные, полученные в результате крупнейшего ретроспективного исследования 200 пациентов с СК, принимавших кетоконазол, показали, что 64,7% из 51 пациента получали лечение более 24 месяца приёма средней дозы 600 мг/сут привели к

нормализации уровня кортизола в суточной моче, но у 15,4% пациентов этого не произошло. Также наблюдалось улучшение клинических характеристик КС, включая снижение массы тела и артериального давления, улучшение метаболизма глюкозы и уменьшение мышечной слабости. Гепатотоксичность, наблюдаемая у 10-20% пациентов, в основном протекает бессимптомно с лёгким или умеренным повышением активности печёночных ферментов ( $\leq 5 \times$  ВПН) и обычно проявляется в течение первых 6 месяцев лечения; по-видимому, они не зависят от дозы и проходят в течение 2-12 недель после снижения дозы или отмены препарата.

Однако, поскольку сообщалось о серьёзной гепатотоксичности у пациентов без очевидных факторов риска, Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (УКПЛ) ввело предупреждение "чёрного ящика" и рекомендует еженедельный мониторинг тестов функции печени (ФТП) у пациентов с грибковыми инфекциями, получавших кетоконазол. Следует отметить, что использование кетоконазола для лечения СК в США запрещено. Желудочно-кишечные расстройства часто встречается у 5-20% пациентов, а кожная сыпь наблюдается примерно у 5%. При применении кетоконазола существует ряд межлекарственных взаимодействий; необходим тщательный обзор списка лекарств пациента на предмет потенциально проблемных взаимодействий.

**Метирапон:** Лечение 11ингибитором-hydroxylase inhibitor metyrapone у 120 пациентов с СК (5 исследований; средняя доза 2127,5 мг/сут, средний срок наблюдения 8,7 месяцев) показала нормализацию кортизола в моче у 71% (медиана 75,5%; диапазон 45,4–100%), при этом до 18% из них выбыли после первоначального ответа. 179. В последующем ретроспективном многоцентровом исследовании 164 пациентов с КС сообщалось, что 43% достигли биохимического контроля в среднем за 8 месяцев монотерапии при средней начальной дозе 1040 мг/сут и возрастает до 1425 мг/сут. Обсервационное исследование 31 пациент с КС, включая 20 с БК, продемонстрировали, что средняя доза 1000 мг / сут в течение 9 месяцев вызывала быстрое снижение как СКМ, так и УНКС в течение первого месяца лечения (-67 и -57%, соответственно, от исходного уровня) с устойчивой нормализацией у 70% и 37% пациентов, соответственно, при последнем посещении. У трех пациентов через 9 месяцев наблюдалась потеря контроля, несмотря на нормальные уровни СКМ через 6 месяцев, и у 2 пациентов также были нормальные уровни УНКС. Примечательно, что 11-дезоксикортизол может вызывать клинически значимую перекрёстную реактивность с кортизолом как в иммунологических анализах крови, так и в моче. Недавно представленное многоцентровое проспективное исследование 50 пациентов с КС показало, что у 47% через 12 недель нормализовался СКМ; средняя доза метирапона составила 1500 мг / сут (250; 5750), а НН был зарегистрирован у 12% пациентов.

У пациентов, получавших метирапон, обычно наблюдается общее улучшение клинических показателей КС (66% в проспективном исследовании), таких как артериальное давление, метаболизм глюкозы, психические нарушения и мышечная слабость.

Гирсутизм, головокружение, артралгия, повышенная утомляемость, гипокалиемия и тошнота являются наиболее частыми НЯ при применении метирапона; ОНЯ, болях в животе и атопическом дерматите сообщается реже. СОЭ, вторичные по отношению к гиперандрогении, могут ограничивать длительное лечение, особенно у женщин.

**Осилодростат:** проверка концепции и проспективные исследования 2-й фазы показали, что осилодростат, ингибитор 11 $\beta$ -гидроксилазы и альдостеронсинтазы, эффективен в снижении уровня кортизола и хорошо переносится. Это было дополнительно оценено у 137 пациентов

с БК, включённых в 3-ю фазу проспективного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования отмены. После 12 недель открытого титрования дозы и ещё 12 недель открытого дозооптимизированного лечения, 72 пациента (53%) сохраняли нормальный СКМ и имели право на рандомизацию. К 34-й неделе, в конце периода рандомизированного лечения, у 86% пациентов, рандомизированных на осилодростат, сохранялся нормальный СКМ по сравнению с 29% пациентов, рандомизированных на плацебо (OR 13,7 [95% ДИ: 3,7, 53,4];  $p < 0,0001$ ). Лечение осилодростатом также привело к клиническим улучшениям. К 48-й неделе у пациентов наблюдалось значительное снижение массы тела, артериального давления, общего холестерина и уровня ЛПНП, а также снижение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и HbA1c. Показатели качества жизни и депрессии также улучшились.

О тошноте, анемии и головной боли сообщалось у 8-11% пациентов, в то время как о СОЭ, связанных с гипокортицизмом, сообщалось примерно у половины пациентов, в основном в период открытого подбора дозы. Они, как правило, поддавались лечению снижением дозы или перерывами в лечении, хотя замена ГК потребовалась 25 из 70 (36%) пациентов с одним или несколькими АЭ, связанными с гипокортицизмом. Кроме того, 42% пролеченных пациентов в фазе 3 исследование показало эффекты, связанные с повышением уровня предшественников надпочечниковых стероидов, включая гипокалиемию и артериальную гипертензию; 11% женщин сообщили о гирсутизме. В другом крупном проспективном исследовании фазы 3 значительно большая доля пациентов, получавших осилодростат (77,1%), достигла среднего значения СКМ  $\leq$  ВПН после 12 недель лечения по сравнению с плацебо (8,0%), при этом наблюдались улучшения клинических характеристик, маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и качества жизни. Интересно, что НЯ, связанные с гипокортицизмом, имели место у 27,4% пациентов, что намного меньше, чем в предыдущем исследовании.

**Митоган:** ингибирует несколько стероидогенных ферментов и оказывает длительное аденолитическое действие на секретирующие стероиды клетки коры надпочечников. Он подавляет гиперкортицизм в 80% случаев, но с медленным началом действия и сильно изменяющейся биодоступностью. Индукция быстрой инактивации кортизола, опосредованной СУР3А4, приводит к необходимости в 2-3-кратном увеличении заместительной дозы ГК, когда требуется лечение НН или при стратегии "блокируй и заменяй". Его редко применяют при БК. Большинство участников сочли, что применение митогана должно быть ограничено пациентами с карциномой надпочечников.

**Этомидат:** *Было показано, что этомидат, первоначально разработанный как анестетик, быстро нормализует уровень кортизола, что привело к использованию для острого контроля тяжёлого гиперкортицизма у госпитализированных пациентов.*

Низкие дозы этомидата (0,04-0,05 мг / кг / ч) вызывают частичную блокаду; высокие дозы (0,5–1 мг / кг / ч) обеспечивают полную блокаду, при этом внутривенно используется гидрокортизон, чтобы избежать НН, вызванного этомидатом. Очень низкие дозы (0,025 мг / кг / ч) может применяться у госпитализированных пациентов за пределами отделения интенсивной терапии, хотя это может зависеть от местной практики.

По сравнению с липидным составом препарат на основе пропиленгликоля чаще вызывает тромбофлебит и боль при инъекции, а также дополнительные АЕС, такие как гемолиз и повреждение почечных канальцев, а также лактоацидоз при высоких дозах.

**Комментарии:** *Необходимо учитывать, что возможность применения мифепристона для лечения АКТГ зависимого СК официально не зарегистрирована в Узбекистане, и этот факт*

*должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (Табл. 6).*

**Блокаторы стероидогенеза** – препараты, преимущественно влияющие на синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения. Медикаментозная терапия: воздействие на Глюкокортикоидные рецепторы периферических тканей

**Мифепристон:** Блокатор глюкокортикоидных рецепторов мифепристон эффективен в борьбе с некоторыми проявлениями гиперкортицизма независимо от этиологии.

Открытое исследование 50 пациентов с эндогенным КС, включая 43 пациента с БК, показало, что после 24 недель лечения у 60% пациентов с сопутствующим диагнозом СД2 или нарушенной толерантностью к глюкозе наблюдалось значительное снижение площади под кривой глюкозы на  $\geq 25\%$  от исходного уровня во время перорального теста на толерантность к глюкозе, а у 38% пациентов с артериальной гипертензией диастолическое артериальное давление было значительно снижено на  $\geq 5$  мм рт.ст. Также улучшились резистентность к инсулину, вес, окружность талии и качество жизни.

У двенадцати пациентов наблюдалось повышение артериального давления, в том числе у 9 пациентов с гипокалиемией, которым потребовался спиронолактон, что соответствовало активации минералокортикоидных рецепторов. Также сообщалось о гипертрофии эндометрия и нерегулярных менструальных кровотечениях, что согласуется с антипрогестероновой активностью этого препарата. Дексаметазон был назначен 7 пациентам с признаками и симптоматикой НН, что подчёркивает необходимость тщательного наблюдения. Важно отметить, что уровень кортизола остаётся высоким, и показатели низкого уровня кортизола, обычно используемые для подтверждения НН, вызванного чрезмерным лечением другими медикаментозными методами, не могут быть использованы с мифепристоном. Скорее всего, могут быть использованы только клинические признаки

Продолжение лечения мифепристоном 27 пациентов с СК, включённых в долгосрочное расширенное исследование, показало устойчивое повышение АКТГ более чем в 2 раза, но прогрессирование объёма опухоли, наблюдаемое у 3 пациентов с макроаденомами в течение 25 месяцев от исходного уровня, не коррелировало с повышением АКТГ. Следует тщательно контролировать функцию щитовидной железы и при необходимости корректировать заместительную терапию тиреоидными гормонами. Следует тщательно пересмотреть все сопутствующие препараты, учитывая возможность лекарственного взаимодействия с мифепристоном.

#### **Медикаментозная терапия: клинические соображения и рекомендации:**

Мы рекомендуем индивидуализировать медикаментозную терапию для всех пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга в зависимости от клинического сценария, включая тяжесть гиперкортицизма. Разрешения регулирующих органов, доступность лечения и стоимость лекарств различаются в разных странах и определяют выбор лечения. Однако, по возможности, важно учитывать соотношение стоимости лечения со стоимостью и значительными неблагоприятными последствиями неэффективного или недостаточного лечения. У пациентов с тяжёлым заболеванием основной целью является агрессивное лечение для нормализации уровня кортизола (или действие кортизола при использовании мифепристона). Множественные серийные тесты как СКМ, так и УНКС используются для мониторинга результатов лечения.

#### **Первоначальный выбор метода лечения для медикаментозной терапии:**

Ингибиторы стероидогенеза надпочечников обычно используются в первую очередь, учитывая их надёжную эффективность. Пациентам с лёгкой формой заболевания и отсутствием видимой опухоли на МРТ обычно отдают предпочтение кетоконазолу, осилодростату или метирапону. Каберголин также может применяться при лёгкой форме АКТГ зависимого синдрома Кушинга; он менее эффективен и имеет более медленное начало действия, но требует менее частого приёма. Пациентам с лёгкой или среднетяжелой формой заболевания и некоторой остаточной опухолью может быть отдано предпочтение каберголину или пасиреотиду из-за потенциального уменьшения размеров опухоли. Однако высокая частота гипергликемии при применении пасиреотида делает выбор пациента критически важным.

Для пациентов с тяжёлым течением заболевания наиболее важной целью является быстрая нормализация уровня кортизола. При применении осилодростата и метирапона реакция обычно проявляется в течение нескольких часов, а при применении кетоконазола - в течение нескольких дней. Этомидат также действует быстро и может быть использован если пациент госпитализирован и не может принимать пероральные препараты. Пациентам с тяжёлым гиперкортицизмом могут потребоваться комбинации ингибиторов стероидогенеза. Однако, если гиперкортицизм очень тяжёлый и не реагирует на оптимизированную медикаментозную терапию, включая комбинированную, следует рассмотреть возможность проведения БЛА, чтобы избежать ухудшения результатов.

Другие факторы, влияющие на пациента, могут быть важны для первоначального выбора лечения. Например, каберголин не следует применять пациенткам с биполярным расстройством или расстройством контроля импульсов в анамнезе, но может быть предпочтительнее молодым женщинам, желающим забеременеть. Хотя ни один из этих препаратов специально не одобрен для применения во время беременности, метирапон может с осторожностью назначаться отдельным беременным женщинам. В таких случаях, учитывая более высокий нормальный уровень кортизола во время беременности, используется более высокий пороговый уровень кортизола, такой как  $1,5 \times \text{ВПН}$ .

Мифепристон улучшает ключевые клинические проявления, связанные с гиперкортицизмом, в частности гипергликемию и увеличение массы тела. Однако его применение в стандартной клинической практике может быть затруднено, и он часто усугубляет гипокалиемию. Не существует надёжных биохимических маркеров для мониторинга уровня кортизола, повышающих риск развития НН из-за чрезмерного лечения, а длительный период его полувыведения требует замены ГКС в стрессовых дозах на несколько дней, предпочтительно дексаметазоном, если возникает НН. Поскольку измерение уровня кортизола не помогает при дозировании или мониторинге безопасности, мифепристон следует применять только врачам с большим опытом лечения СК; также важно информировать пациентов о том, что мониторинг уровня кортизола ненадёжен, особенно при НН.

Существует мало точных данных, подтверждающих конкретные схемы комбинированной терапии, но некоторые из них были описаны. Многие эксперты рассматривают возможность сочетания кетоконазола с метирапоном для максимальной блокады надпочечников, когда монотерапия неэффективна, или для снижения доз обоих препаратов, хотя ингибитор стероидогенеза плюс средство, нацеленное на опухоль, такое как кетоконазол плюс каберголин, также является рациональной комбинацией, особенно при наличии видимой опухоли. Другие комбинации, которые могут быть

использованы, включают тройные дозы каберголина, пасиреотид, плюс кетоконазол, и метирапон, кетоконазол, плюс митотан. Также следует учитывать риск усиления побочных эффектов при комбинированной терапии, таких как удлинение QTc.

### **Выбор ингибитора надпочечникового стероидогенеза:**

Самый длительный клинический опыт применения ингибиторов надпочечникового стероидогенеза связан с кетоконазолом и метирапоном. Эти препараты одобрены для применения при БК в Европе, но не в Соединенных Штатах (где в этой категории одобрен только осилодростат), и они могут быть недоступны в некоторых странах. Кетоконазол может быть предпочтительнее из-за простоты титрования дозы, но его часто занижают из-за боязни вызвать гепатотоксичность. Следует регулярно контролировать уровень ФТП, но лечение необязательно прекращать, если уровень ФТП незначительно повышен, но стабилен. Осилодростат и метирапон могут обеспечить быстрый контроль у большинства пациентов. Они не ограничиваются мониторингом синдром ЛФТС и гипогонадизм у мужчин не встречаются. Ожидается, что осилодростат будет использоваться все шире по мере того, как он станет широко доступным, учитывая его высокую эффективность и дозировку два раза в день. Необходимо контролировать влияние НН и осилодростата на андрогены, но пока неизвестно, должен ли выбор лечения основываться на поле пациента при длительном лечении. Митотан, редко применяемый для лечения пациентов с СК в большинстве центров, оказывает более медленное начало действия.

Для пациентов с тяжёлым течением заболевания, циклическим КС и пациентов, не имеющих права на хирургическое вмешательство, может быть рассмотрен режим блокады и замещения. Это может быть особенно полезным подходом если контрольные визиты нечасты из-за внешних факторов, таких как пандемия, отсутствие транспорта или другие проблемы. Необходима осторожность, чтобы избежать чрезмерной замены ГК и индуцирования ятрогенного КС.

### **Мониторинг реакции на медикаментозную терапию**

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

Всем пациентам необходим регулярный мониторинг эффективности лечения, включая измерение уровня кортизола (за исключением мифепристона), а также симптомов и сопутствующих заболеваний у пациента, особенно веса, гликемии и артериального давления. Кроме того, важно учитывать качество жизни, предпочтительно на основе результатов, о которых сообщают пациенты. Уровни кортизола часто измеряются с помощью СКМ; примечательно, что этот тест бесполезен для диагностики НН. Утренний кортизол и / или УНКС могут быть использованы в качестве альтернативы, но из-за потери циркадного ритма неясно, имеет ли смысл ориентироваться только на суточную секрецию.

Тем не менее, утренние значения кортизола могут быть особенно актуальны у пациентов, принимающих более высокие дозы лекарств вечером по сравнению с утренними. Пациенты, у которых нормализовались как СКМ, так и УНКС с помощью пасиреотида ДВ, показали лучшие клинические результаты, чем у тех, кто нормализовал только СКМ, а более высокая доза препаратов перед сном дважды в день может помочь восстановить циркадный ритм, но нет строгих доказательств в поддержку последнего подхода. Поскольку дизайн, схемы повышения титрования лекарств, группы сравнения, критерии включения / исключения и первичные конечные точки различаются даже в разных проспективных исследованиях, трудно напрямую сравнивать результаты лечения как по эффективности, так и по побочным эффектам. Кроме того, некоторые препараты не были проспективно изучены для лечения КС. При использовании нормализации СКМ в качестве цели наибольшей эффективностью обладает осилодростат, основанный на данных

нескольких проспективных клинических исследований, за которым следуют метирапон (ретроспективные данные), кетоконазол (ретроспективные данные), пасиреотид (проспективные данные) и каберголин (ретроспективные данные).

В качестве улучшения клинических характеристик КС и сахарного диабета используются следующие что касается эффективности мифепристона, то его нельзя напрямую сравнивать по биохимической эффективности с другими доступными методами лечения. Следует рассмотреть вопрос об изменении лечения, если уровень кортизола устойчиво повышается после 2-3 месяцев приёма максимально переносимых доз. Если уровень кортизола не нормализуется, а снижается, и / или наблюдается некоторое клиническое улучшение, может быть рассмотрена комбинированная терапия. При явной резистентности к лечению мы предлагаем перейти на другую терапию. Однако важно убедиться, что недостаточный контроль заболевания из-за недостаточной дозировки не был неверно истолкован как резистентность к лечению. При применении препаратов, нацеленных на надпочечники, может возникнуть беспокойство по поводу роста опухоли из-за прерывания обратной связи АКТГ-кортизол. Однако может быть трудно определить, вызвано ли такое прогрессирование опухоли потерей обратной связи или отражает лежащее в основе поведение агрессивного, рецидивирующего заболевания. Мы рекомендуем контролировать уровень АКТГ, поскольку значительное повышение может предвещать рост новой опухоли и необходимость проведения МРТ, с важными оговорками, что период полураспада АКТГ короткий, а уровни колеблются и поэтому не обязательно могут отражать рост опухоли. При прогрессирующем увеличении размера опухоли, лечение следует приостановить и пересмотреть тактику ведения. МРТ обычно проводится через 6-12 месяцев после начала лечения и повторяется каждые несколько лет в зависимости от клинического сценария. При комбинированной терапии также важно контролировать потенциальную перекрывающуюся токсичность, особенно удлинение QTc, а также межлекарственные взаимодействия.

### **Первичная и предоперационная медикаментозная терапия**

#### ***De Novo СК***

Первичная медикаментозная терапия применяется, когда успешное удаление аденомы маловероятно из-за неблагоприятной локализации, значительной инвазивности или отсутствия визуализации на МРТ. Недавние двойные слепые рандомизированные исследования фазы 3, оценивающие эффективность нескольких новых препаратов, включали лишь небольшой процент пациентов с СК *de novo* в диапазоне от 0% до 28%. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы продемонстрировать полезность различных медикаментозных методов лечения в этих условиях, либо в виде монотерапии, либо в комбинации, при этом также принимая во внимание потенциальное влияние такого лечения на размер аденомы.

Опубликованные данные относительно предоперационной медикаментозной терапии у пациентов с СК немногочисленны, и у большинства пациентов она не применяется, хотя существуют региональные различия. Метаанализ не выявил различий в скорости нормализации уровня кортизола между теми, кто получал препараты, снижающие уровень кортизола, в предоперационных условиях по сравнению с последующим использованием в качестве вспомогательного лечения. Это может быть вариантом у тяжелобольных пациентов, которым операция противопоказана или если время ожидания операции длительное или у пациентов с опасными для жизни осложнениями гиперкортицизма, требующего быстрого контроля уровня кортизола. Опросов врачей показывают, что предоперационная терапия, в основном кетоконазолом

и/ или метирапоном, применяется до 20% пациентов с СК, особенно с более тяжёлыми клиническими проявлениями или невидимой аденомой. Ретроспективные исследования показывают, что предоперационная терапия ингибиторами стероидогенеза в среднем в течение 4 месяцев приводит к нормализации уровня кортизола на 50-72%, хотя субъективное улучшение симптомов наблюдалось только в трети случаев. Более низкие показатели послеоперационного гипoadrenalизма от предоперационной медикаментозной терапии теоретически могли бы защитить от возникновения провоспалительного и прокоагулянтного состояния, но послеоперационные осложнения, включая ВТЭ, одинаковы независимо от их применения. Если ось ГГН восстанавливается во время предоперационного лечения, НН может не возникнуть в послеоперационном периоде, поэтому может быть сложнее определить, присутствует ли ремиссия. Предоперационный приём каберголина, вероятно, имеет ограниченное значение, поскольку значительное снижение уровня кортизола наблюдалось только у одной четвертой пациентов в когорте, получавших проспективное лечение в течение 6 недель.

### **Клинические соображения и рекомендации:**

Нет точных данных, подтверждающих использование первичной или предоперационной медикаментозной терапии. Большинство экспертов рассмотрели бы такой подход с применением ингибиторов надпочечникового стероидогенеза, если операция откладывается либо из-за расписания, либо из-за внешних факторов, таких как пандемия. Пациентам с тяжёлым СК, у которых имеются потенциально опасные для жизни метаболические, психиатрические, инфекционные или сердечно-сосудистые / тромбоэмболические осложнения, в отдельных случаях также может помочь предоперационная медикаментозная терапия. Хотя это не было чётко подтверждено, некоторые эксперты считают, что это может оказывать потенциально благоприятное влияние на уровень глюкозы, сердечно-сосудистую систему и показатели свёртываемости крови. Немногие используют его для уменьшения выраженности послеоперационных проявлений отмены кортизола. Мониторинг и последующее наблюдение за пациентами, получавшими предоперационную терапию, могут быть сложными, поскольку послеоперационные оценки уровня кортизола для хирургического лечения ненадёжны. Мнение пациента относительно этого подхода было бы полезно включить в будущие научные исследования.

### **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ D (степень достоверности 2)**

**Комментарии:** *Необходимо учитывать, что возможность применения этих препаратов для лечения СК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (Табл. 6).*

*Препараты, их режим дозирования и уровни доказательности представлены в Таблице 9. Основные нежелательные явления, развивающиеся на фоне терапии сведены в Таблице 7.*

### **Основные нежелательные эффекты препаратов, которые применяются для лечения АКТГ зависимого синдрома Кушинга**

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenکو-kushinga.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenکو-kushinga.pdf)

Таблица. 7.

Препарат	Основные нежелательные эффекты
----------	--------------------------------

Пасиреотид**	Гипергликемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синусовая брадикардия, Холелитиаз
Метирапон	Нарушения со стороны ЖКТ, сыпь, гирсутизм, акне, отеки, головокружение, атаксия, артериальная гипертензия, гипокалиемия
Кетоконазол	Гепатотоксичность, сыпь, нарушения со стороны ЖКТ, седация, гипогонадизм, гинекомастия у Мужчин
Митоган	Неврологические осложнения (головокружения, атаксия, снижение памяти), дислипидемия, тератогенный эффект до 5 лет после отмены
Осилдростат	Тошнота, Анемия, Головная боль
Каберголин**	Головокружение, тошнота, постуральная гипотензия, риск патологии сердечных клапанов при длительном использовании
Мифепристон	Нарушения со стороны ЖКТ, острая надпочечниковая недостаточность, гипокалиемия, гиперплазия эндометрия, сыпь

#### 4.2. Хирургическое лечение

□ Всем пациентам с впервые установленным диагнозом АКТГ зависимый синдром Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

#### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

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

Трансфеноидальная хирургия (ТСС) рекомендуется в качестве терапии первой линии для пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга. Ремиссия, обычно определяемая как послеоперационный уровень кортизола в сыворотке крови <55 нмоль/л (<2 мкг/ дл), наблюдается примерно у 80% пациентов с микроаденомами и 60% случаев с макроаденомами, если процедура выполняется опытным хирургом. Пациентам в стадии ремиссии требуется замена ГК до восстановления оси ГГН. Поскольку ремиссия может затянуться, такие случаи

обычно можно выявить при мониторинге до послеоперационного снижения уровня кортизола. Иногда пациенты с умеренным гиперкортицизмом, циклическим СК или те, кто получал медикаментозное лечение до операции, могут достичь ремиссии без выраженного послеоперационного гипокортицизма.

Лечение в крупном центре опытным хирургом и характеристики опухоли, такие как обнаружение на МРТ, неинвазивность и размер <1 см, по-видимому, коррелируют с более высокими показателями ремиссии; остаётся неясным, есть ли потенциальная дополнительная польза при эндоскопическом подходе к макроаденомам. В целом, частота осложнений низкая, а у более опытных хирургов показатели ещё ниже. Впервые выявленный гипопитуитаризм, наблюдаемый примерно у 10% пациентов, как а также постоянный несахарный диабет (ДИ), утечка спинномозговой жидкости (ликвора) и ВТЭ, наблюдаемые <у 5% пациентов, являются наиболее распространёнными осложнениями; периоперационная смертность составляет <1%.

Как измерить хирургический опыт при СК, остаётся неясным. Больницы, которые ограничивают количество нейрохирургов, выполняющих ТАГ, демонстрируют лучшие результаты и меньшее количество осложнений, более короткий срок пребывания в послеоперационном периоде и более низкие затраты. Данные опроса показывают, что нейрохирурги, выполнившие более 200 ТСС, имеют самый низкий уровень осложнений. Региональные нейрохирургические бригады из 4-5 специалистов на 2,5–5 млн жителей потенциально могут обеспечить оптимальные результаты, снизить затраты и повысить качество медицинской помощи в целом.

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

#### □ **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ С** (степень достоверности 2)

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

*Осложнения хирургического вмешательства: развитие несахарного диабета, электролитные нарушения (гипонатриемия), выпадение других тропных функций гипофиза, неврологические осложнения, инфекционные осложнения.*

- После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания с низким риском рецидива рекомендовано регистрировать в случае развития лабораторно уровень кортизола в крови <50 нмоль/л) в первые дни после операции. Ремиссия также может быть зарегистрирована позже при нормализации всех показателей (ритм АКТГ, кортизола, нормальный уровень кортизола в суточной моче).

#### **Мониторинг на предмет рецидива:**

Рецидив после успешной операции на гипофизе характеризуется как повторное появление клинических и биохимических признаков гиперкортицизма после начальной ремиссии. Низкий или необнаруживаемый уровень кортизола в ближайшем послеоперационном периоде является определяющим критерием ремиссии, но не обязательно предсказывает отсутствие рецидива у некоторых пациентов, у которых наблюдается ранняя ремиссия с очень низким уровнем

послеоперационного кортизола, может наблюдаться более поздний рецидив. Опубликованная частота рецидивов варьируется от 5% до 35%, причём половина возникает в течение первых 5 лет после операции, а половина – в течение 10 и более лет.

Требуется пожизненное наблюдение на предмет рецидива. У пациентов, которые ответили на десмопрессин до операции, ранняя послеоперационная потеря ответа на десмопрессин с / без дексаметазона или CRH может предсказывать риск рецидива, но не используется постоянно или не рекомендуется большинством экспертов.

По сравнению с их использованием при первичной диагностике СК, тесты НКС, 1 мг ТПД, СКМ и десмопрессина обладают более низкой чувствительностью к рецидиву, но специфичность высока, до 95% и более. НКС может выявлять повышенный уровень кортизола в послеоперационном периоде раньше, чем 1 мг ТПД, в то время как СКМ обычно является последним тестом, который становится аномальным у пациентов с рецидивом.

### Лабораторные тесты для диагностики СК и мониторинга рецидива СК

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

Таблица. 8.

Диагностика					
<i>Тест</i>	<i>Уровень отсечки</i>	<i>Чувствительность (%)</i>	<i>Специфичность (%)</i>	<i>Преимущества/ Инструкция по тестированию</i>	<i>Недостатки/поводные камни</i>
1 мг ТПД	1,8 мкг/дл (50 нмоль/л)	98	81	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая прогностическая ценность отрицательного результата</li> <li>• Легко администрировать поставщику медицинских услуг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Распространенные ложные срабатывания</li> <li>• Изменчивый метаболизм дексаметазона может увеличить ошеломляющие результаты</li> </ul>
24-часовой СКМ	Референтный диапазон для конкретного анализа	91	81,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широкий диапазон нормальных значений</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трудоемкий процесс для пациента</li> <li>• между выборками может составлять 50%, из-за этого требуется 2-3 сбора</li> </ul>

УКС	Референтный диапазон для конкретного анализа	97	97,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Простота выполнения пациентом</li> <li>• Пациенты должны быть предупреждены о том, что они не должны есть, пить, курить или чистить зубы за 15 минут до сбора образцов слюны</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменчивость внутри пациента</li> <li>• уровень отсечки существенно различаются в зависимости от эталона лаборатории</li> <li>• Возможность заражения тропическими гидрокортизоном</li> <li>• Недоступно во всех центрах</li> </ul>
-----	--	----	------	--	--

**Клинические соображения и рекомендации**

**При подтверждении БК:**

*Если подозревается наличие БК:*

- Начните либо с СКМ и/или УКС; ТПД также может быть вариантом, если УКС неосуществим
- Несколько УКС могут упростить сбор данных о пациентах
- Используйте любой тест
- В среднем в СКМ 2-3 сбора
- УКС  $\geq 2$  в течение последовательных дней
- ТПД полезен для вахтовых работников, но не для женщин, принимающих эстрогенсодержащие препараты.
- Измерение уровня дексаметазона вместе с кортизолом утром после приёма 1 мг дексаметазона улучшает интерпретируемость теста

*Если подозревается СК из-за опухоли надпочечника:*

- Начните с ТПД
- УКС обладает более низкой специфичностью у этих пациентов

**Мониторинг на предмет рецидива**

<i>Тест</i>	<i>Уровень отсечки</i>	<i>Чувствительность (%)</i>	<i>Специфичность (%)</i>	<i>Преимущества</i>	<i>Недостатки</i>
УКС	0,27 мкг/дл (7,5 нмоль/л)	75-90	93-95	• У большинства пациентов патология наступает раньше, ТПД и СКМ	• Изменчивость внутри пациента • Может быть нормальным, несмотря на рецидив
24-часовой СКМ	1,6 × ВПН	68	100	• Прямое отражение	• ~50% Изменчивость

				биодоступного кортизола	внутри пациента • Последний тест, становится ненормальным
Десмопрессин	Абсолютный прирост кортизола на 7,0–7,4 мкг/дл от исходного уровня**	68	95	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Самый ранний тест, который становится положительным в некоторых случаях исследования</li> <li>• Предсказывает наличие кортикотропной опухоли</li> <li>• Может стать положительным до появления рецидива клинической аденомы</li> </ul>	• Динамическое трудоёмкое тестирование
1 мг ТПД	1,8 мкг/дл (50 нмоль/л)	N/A	N/A	• Вероятно, это будет ненормально до 24 часов СКМ	• Ограниченные фактические данные, конкретно оценивающие полезность для рецидива

#### УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)

**Комментарии:** *Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Экзогенные глюкокортикоиды могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, поэтому оценивать ремиссию болезни лучше на отмене терапии. Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет).*

*Пациенты с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании, пристальном наблюдении, даже при установлении ремиссии заболевания эти пациенты имеют более высокий риск рецидива (20-30%). В качестве дополнительного теста оправдано исследование кортизола в суточной моче. Экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль Экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль /сут свидетельствует о ремиссии заболевания, уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/сут является сомнительным, а уровень кортизола в суточной моче выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания*

При неэффективности всех методов лечения, или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжёлом течении гиперкортицизма (уровень

кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) рекомендуется проведение двусторонней адреналэктомии, преимущественно эндоскопическим методом.

Прогрессирование кортикотропной опухоли после БЛА является долгосрочной проблемой у 25-40% пациентов через 5-10 лет. Большинство случаев можно вылечить с помощью хирургического вмешательства, ЛТ или медикаментозной терапии. Однако множество агрессивных опухолей будет продолжать расти, и требуется долгосрочный мониторинг. Опубликован европейский консенсус, посвящённый ведению этих пациентов. Похоже, что беременность не влияет на прогрессирование кортикотропной опухоли после БЛА. Это может сделать БЛА предпочтительным вариантом у пациенток с немедленной беременностью в плане.

Однако в большинстве случаев БЛА редко проводится в качестве лечения первой линии после неудачной первичной операции на гипофизе, а продолжительность заболевания до операции на надпочечниках обычно составляет от 3 до 4 лет и более. Может ли это повлиять на долгосрочные результаты лечения и как именно, остаётся неизвестным.

### **Клинические рекомендации:**

У пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга БЛА часто рассматривается как лечение последней инстанции в большинстве центров после того, как все другие варианты оказались безуспешными. Однако проведение БЛА может быть оправдано раньше у пациентов с тяжёлым гиперкортицизмом, у которых необходимо быстрое и окончательное воздействие на уровень кортизола, чтобы избежать длительных системных эффектов неконтролируемого заболевания.

Многие экспертные центры рекомендуют БЛА на ранних стадиях заболевания женщинам с СК, желающим забеременеть. После БЛА для мониторинга используются плазменный АКТГ и серийная визуализация гипофиза с интервалами, продиктованными клиническим сценарием, обычно начиная через 6 месяцев после операции. Может потребоваться более частое обследование, если есть клиническое подозрение на прогрессирование кортикотропной опухоли.

### **Генетика СК**

Кортикотропные аденомы преимущественно спорадического происхождения, в основе которых лежит моноклональная экспансия единственной мутировавшей клетки. Эти аденомы в избытке экспрессируют EGFR, который сигнализирует об индукции выработки АКТГ. Соматические активирующие драйверные мутации в *USP8* присутствуют в 36-60% кортикотропных аденом. Эти мутации приводят к стойкой сверхэкспрессии EGFR, тем самым увековечивая гиперсинтез АКТГ. Редко встречаются мутации в глюкокортикоидном рецепторе *NR3C1*, онкогене *BRAF*, деубиквитиназе *USP48* и *TP53*. У 262 пациентов с семейными опухолевыми синдромами, такими как *MEN1*, *FIPA*, и *DICER1*, редко развиваются кортикотропные аденомы.

Было предложено, что кортикотропные опухоли могут быть классифицированы на основе *USP8* водителем мутации и клиническим поведением. Как *USP8* мутационный статус, могут прогнозировать рецидив после ТСС такие геномной классификации могут открыть новые возможности для более адресных, персонализированных методов лечения в будущем.

**Комментарии:** *Двухсторонняя адреналэктомия также может быть выполнена в критических ситуациях для спасения жизни больного. Операция должна выполняться в специализированном учреждении, опытным хирургом и преимущественно лапароскопическим методом. Систематический анализ публикаций, посвящённых двухсторонней*

адреналэктомии, позволил объединить данные 1320 пациентов (82% – синдрома Кушинга, 13% – АКТГ-эктопированный синдром, 5% – первичная гиперплазия надпочечников). Хирургическая летальность при проведении адреналэктомии у пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга составила менее 1%. Секреция кортизола из остаточной ткани надпочечников была обнаружена в 3-34% случаев, но менее 2% имели истинный рецидив заболевания. Эпизоды острой надпочечниковой недостаточности в исходе двухсторонней адреналэктомии наблюдались у 9,3 пациентов на 100 пациентов-лет (каждый девятый пациент из 100 наблюдений за год). У 21% больных развился синдром Нельсона. Отсроченная смертность (23 исследования, 690 пациентов) составила 46% в течение первого года после операции с медианой возраста летального исхода 62 года для АКТГ зависимого синдрома Кушинга и 53 года для АКТГ-эктопированного синдрома.

#### **4.3. Иное лечение**

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

\***Лучевая терапия** (радиотерапия, радиохирургия) рекомендована пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно.

#### **УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ В (степень достоверности 2)**

**Комментарии:** *Использование современных методов стереотаксического лучевого воздействия позволяет подводить высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. Высокая разрешающая способность современных методов диагностики, использование систем 3D-планирования, применение методик изменения интенсивности модуляции излучения (IMRT) и контроля за положением пациента во время лечения (image-guide) позволили сделать данное лечение максимально эффективным и безопасным в сравнении с обычной конвенциональной лучевой терапией.*

Стереотаксические методы облучения являются методами выбора (терапия первой линии) при лечении пациентов с инфильтративно-растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды виллизиева круга. Показатели контроля роста опухоли после облучения сопоставимы с результатами тотального хирургического удаления (показатель 10-летней безрецидивной выживаемости – более 90%). Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга, по данным крупного литературного обзора, наблюдается в 10-100% случаев, в среднем в 51,1%. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники – 12 месяцев. В литературе отмечается тенденция к увеличению дозы облучения при радиохирургии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр) у пациентов с СК с целью увеличения скорости достижения ремиссии заболевания. По данным ряда авторов, использование более высоких доз способствовало достижению ремиссии заболевания в течение 1 года после лечения у 50% больных без существенного увеличения риска развития осложнений.

Наиболее частое осложнение лучевой терапии – развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30-90% пациентов через 10 лет после проведенного лечения. Однако последние работы показывают, что при планировании стереотаксического

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

Риск развития оптической нейропатии, по мнению ряда авторов, достоверно выше у пациентов после стандартной лучевой терапии и составляет 1-3%, а риск лучевого некроза височных долей – 0-2%. 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. Риск развития радиоиндуцированных опухолей (менингиом, глиом, сарком и пр.) составляет 2% через 20 лет после применения обычной дистанционной гамма-терапии. Одно из самых крупных исследований на 5000 больных, прошедших радиохирургическое лечение, показало, что после 10 лет наблюдения за больными риск развития новой опухоли не выше, чем в целом в популяции.

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

## 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

## 6. ПРОФИЛАКТИКА

**Первичной профилактики для синдрома Кушинга не существует.**

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

## 7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf)

### 7.1. Выявление осложнений гиперпродукции кортизола и их коррекция

- Нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) – статины, фибраты.
- Артериальная гипертензия – комбинированная гипотензивная терапия, возможно, применение  $\alpha$ 1-адреноблокаторов при резистентной гипертензии.
- Нарушение углеводного обмена – гипогликемические препараты, в том числе инсулинотерапия, согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета.

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

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

- Лечение депрессии и других аффективных расстройств у психиатра.

- Инфекционные осложнения – комбинированная антибактериальная терапия.

- Нарушения системы свёртывания (гиперкоагуляция, кровотечения).

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

## **7.2. Синдром Кушинга и беременность**

Беременность у пациентов с активной стадией СК наступает крайне редко ввиду высокой частоты аменореи у этих пациенток. Lindsay et al. описал 136 случаев беременности на фоне эндогенного гиперкортицизма любой этиологии, при этом чаще беременность наступала при наличии кортизол-продуцирующей опухоли надпочечника, в то время как пациентки с СК составили только 33% описанных случаев. По данным Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области на 2014 год, всего зарегистрировано 22 случая беременностей на фоне СК. Согласно мнению экспертов и данным литературы, беременность при СК сопряжена с такими осложнениями, как спонтанный аборт, внутриутробная задержка развития плода, преждевременные роды (более 50% случаев), перинатальная смерть (до 25% случаев). Некоторые эксперты считают, что высокая летальность плода обусловлена развитием надпочечниковой недостаточности у новорожденного из-за гиперкортицизма у матери.

По мнению других исследователей, кортизол разрушается при прохождении плацентарного барьера, и высокая летальность плода обусловлена плацентарной недостаточностью и системными осложнениями, связанными с гиперкортицизмом. Осложнения гиперкортицизма могут усугубляться во время беременности. Беременность у пациенток с СК часто протекает с тяжёлой гипертензией, гипергликемией, преэклампсией и эклампсией, оппортунистическими инфекциями, плохим заживлением ран, низкотравматическими переломами на фоне стероидного остеопороза, тяжёлой миопатией. Беременность является состоянием функционального гиперкортицизма, поэтому диагностика СК при беременности (если диагноз не был установлен раньше) затруднительна. Уровень кортизола в суточной моче обычно повышен при беременности, проведение

фармакологических тестов затруднено. Однако у здоровых беременных, как правило, сохраняется циркадность ритма секреции кортизола, поэтому высокий уровень кортизола в слюне или крови в вечернее время, исчезновение циркадного ритма является наиболее патогномичным тестом.

В случае стабильного течения СК во время беременности рекомендуется наблюдение пациентки без назначения медикаментозной терапии или назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию гипертензии, нарушений углеводного обмена и других осложнений. Проведение МРТ-исследования головного мозга может быть отложено на период после родов. При прогрессирующем и тяжёлом течении заболевания возможно кратковременное назначение блокаторов стероидогенеза, преимущественно метирапона. Lindsay et al. сообщают о 20 случаях медикаментозного лечения при ЭГ. Метирапон назначался в большинстве случаев и в целом хорошо переносился. Автор отмечает, что лечение было ассоциировано с преэклампсией, но причинно-следственную связь в данном случае сложно установить. Кетоконазол с успехом использовался в трех случаях беременности у женщин с СК, но в исследованиях у крыс этот препарат обладал тератогенным эффектом. Поэтому кетоконазол может быть рекомендован только в крайних случаях, при жизнеугрожающих состояниях или непереносимости метирапона. В итальянском исследовательском центре успешно использовался каберголин\*\*. Нейрохирургическое вмешательство возможно во втором триместре. В третьем триместре медикаментозное лечение считается более оправданным хирургическое родоразрешение возможно во втором триместре при угрозе жизни матери или в третьем триместре. После достижения ремиссии СК беременность обсуждается с позиций заместительной терапии гипопитуитаризма, если недостаточность гормонов присутствует. Кроме того, есть вероятность развития рецидива заболевания, поэтому пациентки должны находиться под более пристальным наблюдением.

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

#### Критерии оценки качества медицинской помощи

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf)

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
<b>Событийные критерии оценки качества</b>			
<b>1</b>	Выполнено два из следующих исследований: определение уровня кортизола в вечерней слюне, малая проба с	<b>A</b>	<b>1 (1a)</b>

	дексаметазоном, исследование уровня свободного кортизола в суточной моче, исследование уровня кортизола в крови		
2	Выполнено исследование уровня адренкортикотропного гормона в крови	А	1 (1b)
3	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при уровне адренкортикотропного гормона в крови равным или больше 10 пг/мл)	В	1 (1b)
4	Выполнена компьютерная томография надпочечников или ультразвуковое исследование забрюшинного пространства (при уровне адренкортикотропного гормона в крови меньше 10 пг/мл)	В	1 (1a)

**\*Хирургическое вмешательство:** на амбулаторном уровне нет.

**В основу клинических рекомендаций были положены существующие консенсусы и рекомендации:**

- методические рекомендации по болезни Иценко-Кушинга, одобренные Минздравом РФ под редакцией Дедова И.И. и Мельниченко Г.А., 2016 года издания [1];
- клинические рекомендации по диагностике эндогенного гиперкортицизма Американской Ассоциации Эндокринологов, 2008 года издания [2];
- данные международного консенсуса по лечению АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, опубликованного в 2021 году [3].

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

Пациенты с СК должны находиться на длительном, а при отсутствии ремиссии - пожизненном наблюдении эндокринолога по месту жительства. Также, необходимо вести мониторинг системных осложнений заболевания, для своевременного их лечения предотвращения развития.

**Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе**

- уменьшение выраженности или исчезновение ряда клинических признаков заболевания:
- уменьшение головных болей,
- снижение массы тела
- повышение трудоспособности;
- восстановление репродуктивной функции.
- Нормализации уровня АКТГ, ритм кортизола, кортизола в суточной моче

## Дорожная карта пациента с синдромом Кушинга

**Жалобы:** на лунообразное лицо, повкшение массы тела, стрии на теле, высыпания гнойничкового характера, повышение артериального давления, нарушение менструального цикла, снижение либидо, потенции, бесплодие.

**Клиническое обследование.** Антропометрия, внешний осмотр, изучение изменения внешности по фотографиям больного, измерение АД и пульса.

### **СП:**

общий анализ крови, мочи, сахар крови, ЭКГ

### **МПЦП/ЦРБ:**

Общий анализ крови и мочи, сахар крови, ЭКГ, боковая рентгенография черепа (турецкое седло), рентгенография грудной клетки, консультация окулиста, невропатолога, уролога, гинеколога

### **ОЭД:**

Общий анализ крови и мочи, сахар крови, ЭКГ, МРТ гипофиза, рентгенография грудной клетки, МСКТ надпочечников, УЗИ щитовидной железы, внутренних органов, АКТГ, свТ4, ТТГ, ритм кортизола, кортизол в суточной моче, пролактин, тестостерон.

### **РСНПМЦЭ:**

Общий анализ крови и мочи, сахар крови, ЭКГ, МРТ гипофиза, рентгенография грудной клетки, МСКТ надпочечников, УЗИ щитовидной железы, внутренних органов, АКТГ, кортизол в суточной моче, пролактин, ЛГ, ФСГ, свТ4, ТТГ, ритм кортизола, пролактин, тестостерон, этсрадиол. ЭхоЭКГ, доплерография сосудов гол. мозга. Проведение теста БДП, МДП. Десмопресиновая проба. консультация окулиста, невропатолога, уролога, гинеколога, психотерапевта, лор

**Медикаментозное лечение**

**Лучевая терапия: Центр онкологии и филиалы**

**Оперативное лечение : РСНПМЦЭ**

**СП:** наблюдени и контроль терапии

**МПЦП/ЦРБ:** наблюдени и контроль терапии

### **ОЭД и РСНПМЦЭ:**

агонисты допамина, аналоги сандостатина, ингибитора надпочечникового стероидогенеза

## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ВИДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

### Показания для плановой госпитализации:

1. Необходимость верификации диагноза СК и определения тактики ведения плановая госпитализация в региональное эндокринологическое отделение.
2. Оперативное лечение (трансназальная аденомэктомия под контролем нейронавигации) - плановая госпитализация в профильные нейрохирургические отделения. Сроки госпитализации - в среднем от 14 до 21 дня.
3. Динамическое наблюдение и лечение осложнений синдрома Кушинга - плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое или терапевтическое отделение (5 - 14 дней)\*
4. Проведение больному курса гамма-терапии при необходимости (6-7 недель)

## 8. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

**8.1. Немедикаментозное лечение:** Соблюдение диеты (преобладание в рационе продуктов, содержащих медленноусвояемые углеводы), щадящий режим

### 8.2. Медикаментозное лечение

Консервативная терапия чаще применяется как дополнение к хирургическому и (или) лучевому лечению или как первичный метод лечения, проводится длительно, часто пожизненно. Медикаментозная терапия рекомендуется пациентам, у которых не достигается биохимический контроль после операции (1А). Первичная медикаментозная терапия показана для тех, кто имеет противопоказания к операции или отказывается от неё, и может быть рассмотрена у отдельных пациентов, считающихся с низким риском хороших исходов и хирургического успеха (2В).

В настоящее время для лечения СК применяются три класса препаратов:

- Препараты центрального действия (влияют на аденому)
- Препараты, блокирующие синтез кортизола
- Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и Глюкокортикоидам

Таблица 9.

### Классификация препаратов, применяющихся для лечения Синдрома Кушинга: дозы и уровень доказательности

[https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84\\_bolezn\\_icenko-kushinga.pdf](https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf)

Препарат	Доза	Уровень
<i>Препараты центрального действия (влияют на аденому)</i>		
Пасиреотид**	0,6-0,9 мг подкожно дважды в день	II B
Каберголин**	0,5-7,0 мг в неделю per os	II C
<i>Препараты, блокирующие синтез кортизола</i>		

Кетоконазол	400-1200 мг в сутки per os (2-3 приема)	III C
Метирапон	1,0-4,5 г в день на 4 приема per os	III C
Аминоглутетимид	500-2000 мг per os в сутки	III D
Этоmidат	0,03 мг/кг болюс в/в + 0,30 мг/кг в час в/в)	III D
Митотан	2-4 г в день	III D
Осилдростат ОС		III D
<b><i>Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и Глюкокортикоидам</i></b>		
Мифепристон	300-1200 мг в сутки	II C

\* - данные препараты помечаются (\*) в тексте клинического протокола и указывается информация об отсутствии регистрации лекарственного препарата в Республики Узбекистан. Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

### **Дальнейшее ведение**

- после оперативного лечения и лучевой терапии пациент наблюдение у эндокринолога по месту жительства и при необходимости получение по показаниям патогенетической терапии.
- послеоперационный мониторинг
- Гормональный контроль эффективности назначенного лечения в раннем послеоперационном периоде (5-8 сутки) заключается в определении АКТГ, ритма кортизола, кортизол в суточной моче.
- Через 3, 6 и 12 месяцев и далее 1 раз в квартал проводится определение АКТГ, ритма кортизола, кортизол в суточной моче.
- У пациентов, получивших лучевую терапию, 1 раз в год проводится определение ТТГ, свТ4, АКТГ, кортизола, гонадотропных, половых гормонов, пролактина и при необходимости проводится заместительная гормональная терапия.
- Наблюдение нейрохирурга, КТ и МРТ - через 6-12 месяцев.
- Осмотр окулиста для контроля зрения 1 раз в год.
- Диагностика и лечение осложнений синдрома Кушинга – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.

## Информация для пациентов

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

### Каковы причины возникновения Гиперкортицизма?

Выделяют три основных причины повышения кортизола в крови:

- АКТГ зависимый синдром Кушинга (АКТГ-ЗСК) – повышенная продукция АКТГ доброкачественной опухолью (аденомой) гипофиза, маленькой эндокринной железы в форме боба, расположенной в основании головного мозга. Избыток АКТГ приводит к повышению выработки кортизола надпочечниками. Чаще болеют молодые женщины.

- АКТГ независимый синдром Кушинга (АКТГ-НСК) – кортизол избыточно производится опухолью коры надпочечника.

- АКТГ-эктопированный синдром – когда АКТГ производится опухолью внегипофизарного происхождения (лёгких, тимуса, поджелудочной железы и др.) и стимулирует выработку кортизола надпочечниками. Проявления гиперкортицизма могут быть вызваны приёмом (внутрь, при втирании в кожу, инъекционно, в т.ч. внутрисуставно) лекарственных препаратов, синтетических аналогов кортизола – глюкокортикоидов, поэтому следует сообщать Вашему доктору о всех препаратах, которые Вы применяли в последнее время.

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

### Каковы симптомы Гиперкортицизма?

Наиболее характерные симптомы гиперкортицизма:

- Прибавка массы тела за счёт жировых отложений, преимущественно вокруг живота, на верхней части туловища, между лопаток (климактерический горбик, «горб бизона»), на шее и лице (луновидное лицо);

- Розовые или багровые растяжки (стрии) на коже живота, бёдер, груди, рук;
- Истончение и хрупкость кожи (быстро появляются синяки);
- Медленное заживление порезов, укусов насекомых и инфекций;
- Угревая сыпь.

#### У женщин:

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

#### У мужчин:

- Снижение полового влечения;
- Снижение фертильности (способности иметь детей);

- Нарушение эрекции.

#### Общие симптомы:

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

#### **Как диагностируют Гиперкортицизм?**

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

- **Анализ слюны, крови и мочи.** Для анализа мочи вас попросят собрать мочу за 24-часовой период. Исследование крови на кортизол проводят в вечернее время или в ходе специальных проб (после приема 1 мг дексаметазона накануне взятия анализа крови на кортизол). Бессмысленно сдавать анализы крови на кортизол или АКТГ утром натощак без каких-либо проб, это исследование неинформативно.

- **Анализ слюны.** Уровни кортизола в норме повышаются и снижаются в течение дня; в 23-24 часа уровни кортизола обычно бывают самыми низкими. Слюну собирает самостоятельно пациент в 23:00. В этот день лучше избегать стрессов, не курить, не употреблять алкоголь. За 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, жидкость (кроме простой воды), нельзя чистить зубы, чтобы кровь или вещества, входящие в состав пасты, не попали в состав слюны. Отсутствие снижения уровня кортизола в ночное время является характерным признаком гиперкортицизма.

- **Поиск причины гиперкортицизма.** В зависимости от результатов первоначальных анализов проводятся исследование крови на АКТГ, методы визуализации гипофиза – МРТ головного мозга, в некоторых случаях – МСКТ грудной клетки и брюшной полости. Обычно исследования головного мозга проводятся на магнитно-резонансном томографе (МРТ). Исследование брюшной полости и органов грудной клетки, как правило, проводится с помощью компьютерной томографии (КТ) с внутривенным введением контрастного вещества. Также врачом могут быть назначены гастро- и колоноскопия.

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

## Как лечат Гиперкортицизм?

Лечение гиперкортицизма направлено на снижение повышенных уровней кортизола в крови.

### **Выбор метода лечения зависит от причины заболевания.**

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

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

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА  
ПО НОЗОЛОГИИ  
«СИНДРОМ КУШИНГА»**

**Ташкент – 2025**

## 1.1 Коды по МКБ-10:

### *Синдром Иценко-Кушинга (E24)*

E 24.0	Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипотазарного происхождения);
E24.1	Синдром Нельсона
E24.3	Эктопический АКТГ-синдром
E24.4	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E24.8	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом
E24.9	Синдром Иценко-Кушинга неуточненный

### *Коды по МКБ-11*

5A70.0	АКТГ зависимый синдром Кушинга гипотазарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипотазарного происхождения, кортикотропинома );
5A70.3	Синдром Нельсона
5A70.1	Эктопический АКТГ-синдром (АКТГ эктопированный синдром Кушинга) обусловленный опухолями нейроэндокринной системы, секретирующими либо кортиколиберин, либо АКТГ, либо им подобные соединения (опухоли легких, вилочковой железы, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичка, яичника, предстательной железы, пищевода, кишечника и тд.)
6C40	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E25.3	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом (АКТГ независимый синдром Кушинга, кортикостерома) вызываемый опухолью коры одного из надпочечников, автономно секретирующий избыточное количество кортизола.
5A70.Z	Синдром Кушинга неуточненный

<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136>

### **Введение**

Эндогенный синдром Кушинга (СК) —редкое заболевание с частотой примерно 0,7–2,4 на миллион в год (5) и распространённостью 39–79 на миллион (6). Эндогенный гиперкортизолизм классифицируют на АКТГ-зависимый (80-85%) и АКТГ-независимый (15-20%) СК. Аденома гипофиза (также определяемая как нейроэндокринная опухоль гипофиза (PitNET)) является наиболее частым (75-80%) источником перепроизводства АКТГ, и это состояние традиционно определяется как АКТГ-ЗСК. Более 90% случаев СК вызваны микроаденомами (4,7). В 40-50% случаев чёткая визуализация опухоли гипофиза может быть затруднена. Кроме того, часто встречающиеся инциденталомы гипофиза могут

затруднить постановку диагноза (4,6). В исследовании, основанном на данных Шведского национального реестра пациентов (1987-2013 гг.), в которое вошли 502 идентифицированных пациента с СК, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 43 года, и женщины болели чаще, чем мужчины (77% случаев) (8). Эти данные аналогичны данным, найденным в недавно опубликованных обзорах (2,5,7). Стандартизированный коэффициент смертности (SMR) составил 2,5 у всех пациентов. Более того, он все ещё был повышен даже после достижения биохимической ремиссии (SMR 1,9) (8).

• Таким образом, многими авторами СК был описан как смертельная болезнь из-за сердечно-сосудистых осложнений. Фактически, хронический избыток кортизола приводит к целому ряду осложнений, включая гипертонию, гипергликемию, ожирение и тромбоэмболию. Основным сосудистым изменением, связанным с СК, является ранний атеросклероз [9]

### Определение

• **Синдром Кушинга (СК; эндогенный гиперкортицизм -ЭГ)** — комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции обусловленный поражением надпочечников, гипофиза или других органов (эктопический). Доказано, что гиперкортицизм негативно сказывается на здоровье и качестве жизни пациентов независимо от фазы болезни-активная или ремиссия. Более того СК связан со значительной заболеваемостью, инвалидностью, и высокой смертностью.

### Медицинские вмешательства:

- Оперативное удаление опухоли гипофиза
  - Лучевая терапия опухоли гипофиза
  - Медикаментозная терапия
  - Определение уровня гормонов – АКТГ, ритм кортизола, кортизол в суточной моче.
- При необходимости рекомендуется исследование уровня пролактина, ТТГ, свободного Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерона, Э2.
- Проведение визуализационных методов исследования – Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, области гипофиза с контрастированием; при противопоказаниях (наличие искусственного водителя ритма, металлических имплантов и др.) – КТ.
  - Рекомендуется исследование глазного дна и полей зрения при подозрении на компрессию хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Нормализация гормональных показателей.	Да/Нет
2	Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»	Да/Нет
3	Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.	Да/Нет
4	Достижение улучшения качества жизни пациента как за счет наступления ремиссии основного заболевания, так и вследствие терапии сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений	Да/Нет

## Уровень убедительности рекомендаций оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций
1	Нормализация гормональных показателей.	A1
2	Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»	A1
3	Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.	C2
4	Достижение улучшения качества жизни пациента как за счет наступления ремиссии основного заболевания, так и вследствие терапии сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений	C2

Рис № 1. Алгоритм ведения болезни Кушинга.

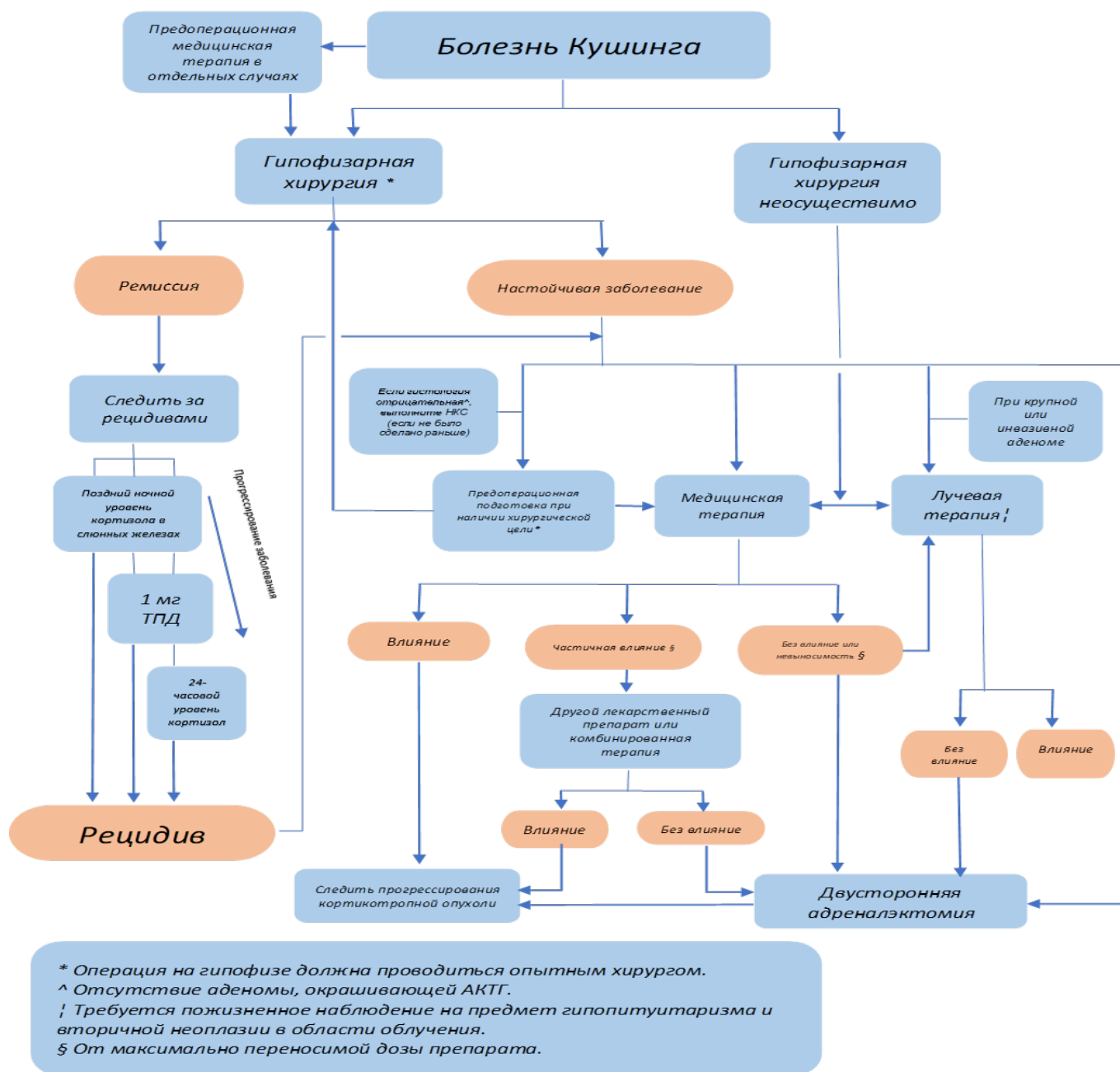
Сокращения: АКТГ - адренокортикотропный гормон; ГСК глобулин, связывающий кортикостероиды; БК - болезнь Кушинга; КСГ - кортикотропин-стимулирующий гормон; СК - синдром Кушинга; КТ - компьютерная томография Дм - дексаметазон; СД - сахарный диабет; ТПД - тест на подавление дексаметазона; ГК - глюкокортикоиды; НКС - взятие проб из нижнего каменистого синуса. МРТ - магнитно-резонансная томография; СПКЯ - синдром поликистозных яичников; СКМ - свободный кортизол в моче



Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2022 December 01.

## Алгоритм ведения болезни Кушинга.

**Сокращения:** АКТГ - адренкортикотропный гормон; ТПД - тест на подавление дексаметазона; НКС - взятие проб из нижнего каменистого синуса.



Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2022 December 01.

### Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство

**Медицинское вмешательство** – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций.

1. Я, \_\_\_\_\_ (Ф.И.О. пациента)  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г. рождения, зарегистрированный(ая) по адресу

\_\_\_\_\_, даю  
(адрес места жительства (пребывания) пациента либо его законного представителя)

информированное согласие на предстоящее медицинское вмешательство в

\_\_\_\_\_  
(наименование медицинского учреждения)

2. В доступной для меня форме мне разъяснены возможные методы и варианты предстоящих медицинских вмешательств, их последствия, необходимость, цель и ожидаемые результаты предстоящего обследования, диагностики и/или лечения, в том числе вероятность развития осложнений, а также последствия отказа от медицинского вмешательства.

3. Я проинформирован, что точно предсказать результат и исход медицинского вмешательства невозможно. Я понимаю, что любое лечение или операция сопряжены с риском для жизни и могут привести к временной или постоянной, частичной или полной нетрудоспособности. Никакие гарантии относительно результатов медицинского вмешательства не предоставляются.

4. Я понимаю, что в процессе диагностических, лечебных и иных вариантов медицинских вмешательств могут возникнуть непредвиденные экстренные обстоятельства и осложнения, при которых я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий (повторных операций или процедур). В таких ситуациях ход медицинского вмешательства может быть изменён врачами по их усмотрению.

5. Я знаю, что в целях максимальной эффективности предстоящего медицинского вмешательства я обязан поставить врача в известность о всех проблемах, связанных с моим здоровьем, наследственностью, в том числе об аллергических проявлениях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, употреблении алкоголя, наркотических или токсических препаратов.

6. Я понимаю, что при проведении хирургического вмешательства возможна потеря крови и может возникнуть необходимость в переливании донорской крови или её компонентов, на что я даю добровольное согласие. Я получил разъяснения от лечащего врача о цели переливания крови или её компонентов, необходимости переливания, характере и особенностях процедуры, возможных последствиях, в случае развития которых я согласен на проведение всех нужных лечебных мероприятий. Я извещён о вероятном течении заболевания при отказе от переливания крови и ее компонентов.

7. Я согласен на запись моего лечебно-диагностического процесса на любые информационные носители, с использованием любых технических средств, а также на

взятие у меня в диагностических и лечебных целях образцов биологических материалов, в том числе клеток, тканей, биологических жидкостей.

8. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи или потребовать его (их) прекращения, мне также разъяснены возможные последствия такого отказа.

9. Я разрешаю предоставлять информацию о моей болезни, прогнозе и лечении только:

---

---

---

---

(доверенные лица)

11. Я ознакомлен со всеми пунктами настоящего документа, они мне понятны, о чем свидетельствует моя подпись ниже.

Подпись

Дата «\_\_» \_\_\_\_\_ г.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ  
И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ  
«СИНДРОМ КУШИНГА»**

**Ташкент – 2025**

## 1.1 Коды по МКБ-10:

### *Синдром Иценко-Кушинга (E24)*

E 24.0	Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипофизарного происхождения);
E24.1	Синдром Нельсона
E24.3	Эктопический АКТГ-синдром
E24.4	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E24.8	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом
E24.9	Синдром Иценко-Кушинга неуточненный

### *Коды по МКБ-11*

5A70.0	АКТГ зависимый синдром Кушинга гипофизарного происхождения (гиперсекреция АКТГ гипофизом, гипернадренкортицизм гипофизарного происхождения, кортикотропинома );
5A70.3	Синдром Нельсона
5A70.1	Эктопический АКТГ-синдром (АКТГ эктопированный синдром Кушинга) обусловленный опухолями нейроэндокринной системы, секретирующими либо кортиколиберин, либо АКТГ, либо им подобные соединения (опухоли легких, вилочковой железы, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичка, яичника, предстательной железы, пищевода, кишечника и тд.)
6C40	Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем;
E25.3	Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом (АКТГ независимый синдром Кушинга, кортикостерома) вызываемый опухолью коры одного из надпочечников, автономно секретирующий избыточное количество кортизола.
5A70.Z	Синдром Кушинга неуточненный

<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136>

## 1.2 Введение

Эндогенный синдром Кушинга (СК) —редкое заболевание с частотой примерно 0,7–2,4 на миллион в год (5) и распространённостью 39–79 на миллион (6). Эндогенный гиперкортизолизм классифицируют на АКТГ-зависимый (80-85%) и АКТГ-независимый (15-20%) СК. Аденома гипофиза (также определяемая как нейроэндокринная опухоль гипофиза (PitNET)) является наиболее частым (75-80%) источником перепроизводства АКТГ, и это состояние традиционно определяется как АКТГ-ЗСК. Более 90% случаев СК вызваны микроаденомами (4,7). В 40-50% случаев чёткая визуализация опухоли гипофиза

может быть затруднена. Кроме того, часто встречающиеся инциденталомы гипофиза могут затруднить постановку диагноза (4,6). В исследовании, основанном на данных Шведского национального реестра пациентов (1987-2013 гг.), в которое вошли 502 идентифицированных пациента с СК, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 43 года, и женщины болели чаще, чем мужчины (77% случаев) (8). Эти данные аналогичны данным, найденным в недавно опубликованных обзорах (2,5,7). Стандартизированный коэффициент смертности (SMR) составил 2,5 у всех пациентов. Более того, он все ещё был повышен даже после достижения биохимической ремиссии (SMR 1,9) (8).

- *Таким образом, многими авторами СК был описан как смертельная болезнь из-за сердечно-сосудистых осложнений. Фактически, хронический избыток кортизола приводит к целому ряду осложнений, включая гипертонию, гипергликемию, ожирение и тромбоэмболию. Основным сосудистым изменением, связанным с СК, является ранний атеросклероз [9]*

### 1.3 Определение

- **Синдром Кушинга (СК; эндогенный гиперкортицизм -ЭГ)** — комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции обусловленный поражением надпочечников, гипофиза или других органов (эктопический). Доказано, что гиперкортицизм негативно сказывается на здоровье и качестве жизни пациентов независимо от фазы болезни-активная или ремиссия. Более того СК связан со значительной заболеваемостью, инвалидностью, и высокой смертностью.

- 

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

Реабилитация пациентов с синдромом Кушинга носит комплексный характер, где важным является регулярное медицинское наблюдение за состоянием пациента для отслеживания эффективности лечения и контроля возможных осложнений. Общие реабилитационные мероприятия включают в себя соблюдение диеты и физической активности - здоровое питание и умеренная физическая активность могут помочь поддерживать общее здоровье и управлять весом, что особенно важно для пациентов с синдромом Кушинга, у которых может быть склонность к ожирению. Поскольку акромегалия может оказать существенное влияние на психологическое состояние пациента из-за изменений во внешности и физических ограничений, необходима поддержка психолога или психотерапевта. Избегание стресса, здоровый сон и регулярное употребление воды также могут способствовать общему благополучию пациента с синдромом Кушинга

Методики физической реабилитации — потенциально способные оказывать позитивное влияние на качество жизни, эмоциональный фон, состояние опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, респираторной и других систем. Реабилитационные

меры индивидуальны и должны разрабатываться в соответствии с конкретными потребностями каждого пациента в консультации с врачом и другими специалистами. В целом, в профилактике различных осложнений синдрома Кушинга центральное место занимают своевременная диагностика и эффективное лечение, гормональный контроль и нормализация уровня кортизола. При этом физическая реабилитация, будучи вспомогательным методом, потенциально способна улучшать качество жизни, смягчать воздействие коморбидных состояний на сердечно-сосудистые риски и увеличивать продолжительность жизни пациентов с синдромом Кушинга.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

**Первичной профилактики для синдрома Кушинга не существует.**

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

## Список литературы

1. Кушинг Х. Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления (гипофизарный базофилизм). 1932. *Обес Рес* (1994) 2 (5): 486–508. doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x
2. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
3. Ниман Л.К., Биллер БМК, Финдлинг Дж.В., Мурад М.Х., Ньюэлл-Прайс Дж., Сэвидж М.О. и др. Лечение синдрома Кушинга: Руководство по клинической практике эндокринного общества. *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100(8):2807–31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
4. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
5. Флезериу М., Охус Р., Банкос И., Бен-Шломо А., Бертерат Дж., Бирмаш Н.Р. и др. Консенсус по диагностике и лечению болезни Кушинга: обновление рекомендаций. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
6. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Пивонелло Р., Де Лео М., Коццолино А., Колао А. Лечение болезни Кушинга. *Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048
7. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Валасси Э., Сантос А., Янева М., Тот М., Страсбургер Дж., Шансон П. и др. Европейский регистр синдрома Кушинга: 2-летний опыт. исходные демографические и клинические характеристики. *Eur J Endocrinol* (2011) 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272
8. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Лакруа А., Филдерс Р.А., Стратакис К.А., Ниман Л.К. Синдром Кушинга. *Ланцет*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
9. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Шарма С.Т., Ниман Л.К., Филдерс Р.А. Синдром Кушинга: эпидемиология и разработки в области лечения заболеваний. *Клин Эпидемиол*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336
10. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
11. Рагнарссон О, Олссон Д.С., Папакоккину Е, Шанцихристос Д., Дальквист П., Сегерштедт Е. и др. Общая и специфическая смертность у пациентов с болезнью Кушинга: шведское общенациональное исследование. *J Clin Endocrinol Metab* (2019) 104(6):2375–84. doi: 10.1210/jc.2018-02524
12. Petramala Luigi et al. 2015 .
13. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
14. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: УП Принт, 2012; с. 342.
15. 11.Эндокринология /Национальное руководство/. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2-е издание, 2016; с. 828.
16. 12. 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.
17. М., 2013; с. 293.
18. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. // Ожирение и Метаболизм. – 2013(1). – 29-34.

19. Valasi E., Santos A., Yaneva M., et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European J Endocrinology*. 2011;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272