

Клинические рекомендации

Болезнь Иценко-Кушинга

Кодирование по Международной E24.0–E24.9
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	0
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение	5
1.2 Этиология и патогенез.....	5
1.3 Эпидемиология	5
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	6
1.5 Классификация	6
1.6 Клиническая картина.....	6
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	7
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	8
2.3 Лабораторная диагностика	9
2.4 Инструментальная диагностика.....	11
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	13
3.1 Хирургическое лечение	13
3.2 Консервативная терапия	15
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	16
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	16
6. Организация медицинской помощи	16
Критерии оценки качества медицинской помощи	17
Список литературы	20

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	24
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	29
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	29
Приложение В. Информация для пациента.....	31
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	35

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

МПД – малая проба с дексаметазоном

БПД – большая проба с дексаметазоном

ГК – глюкокортикоиды

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НКС – нижние каменистые синусы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ДПНГН - двусторонняя пигментная нодулярная гиперплазия надпочечников МНГН -
микронодулярная гиперплазия коры надпочечника

МАНГН - макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников

АКР - адренокортикальный рак

Термины и определения

Синдром эндогенного гиперкортицизма (синдром Кушинга) – состояние, обусловленное хронической гиперпродукцией кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции надпочечника АКТГ вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации.

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – редкое тяжелое мультисистемное заболевание, причиной которого является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), обуславливающая гиперсекрецию кортизола надпочечниками.

Экзогенный гиперкортицизм – состояние, развивающееся вследствие приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных гормонов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение

Синдром эндогенного гиперкортицизма (синдром Кушинга) – состояние, обусловленное хронической гиперпродукцией кортизола [1].

1.2 Этиология и патогенез

Кортизол вырабатывается надпочечниками под контролем гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой оси (ГГНО). Под воздействием гипоталамического кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) кортикотрофы аденогипофиза начинают секретировать адренокортикотропный гормон (АКТГ). В коре надпочечников АКТГ связывается с клетками с помощью меланокортинового рецептора 2 типа, что приводит к запуску стероидогенеза с образованием глюкокортикоидов (Гк). Секреция АКТГ регулируется по принципу прямой связи под влиянием кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и отрицательной обратной связи под влиянием Гк [2].

Синдром эндогенного гиперкортицизма развивается в результате нарушений ГГНО вследствие гиперсекреции КРГ, АКТГ или кортизола новообразованиями различной локализации [3] и делится на 2 группы: АКТГ-зависимый (болезнь Иценко-Кушинга (БИК) и АКТГ-эктопированный синдром) и АКТГ-независимый (надпочечникового генеза). У детей младше 6 лет этиологической причиной гиперкортицизма чаще являются объемные образования надпочечников (аденомы, карциномы или различные варианты гиперплазии надпочечников), тогда как у детей старше 6 лет причиной гиперкортицизма чаще являются аденомы гипофиза (кортикотропиномы) [1].

1.3 Эпидемиология

Распространенность эндогенного гиперкортицизма составляет 1-2.5 новых случаев на 1 миллион людей ежегодно, из которых только 10% случаев приходится на детскую популяцию [3]. Кортикотропинома является самой частой причиной эндогенного гиперкортицизма, составляя 75-80% случаев [4]. Автономная гиперпродукция кортизола выявляется в 1/3 всех объемных образований надпочечников. [1]. До 75-90% случаев выявляется одностороннее и доброкачественное поражение надпочечников (аденома). Адренокортикальный рак (АКР) встречается не чаще, чем в 5% случаев всех объемных образований надпочечников, остальные случаи гиперкортицизма надпочечникового генеза связаны с различными вариантами гиперплазии надпочечников [5]. АКТГ-эктопированный

синдром встречается не более чем в 1% случаев эндогенного гиперкортицизма во взрослой популяции, и еще реже встречается в детской [6]. Источниками АКТГ эктопии чаще всего являются карциноиды легких, поджелудочной железы или тимуса.

1.4 Кодирование по МКБ 10

Синдром Иценко-Кушинга (E24)

E24.0

Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения

E24.3

Эктопический АКТГ-синдром

E24.8

Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом

E24.9

Синдром Иценко-Кушинга неуточненный

1.5 Классификация

Таблица 2. Классификация эндогенного гиперкортицизма
Эндогенный гиперкортицизм (нарушение суточного ритма секреции кортизола (повышенный уровень кортизола утром и вечером, в суточном анализе мочи, отсутствие снижения кортизола после МДП)
АКТГ-зависимый гиперкортицизм (нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола: повышенный уровень АКТГ и кортизола утром и вечером) <ul style="list-style-type: none"> ▪ болезнь Иценко-Кушинга (кортикотропинома); ▪ АКТГ-эктопированный синдром
АКТГ-независимый гиперкортицизм (сниженный уровень АКТГ, повышенный уровень кортизола утром и вечером): <ul style="list-style-type: none"> ▪ аденома надпочечника (кортикостерома) ▪ адренокарцинома (АКР) ▪ двусторонняя пигментная нодулярная гиперплазия надпочечников ▪ микронодулярная гиперплазия коры надпочечника ▪ макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников

1.6 Клиническая картина

Начальные проявления хронического гиперкортицизма, в большинстве случаев, неспецифичные и медленно прогрессирующие, что приводит к более позднему установлению диагноза (в среднем через 1,5-2 года после появления первых клинических

признаков). Самым частыми и отличающим гиперкортицизм в педиатрической практике клиническим проявлением заболевания является замедление темпов роста, которое выявляется практически в 100% случаев. Также почти во всех случаях появляются жалобы на прогрессирующую прибавку массы тела с перераспределением по кушингоидному типу. Одним из частых проявлений синдрома Кушинга является появлений стрий, которые не выявляются у детей младше 5-7 лет [1]. У пациентов пубертатного возраста часто встречаются нарушения полового развития. Реже встречаются такие осложнения гиперкортицизма, как артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и остеопения. Все клинические признаки, характерные для гиперкортицизма, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Клинические признаки гиперкортицизма у детей.

Антропометрические	Замедление темпов роста, прогрессирующий набор массы тела, перераспределение ПЖК по кушингоидному типу
Кожные	матронизм, акне, акантоз, гирсутизм, выпадение волос, стрии
Сердечно-сосудистые заболевания	артериальная гипертензия, коагулопатии
Неврологические	головная боль
Половое развитие	задержка полового развития, аменорея, вирилизация, гинекомастия
Психологический	стероидный психоз, нарушение памяти
ЖКТ	гастрит, эрозии, язвы ЖКТ
Костная ткань	Остеопороз
Другое	СД, гипокалиемия, нефролитиаз

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Исключение эндогенного гиперкортицизма у детей и подростков необходимо при наличии следующих клинических симптомов:

- перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу
- замедление темпов роста в совокупности с прогрессирующим набором веса

- появление вирилизации, задержки полового развития, у девочек нарушения менструального цикла
- дифференциальный диагноз при артериальной гипертензии
- наличие патологических переломов в анамнезе, остеопороз

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор анамнеза у пациента с целью выявления:
 - жалоб на замедление темпов роста, прогрессирующую прибавку массы тела с перераспределением подкожно-жировой клетчатки, головную боль с возможными эпизодами повышения АД, наличие патологических переломов в анамнезе [7-11].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК гормонами, при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата [11].

***Комментарии.** Перед проведением любых лабораторных исследований необходимо исключить введение экзогенных Гк. В некоторых случаях пациенты не связывают изменение внешности с приемом Гк, и факт применения препаратов выявляется только при активном расспросе. Исключать необходимо любые пути введения (парентерально, перорально, а также в виде мазей, кремов, капель).*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

При проведении физикального обследования **рекомендуется:**

- оценка антропометрических показателей (роста, веса и скорости роста), полового развития;
- оценивать состояние кожных покровов пациента и подкожно-жировой клетчатки (наличие участков гиперпигментации, стрий, фолликулита, перераспределение по кушингоидному типу, матронизм);

- оценивать состояние сердечно-сосудистой системы пациента (тахикардия, повышение АД);

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

2.3 Лабораторная диагностика

Для подтверждения наличия эндогенного гиперкортицизма необходимо 2 положительных из 3 подтверждающих лабораторных тестов:

Комментарий. Тесты для верификации диагноза эндогенного гиперкортицизма основаны на нарушении циркадности ритма секреции кортизола при БИК (кортизол в вечерней крови/слюне), фармакологическом подавлении секреции АКТГ в ткани здорового гипофиза (малая проба с дексаметазоном (МПП), или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона) и суточной продукции кортизола (кортизол в суточной моче).

- исследование уровня суточного ритма кортизола в сыворотке крови и слюне (в 8-9:00 и 23-24:00)

Комментарий. При эндогенном гиперкортицизме будут отмечаться нарушения суточного ритма кортизола (нормальные/повышенные уровни кортизола утром, повышенные уровни кортизола вечером). В настоящее время также у детей используют контроль уровня кортизола в вечерней слюне как один из диагностических критериев [13] для исключения повышения уровня кортизола на фоне эмоциональной нагрузки при взятии крови. Однако при исследовании уровня кортизола в слюне также высока частота ложноотрицательных результатов, связанных с неправильным забором и/или хранением.

- исследование уровня кортизола в суточном анализе мочи

Комментарий. При некоторых сопутствующих состояниях (эмоциональный стресс, хроническое ожирение, депрессия, некомпенсированный СД, анорексия) могут выявляться ложноположительные результаты, также как при неадекватном сборе анализа (пропуск порций мочи) мочи могут выявляться ложноотрицательные результаты.

- малая дексаметазоновая проба (МДП) [11-15]

Алгоритм проведения МДП

Стандартный двухдневный тест – дексаметазон 30 мг/кг, максимально 0.5 мг через каждые 6 часов = по 2 мг\сутки в течение 48 часов, всего 4 мг). На 2-е сутки проводится сбор

суточного анализа мочи на кортизол. Через 6 ч после последнего приема дексаметазона необходимо определение уровня АКТГ, кортизола.

Ночной тест – дексаметазон в 23-24ч (0,3 мг/м² площади поверхности тела, максимально 1 мг). В 8ч контроль АКТГ, кортизола.

Интерпретация результатов – показатели кортизола менее 50 нмоль/л (1,8мкг/дл) исключают эндогенный гиперкортицизм [14].

Комментарий. Для эндогенного гиперкортицизма характерно нарушение суточного ритма секреции кортизола, повышение уровня кортизола в суточном анализе мочи, отсутствие адекватного подавления кортизола на МДП. Ни один из этих тестов не имеет 100% точности. Таким образом, для подтверждения эндогенного гиперкортицизма необходимо проведение всех этих тестов [11,12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

После подтверждения наличия эндогенного гиперкортицизма для дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым гиперкортицизмом рекомендуется

- определение уровня АКТГ сыворотки крови [10].

Комментарий.

При выявлении уровня АКТГ плазмы крови утром менее 5 пг/мл устанавливается диагноз АКТГ-независимого гиперкортицизма надпочечникового генеза. Выявление уровня АКТГ ≥ 29 пг/мл у детей в 70% случаев характерно для АКТГ-зависимого гиперкортицизма [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (БИК и АКТГ-эктопированный синдром) необходимо проведение большой дексаметазоновой пробы (БДП), так как аденома гипофиза частично сохраняет способность к обратной отрицательной связи, свойственной здоровой ткани гипофиза. Так, аденома гипофиза с большей вероятностью продемонстрирует подавление секреции АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов (БДП).

Алгоритм проведения БДП

Стандартный двухдневный тест – дексаметазон 120 мг/кг, максимально 2 мг через каждые 6 часов = по 8 мг\сутки в течение 48 часов, всего 16 мг). На 2-е сутки проводится сбор суточного анализа мочи на кортизол. Через 6 ч после последнего приема дексаметазона необходимо определение уровня АКТГ, кортизола.

Интерпретация результатов — снижение уровня кортизола на 50% от исходного подтверждают центральный генез гиперкортицизма (БИК) [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

2.4 Инструментальная диагностика

Рекомендуется проведение топической диагностики объемного образования:

- при лабораторном подтверждении АКТГ-зависимого гиперкортицизма центрального генеза рекомендовано МРТ головного мозга с контрастным усилением [1-3].

***Комментарий** Компьютерная томография гипофиза крайне малоинформативна для диагностики микроаденом гипофиза. При наличии аденомы гипофиза размером более 6 мм у пациентов с подтвержденным эндогенным гиперкортицизмом целесообразно устанавливать диагноз БИК. Традиционные методы МРТ обладают недостаточной чувствительностью, только у 50% пациентов выявляется аденома; чувствительность МРТ повышается до 80% при использовании контрастного усиления [16,17]. 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 исследованиям, инциденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10–20% здоровых людей [17,18].*

- При подозрении на АКТГ-эктопированный синдром необходимо проведение КТ и МРТ области шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза для поиска опухоли [1-3].
- При подтверждении АКТГ-независимых форм гиперкортицизма рекомендовано проведение КТ надпочечников с контрастным усилением [1-3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Для диагностики системных осложнений БИК **рекомендуется** проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, по показаниям – эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма и суточного мониторирования артериального давления), костно-мышечной системы (рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, рентгеноденситометрия поясничного отдела

позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) и желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5 Иная диагностика

Инвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма

При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или размере аденомы менее 6 мм по данным инструментальных методов исследования для дифференциальной диагностики кортикотропиномы и АКТГ-эктопированного синдрома рекомендовано проведение селективного забора крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессином для определения градиента концентрации АКТГ, который является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма [19].

Комментарии. *Градиент АКТГ >2 между центром и периферией до стимуляции, и >3 после стимуляции десмопрессином свидетельствует о центральном генезе гиперкортицизма.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Диагностический поиск патологического фенотипа наследственного синдрома, включая проведение молекулярно-генетического анализа, рекомендуется пациентам при наличии семейного анамнеза, в том числе родственника первой линии родства носителя мутации в гене *MEN1*, а также при наличии нескольких клинических эндокринных проявлений и/или опухолей.

Комментарий. *Отличительной чертой гиперкортицизма в детском возрасте является высокая частота моногенных вариантов, в том числе приводящих к развитию разнообразных синдромов множественных эндокринных неоплазий [20]. К наследственным синдромам, включающим в свой состав кортикотропиномы, относятся синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), обусловленный мутацией в гене *MEN*, кодирующем белок менин, который является опухолевым супрессором, регулирующим клеточный цикл и транскрипцию [20,21]; синдром семейных изолированных аденом гипофиза (familial isolated pituitary adenomas, FIPA) и Карни-комплекс (Carney complex). Наиболее часто при синдроме МЭН-1 отмечается развитие опухолей паращитовидных желез, гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных*

опухолей (НЭО), и у 30-40% пациентов выявляются аденомы гипофиза, из них только до 10% случаев – кортикотропиномы [22,23]. Также примерно у 10% пациентов с синдромом МЭН1 развиваются объемные образования надпочечников, из них до 5% случаев выявляют развитие АКГГ-независимого гиперкортицизма [22, 24]. При наличии в семье у 2 и более членов семьи аденомы гипофиза можно заподозрить FIPA. В 20% семейных случаев причиной FIPA являются инактивирующие мутации в гене супрессора опухолевого роста AIP. На сегодняшний день в мире описано всего 3 случая кортикотропиномы у пациентов с FIPA и мутацией в AIP. Аденомы гипофиза описаны также в составе Карни-комплекса – редкого наследственного синдрома с аутосомно- доминантным типом наследования, клинически проявляющимся сочетанием множественной эндокринной неоплазии, лентигиноза и миксом сердца [25]. Большинство случаев вызвано инактивирующими мутациями в гене регуляторной 1α-субъединицы протеинкиназы A (PRKAR1A) [26]. Причиной гиперкортицизма при данном синдроме в большинстве случаев является первичная пигментная узелковая гиперплазия надпочечников (ППУГН), которая выявляется более чем у 60% пациентов с Карни-комплексом [27], имеются описания двух случаев развития БИК в сочетании с Карни-комплексом [28,29]. В литературе имеются описания нескольких случаев развития аденомы гипофиза в составе синдрома МЭН-2, среди которых у 3 пациентов была выявлена БИК, и в 2 из этих случаев доказана мутация в гене RET [28,30,31], однако аденомы гипофиза не являются классическим компонентом синдрома МЭН-2.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Хирургическое лечение

При выявлении причины эндогенного гиперкортицизма (объемного образования) рекомендовано его оперативное удаление.

- После подтверждения наличия кортикотропиномы первым этапом лечения является нейрохирургическое лечение – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием эндоскопических технологий в высокоспециализированном центре [32].

Комментарии. «Золотым стандартом» лечения на настоящий момент является аденомэктомия, так как есть возможность трансназального доступа с вероятностью изолированной аденомэктомии с сохранением нормальной ткани гипофиза и быстрой возможностью оценки эффекта терапии. Эффективность трансназальной аденомэктомии достигает от 70 до 90% случаев. Эффективность терапии оценивается на 2-е сутки от оперативного лечения при развитии гипокортицизма (уровни кортизола менее 50 нмоль/л) с последующей заместительной терапией препаратами глюкокортикоидов под контролем общего самочувствия, АД, гликемии. В качестве побочных эффектов терапии отмечен риск развития несахарного диабета, который может носить транзиторный характер. При проведении гипофизэктомии повышается риск развития пангипопитуитаризма. При подтверждении развития гипопитуитаризма рекомендуется назначение заместительной терапии компонентов гипопитуитаризма. При нормализации уровня кортизола в ранний послеоперационный период (>50 нмоль/л), рекомендуется динамический контроль кортизола через 2-3 мес с решением вопроса о необходимости повторной операции, при сохранении гиперкортицизма (>400 нмоль/л), рекомендовано повторное оперативное лечение. При возникновении рецидива также возможно проведение повторного оперативного лечения, эффективность которого снижается до 50-70% [33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

- При неэффективности оперативного лечения и развитии рецидива другим вариантом терапии является лучевая терапия (радиотерапия, радиохирургия) [34].

Комментарии. Современные методы стереотаксического лучевого воздействия позволяют подводить высокую дозу ионизирующего излучения на опухоль с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани. [35]. Стереотаксические методы облучения являются методами выбора при лечении пациентов с аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды виллизиева круга. Ремиссия заболевания после проведенной лучевой терапии у пациентов с БИК наблюдается в 90-95% случаев [36,37]. Среднее время до достижения ремиссии – 12 месяцев [38]. Эффективность терапии оценивалась не раньше, чем через 6 мес. по нормализации или снижению уровня свободного кортизола в суточной моче (< 400 нмоль/сут). В Российской Федерации ранее использовалась протонотерапия для лечения пациентов с БИК без визуализации аденомы [39], но сейчас этот метод не применяется. Наиболее частое осложнение лучевой

терапии – развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30–90% пациентов после проведенной лучевой терапии. Таким образом, современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии на сегодняшний день являются наиболее безопасными и эффективными методами лучевого воздействия при лечении пациентов с БИК.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

3.2 Консервативная терапия

- Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол) могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или ожидания результата лучевой терапии [40,41].

Комментарии. В качестве пери- и в ряде случаев постоперационной терапии в клинической практике используется антигрибковый препарат кетоконазол, обладающий свойством ингибировать 17-альфа-гидроксилазу и 11-бета-гидроксилазу. Побочные эффекты могут включать в себя тошноту, диарею, мальабсорбцию, гепатотоксичность, и у мужчин - гипогонадизм и гинекомастию [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)

3.3 Иное лечение

Лечение осложнений гиперпродукции кортизола и их коррекция

Артериальная гипертензия - гипотензивная терапия

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

Гипокалиемия: коррекция проводится спиронолактоном, препаратами калия внутрь и внутривенно капельно, безопасно 10 ммоль калия хлорида в час, в целом не более 2г калия хлорида в час внутривенно капельно медленно. Оправдано начинать внутривенную терапию препаратами калия при снижении уровня калия в сыворотке крови до 2,5 ммоль/л. Низкотравматичные переломы на фоне стероидного остеопороза. При наличии низкотравматичных переломов или при их высоком риске (длительность течения заболевания и высокая активность гиперкортицизма) рекомендуется проведение боковой рентгенографии позвоночника с 4-го грудного позвонка до 5-го поясничного (Th4-L5) и

назначение препаратов для лечения стероидного остеопороза с целью предупреждения низкотравматичных переломов [43, 44]. До начала лечения обязательна компенсация дефицита витамина D. Всем пациентам могут быть рекомендованы препараты витамина D в связи с ускорением его метаболизма [43, 44].

Лечение депрессии и других аффективных расстройств у психиатра.

Инфекционные осложнения (комбинированная антибактериальная терапия).

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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 [45].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичной профилактики для БИК не существует. Вторичная профилактика заключается в предотвращении рецидива заболевания, чему способствует максимально радикальное удаление аденомы гипофиза и регулярное ежегодное наблюдение за пациентом.

6. Организация медицинской помощи

Амбулаторный этап оказания медицинской помощи:

1. проведение лабораторного обследования с определением гормональных показателей в биологических жидкостях;
2. консультации смежных специалистов по показаниям;
3. назначение и коррекция медикаментозной терапии при консервативной тактике ведения или в послеоперационном периоде.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. необходимость проведения комплексного обследования для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике;
2. необходимость проведения планового нейрохирургического или другого оперативного лечения в высокоспециализированном стационаре;
3. необходимость проведения комплексного лабораторно-инструментального обследования для оценки эффективности хирургического лечения.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях, или стабильное состояние пациента с последующей плановой госпитализацией в хирургическое отделение для оперативного лечения;
2. при необходимости перевода больного в другую организацию здравоохранения;
3. грубое нарушение пациентом госпитального режима;
4. по письменному требованию больного либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни и не представляет опасности для окружающих. В этом случае выписка из стационара может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено как минимум два лабораторных теста первой линии (исследование уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00, или исследование уровня общего кортизола в крови, взятого в 23:00, и/или исследование уровня общего кортизола в крови или исследование уровня свободного кортизола в слюне, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона** накануне в 23:00 и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче)	В	2
2.	Выполнено исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в утренние (8–9 утра) и вечерние часы (22–23)	В	2
3.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при уровне адренокортикотропного гормона в крови больше или равным 10 пг/мл)	В	2
4.	Выполнено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, по показаниям – эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма), костно-мышечной системы (рентгенография грудного	С	3

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) и состояния надпочечников и мочеполовой системы (компьютерная томография забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование органов малого таза), желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости)		
5.	Выполнено нейрохирургическое лечение – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре или обосновано и выполнено назначение консервативной терапии всем пациентам с впервые установленным диагнозом БИК	В	2
6.	Выполнено исследование уровня общего кортизола в крови в ранние утренние часы на второй или третий день после нейрохирургического вмешательства и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче на 5–7 день, если не начата заместительная терапия ГК	В	2

Список литературы

1. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-131. doi:10.1016/j.ando.2018.03.010
2. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(1):19-32. doi:10.2214/AJR.16.172
3. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-293. Published 2015 Apr 17. doi:10.2147/CLEP.S44336
4. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(4):167-174. doi:10.1016/j.tem.2007.03.005
5. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):255-262. doi:10.1038/nrendo.2016.24.
6. More J, Young J, Reznik Y, et al. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1213-1222. doi:10.1210/jc.2010-2276
7. Rahman SH, Papadakis GZ, Keil MF, Faucz FR, Lodish MB, Stratakis CA. Kidney stones as an underrecognized clinical sign in pediatric Cushing disease. *J Pediatr* 2016;170, 273–277 e271.
8. Lodish MB, Hsiao HP, Serbis A, et al. Effects of Cushing disease on bone mineral density in a pediatric population. *J Pediatr* 2010;156:1001–5.
9. Keil MF, Graf J, Gokarn N, Stratakis CA. Anthropometric measures and fasting insulin levels in children before and after cure of Cushing syndrome. *Clin Nutr* 2012;31:359–63.
10. Afshari A, Ardeshirpour Y, Lodish MB, et al. Facial plethora: modern technology for quantifying an ancient clinical sign and its use in Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3928–33.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526–40.
12. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):451-462. doi:10.1016/j.eccl.2018.02.008
13. Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137(1):30-35. doi:10.1067/mpd.2000.106226
14. И.И. Дедов, В.А. Петеркова Справочник детского эндокринолога. 2-е издание, исправленное и дополненное

15. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007;120(3):e575-e586. doi:10.1542/peds.2006-2402
16. Findling JW., Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2): 385–402. doi: 10.1016/j.ecl.2005.02.001.
17. Hall WA., Luciano MG., Doppman JL., Patronas NJ., Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120(10): 817–820. doi: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
18. Coulon G., Fellmann D., Arbez-Gindre F., Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study. *Sem Hop* 1983; 59(40): 2747–2750.
19. Chen S, Chen K, Lu L, et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling and desmopressin stimulation test for pediatric Cushing's disease. *Endocrine*. 2019;63(3):582-591. doi:10.1007/s12020-018-1779-x
20. Hernández-Ramírez LC, Stratakis CA. Genetics of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):275-297. doi:10.1016/j.ecl.2018.02.007
21. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(1):3-12. doi:10.1111/cen.13457
22. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):379-386. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x
23. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3288-3296. doi:10.1210/JC.2015-2015
24. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):269-279. doi:10.1530/EJE-11-0679
25. Carney JA. The Carney complex (myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas). *Dermatol Clin*. 1995;13(1):19-26.
26. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3316-3323. doi:10.1210/jc.2005-2671
27. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041-4046. doi:10.1210/jcem.86.9.7903

28. Kasturi K, Fernandes L, Quezado M, et al. Cushing Disease in a patient with Multiple Endocrine Neoplasia type 2B. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep.* 2017;4:1-4. doi:10.1016/j.jecr.2017.02.001
29. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013;34(2):239-277. doi:10.1210/er.2012-1013
30. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore).* 1968;47(5):371-409. doi:10.1097/00005792-196809000-00001
31. Naziat A, Karavitaki N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(6):966-968. doi:10.1111/cen.12072
32. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):279-289. doi:10.1038/nrendo.2011.12
33. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, Katznelson L, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2008;63(2):266-271. doi:10.1227/01.NEU.0000313117.35824.9F
34. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, Ellegala DB, Laws ER Jr. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000;93(5):738-742. doi:10.3171/jns.2000.93.5.0738
35. Mackley HB., Reddy CA., Lee S-Y., Harnisch GA., Mayberg MR., Hamrahian AH., Suh JH. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 232–239. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.039.
36. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1997;336(3):172-177. doi:10.1056/NEJM199701163360303
37. Minniti, G. et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J. Neurooncol.* 84, 79–84 (2007).
38. Ding D., Starke RM., Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* 2014; 117(3): 445–457. doi: 10.1007/s11060-013-1262-8.
39. Марова Е.И., Манченко О.В., Воронцов А.В. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза. *Проблемы эндокринологии.* – 2008(3). – С. 21–27.

40. Gadelha MR., Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol 2014; 80(1): 1–12. doi: 10.1111/cen.12345.
41. Theodoropoulou M, Reincke M. Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(3):925-933. doi:10.1210/jc.2018-02080
42. Tritos NA, Biller BMK. Medical Management of Cushing Disease. Neurosurg Clin N Am. 2019;30(4):499-508. doi:10.1016/j.nec.2019.05.007
43. Белая ЖЕ, Драгунова НВ, Рожинская ЛЯ и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. Остеопороз и остеопатии. 2013;(1):7-13.
44. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Solodovnikov AG et al. Glucocorticoid- induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York. 2013, 55 pp; ISBN: 978-1-62948-341-2, online book
45. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное Руководство. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Карева Мария Андреевна – доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Маказан Надежда Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Янар Эда Альперовна – научный сотрудник отделения эндокринопатий раннего детского возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЭКСПЕРТЫ:

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо- Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор ОСП РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г.Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Должность медицинского работника – врач-детский эндокринолог (медицинская специальность – детская эндокринология);
2. Должность медицинского работника – врач-нейрохирург (медицинская специальность – нейрохирургия);
3. Должность медицинского работника – врач-педиатр, врач-педиатр участковый (медицинская специальность – педиатрия);
4. Должность медицинского работника – врач общей практики (семейный врач) (медицинская специальность – общая врачебная практика (семейная медицина)).

Таблица 1. 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	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (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	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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

Алгоритм по диагностике гиперкортицизма представлен на схеме 1.

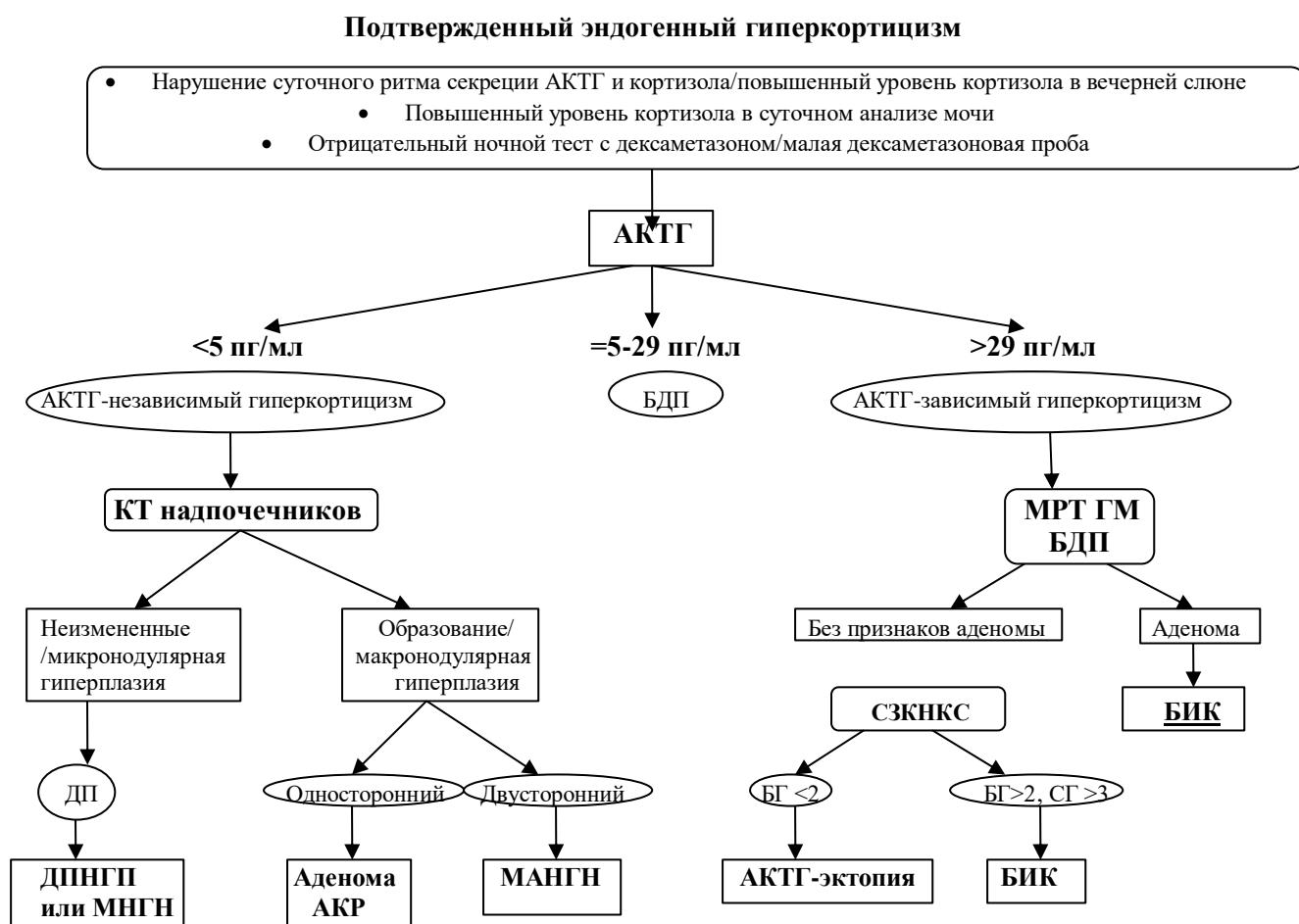


Схема 1. Диагностический алгоритм при эндогенном гиперкортицизме.

БДП - большая дексаметазоновая проба; ДПНГН - двусторонняя пигментная нодулярная гиперплазия надпочечников; МНГН - микронодулярная гиперплазия коры надпочечника;

МАНГН - макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников; АКР - адренокортикальный рак

Приложение В. Информация для пациента

Эндогенный гиперкортицизм – редкое заболевание, причиной которого является хроническая гиперпродукция 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 в ранние утренние часы, далее его секреция снижается, достигая минимума в вечерние часы. Секреция кортизола находится под контролем гормона гипофиза – АКТГ (адренокортикотропный гормон); именно АКТГ является стимулом для надпочечников производить кортизол.

Каковы причины возникновения гиперкортицизма?

Следует отметить, что самая частая причина появления симптомов гиперкортицизма – прием высоких доз глюкокортикоидных гормонов в составе различных препаратов (таблетированные препараты, крема/мази, капли). 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.

Выделяют следующие основные причины повышения кортизола в крови:

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

Каковы симптомы гиперкортицизма?

Наиболее характерные симптомы гиперкортицизма:

- центральное, «кушингоидное», ожирение с увеличением массы тела в основном за счёт жировых отложений, преимущественно вокруг живота, верхней части туловища, между лопаток (климактерический горбик, «горб

бизона»), шее и лице (луновидное лицо);

- лунообразное лицо, «матронизм» – увеличение окружности и покраснение лица;
- изменения кожных покровов – сухость, истончение и атрофия эпидермиса, подкожные кровоизлияния, акне, гнойничковые и/или грибковые поражения, трофические нарушения;
- широкие стрии ярко-багрового цвета на коже живота, бедер, груди, рук;
- гиперпигментация кожи, развивающаяся вследствие избыточной продукции АКТГ (потемнение кожных складок, послеоперационных рубцов, «смуглость» кожных покровов);
- истончение и хрупкость кожи (быстро появляются синяки);
- медленное заживление порезов, укусов насекомых и инфекций;

угревая

сыпь.

- Общие

симптомы:

- общая слабость;
- мышечная слабость, потеря мышечной массы;
- депрессия, тревожность, раздражительность;
- эмоциональная лабильность (переменчивость настроения);
- снижение умственных способностей;
- повышение артериального давления;
- нарушение толерантности к глюкозе, которое может приводить к сахарному диабету;
- головные боли;
- стероидный остеопороз, сопровождающийся болевым синдромом, у половины больных – переломами рёбер, тел позвонков и других костей скелета;
- нарушения иммунитета, опосредованные иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов, проявляющиеся пониженной сопротивляемостью организма к неспецифическим и специфическим инфекциям, малосимптомностью и хронизацией их течения, вялым и длительным заживлением ран.

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:

- 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 суточной мочи на свободный кортизол. Для анализа мочи вас попросят собрать мочу за 24-часовой период.
- Поиск причины гиперкортицизма. В зависимости от результатов первоначальных анализов проводятся исследование крови на АКТГ, методы визуализации гипофиза – МРТ, и в некоторых случаях грудной клетки, брюшной полости. Обычно исследования головного мозга проводятся на магнитно-резонансном томографе (МРТ) с внутривенным введением контрастного вещества. Исследование брюшной полости и органов грудной клетки, как правило, проводится с помощью компьютерной томографии (КТ) с внутривенным введением контрастного вещества.
- Селективный забор крови из нижних кавернозных синусов с использованием стимуляционного агента десмопрессина. Проводится, если после указанных выше обследований источник повышенной секреции АКТГ не установлен или при размерах аденомы по данным МРТ менее 6 мм. Через бедренные вены вводится тонкая трубочка (катетер) до сосудов головы, по которым оттекает кровь от гипофиза (кавернозные синусы). Одновременно берется кровь из правого и левого кавернозных синусов и из локтевой вены для определения АКТГ. Разница в концентрации АКТГ между кавернозными синусами и локтевой веной свидетельствует о наличии аденомы гипофиза.

Как лечат гиперкортицизм?

Лечение гиперкортицизма направлено на снижение повышенных уровней кортизола

в крови.

Выбор метода лечения зависит от причины заболевания.

- **Хирургическое лечение.** При болезни Иценко-Кушинга проводится нейрохирургическое удаление аденомы гипофиза через нос (трансназальная аденомэктомия). Если обнаружена опухоль надпочечника, легких, поджелудочной железы и другой локализации, проводится их удаление хирургом, специализирующимся на операциях в данной области тела. После операции на некоторое время требуется прием препаратов гидрокортизона, но в большинстве случаев со временем продукция кортизола надпочечниками восстанавливается. Иногда все же требуется пожизненный прием заместительной терапии препаратами гидрокортизона или его синтетических аналогов.
- **Лучевое лечение.** Если опухоль гипофиза не может быть полностью удалена или имеются противопоказания к проведению операции, в таком случае пациент может быть направлен для лучевого лечения – облучения гипофиза рентгеновскими лучами (аппарат Новалис) или гамма-излучением (аппарат Гамма-нож). Как правило, лечение состоит из одной процедуры. На опухоль с разных точек одновременно подается большая доза облучения таким образом, что здоровые ткани мозга получают минимальное количество радиации. Эффект от лечения наступает лишь спустя несколько месяцев (от 6 мес до 2 лет), поэтому до его наступления необходимо проведение медикаментозной терапии.
- **Медикаментозная терапия.** Применяются препараты, блокирующие производство кортизола надпочечниками – кетоконазол. Медикаментозное лечение назначается при неэффективности других методов лечения, невозможности их проведения или при отсутствии выявленной причины гиперкортицизма. Иногда последовательно применяются несколько методов лечения. Если же ни один из них не оказался эффективным или имеется тяжелый гиперкортицизм с жизнеугрожающими осложнениями, доктор может рекомендовать удаление обоих надпочечников (двустороннюю адреналэктомию). Эта процедура быстро ликвидирует избыточную продукцию кортизола, но требует постоянного (пожизненного) приема препаратов глюкокортикоидов (гидрокортизона, кортизона) и минералокортикоидов (флудрокортизона).

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты
состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Специфические опросники не разработаны, не используются.

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций "Болезнь Иценко-Кушинга "

Фамилия И.О.: _____

Контактные данные: _____

Место работы: _____

Должность: _____

Дата заполнения: _____

1. Представленный проект КР "Болезнь Иценко-Кушинга "Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР "Болезнь Иценко-Кушинга " для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР
(бесполезен) для практического
пользы, вред)?

_____ "Болезнь Иценко-Кушинга " будет полезен
здоровоохранения, и в чем его польза (отсутствие

4. Представленный проект КР "Болезнь Иценко-Кушинга " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР "Болезнь Иценко-Кушинга " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР "Болезнь Иценко-Кушинга " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес edayanar@mail.ru в срок до «28» мая 2022 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.