

Клинические рекомендации

# Болезнь Иценко-Кушинга

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

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская ассоциация эндокринологов

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение .....	6
1.2 Этиология и патогенез .....	6
1.3 Эпидемиология .....	6
1.4 Кодирование по МКБ 10 .....	8
1.5 Классификация .....	8
1.6 Клиническая картина .....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	10
2.1 Жалобы и анамнез .....	11
2.2 Физикальное обследование .....	13
2.3 Лабораторная диагностика .....	13
2.4 Инструментальная диагностика .....	22
3.1 Консервативное лечение .....	28
3.2 Хирургическое лечение .....	33
3.3 Иное лечение .....	37
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	39
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	39
6. Организация медицинской помощи .....	39

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	40
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	44
Список литературы .....	46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	63
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	66
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	68
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	68
Приложение В. Информация для пациента .....	69
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	73

## **Список сокращений**

АКТГ – адренотропный гормон  
БИК – болезнь Иценко-Кушинга  
БПД – большая проба с дексаметазоном  
ГК – глюкокортикоиды  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
КРГ – кортиколиберин  
МПД – малая проба с дексаметазоном  
МПК – минеральная плотность кости  
МРТ – магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НКС – нижние каменистые синусы  
ОК – остеокальцин  
ПРЛ – пролактин  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм  
ЭХЛА – электрохемилюминесцентный анализ

## Термины и определения

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

**Болезнь Иценко-Кушинга (БИК)** – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ, в свою очередь, приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма.

**Макроаденома 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.

**Синдром Иценко-Кушинга** – в русскоязычной литературе термин 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 приема супрафизиологических доз глюкокортикоидных гормонов.

**Эндогенный гиперкортицизм** – симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или за счет вторичной стимуляции надпочечника АКТГ вследствие опухоли гипофиза или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации.

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

## **1.1 Определение**

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ, в свою очередь, приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1–3].

## **1.2 Этиология и патогенез**

Причиной БИК является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), почти всегда доброкачественного характера [1]. Соотношение микро- и макроаденом составляет 4:1 [3]. Патогенез развития БИК до конца не изучен. Имеется две теории развития заболевания: мутация кортикотрофов, приводящая к образованию АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, что подтверждается моноклональным строением опухоли (т.н. «гипофизарная» теория), и гиперсекреция кортиколиберина с формированием вторичной опухоли или развитием гиперплазии гипофиза («гипоталамическая» теория). В обоих случаях происходит нарушение циркадного ритма секреции АКТГ, которое выражается в повышении амплитуды и длительности пиков секреции гормона [2]. Гиперпродукция АКТГ приводит к стимуляции выброса кортизола надпочечниками, механизм отрицательной обратной связи нарушается, АКТГ не подавляется высокими значениями глюкокортикоидов (ГК) в периферической крови, что вызывает повышение содержания кортизола в крови и других биологических жидкостях и развитие симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), а при длительном течении заболевания может приводить к диффузной гиперплазии и даже к появлению вторичной аденомы коркового слоя надпочечников. Гиперкортизолемию и определяет клиническую картину заболевания [4].

## **1.3 Эпидемиология**

БИК является чрезвычайно редким заболеванием. Заболеваемость БИК варьирует по различным источникам от 1,2–2,4 случаев на миллион населения в год по данным исследований в Европейских странах [5,6], до 6,2–7,6 случаев на миллион населения по данным работ из США [7]. При этом БИК является наиболее частой причиной (80–85% случаев) органической гиперпродукции кортизола –ЭГ. В 10–20% случаев ЭГ развивается из-за первичной патологии надпочечников, в 5–10% случаев – вследствие АКТГ-

продуцирующей нейроэндокринной опухоли любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, феохромоцитома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д.). Распространенность БИК составляет 39,1 случаев на 1 млн, заболеваемость 1,2–2,4 случая на 1 млн населения в год [1–3].

Исследовательские работы, направленные на поиск ЭГ в группах потенциального риска, свидетельствуют о значительно более высокой распространенности заболевания, чем ожидалось. Так, среди пациентов моложе 40 лет с рефрактерной артериальной гипертензией ЭГ был подтвержден у 7 из 80 человек (9%) [8]. В другой работе среди пациентов с плохо контролируемой гипертензией ЭГ был подтвержден у 4% пациентов [9]. Среди больных с плохо контролируемым сахарным диабетом ЭГ обнаруживался в 2–5% случаев [10,11]. В многоцентровом исследовании в Италии среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ярких клинических симптомов гиперкортицизма при активном скрининге ЭГ был установлен у 6 из 813 пациентов, т.е. распространенность составила 1 случай на 139 пациентов [12]. Эти данные были подтверждены при активном скрининге амбулаторных пациентов с сахарным диабетом в Турции, которые нуждались в переводе на инсулин из-за невозможности достижения целевого уровня гликированного гемоглобина. Среди 277 таких пациентов ЭГ был подтвержден у 2 больных, что свидетельствует о распространенности 1 на 138 больных с сахарным диабетом 2 типа [13]. В Российской Федерации проведено исследование, посвященное активному скринингу гиперкортицизма без специфических клинических признаков среди госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением, согласно которому распространенность ЭГ составила около 3% [14,15].

Среди 219 пациентов, направленных по поводу идиопатического остеопороза, ЭГ был выявлен в 11 случаях (4,8%). При этом распространенность была еще выше (10,8%) среди пациентов с переломами тел позвонков [16]. Наконец, у 1 из 250 женщин с гирсутизмом при активном поиске была выявлена БИК [17].

При естественном течении БИК (без лечения) 5-летняя выживаемость составляет 50% [18], но значительно улучшается даже при паллиативном лечении – двусторонней адреналэктомии – до 86% [19]. При своевременной диагностике и лечении в высокоспециализированном центре ремиссии удается добиться в 80% случаев, а смертность у пациентов в ремиссии не отличается от популяционной [20,21].

#### **1.4 Кодирование по МКБ 10**

E24.0 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.

#### **1.5 Классификация**

**Болезнь Иценко-Кушинга** следует отличать от **АКТГ-эктопированного синдрома**, причиной которого является АКТГ-секретирующая опухоль любой локализации, кроме гипофизарной. АКТГ-эктопированный синдром отличается более злокачественным течением и худшим прогнозом в сравнении с БИК. Кроме того, от БИК и АКТГ-эктопированного синдрома следует отличать различные формы АКТГ-независимого гиперкортицизма: синдром Иценко-Кушинга, под которым обычно подразумевается кортизол-секретирующая аденома (редко аденокарцинома) надпочечника(-ов) – т.н. кортикостерома, а также мелко- и крупноузловая гиперплазия коры надпочечников.

ЭГ следует отличать от экзогенного, который обусловлен длительным приемом ГК в супрафизиологических дозах. В результате целого ряда состояний и заболеваний может развиваться псевдокушинг, характеризующийся наличием клинических 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.

#### **1.6 Клиническая картина**

Клиническая картина БИК определяется проявлениями гиперкортицизма, поэтому на первом этапе дифференцировать этиологию ЭГ затруднительно. Распространенность клинических симптомов представлена в табл. 1 [2,22–24].

**Таблица 1. Распространенность жалоб и 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

<b>Клинические проявления</b>	<b>Частота встречаемости (%)</b>
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
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Алопеция	8–30
Сухость кожи	17
Избыточная потливость	17
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)	13
Петехии (легкое образование синяков)	10
Выраженные гиперпигментации	4,5
Нарушения памяти	4,5

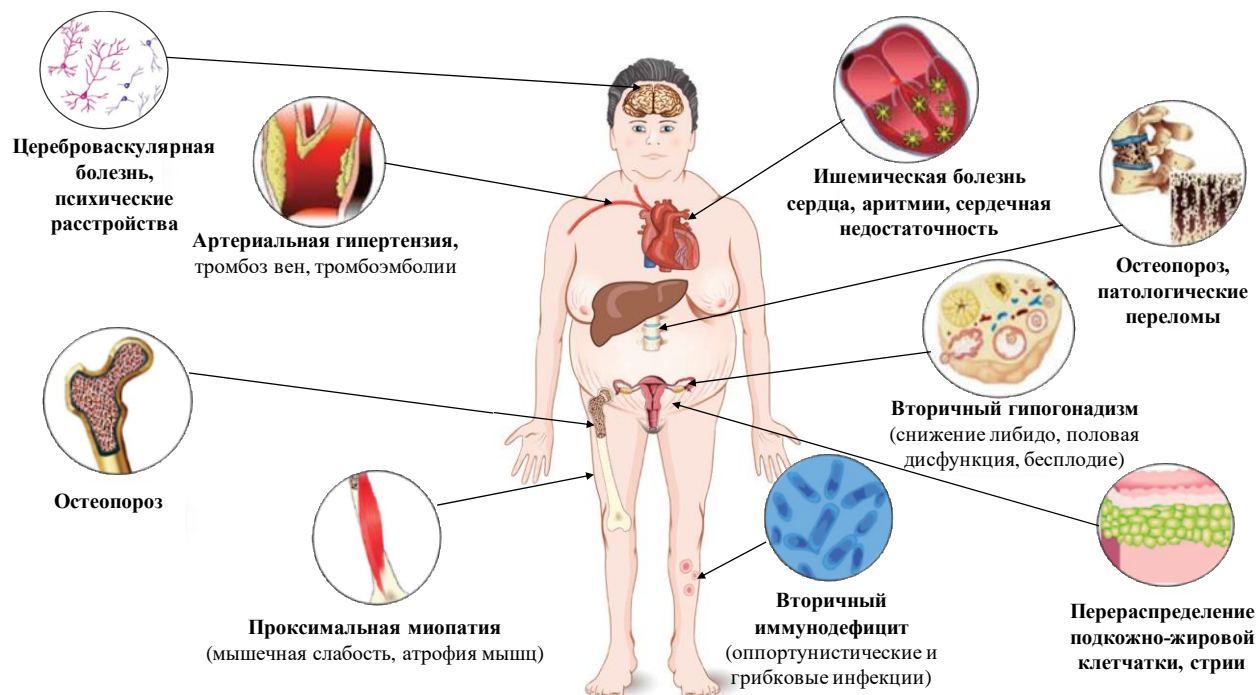
Таким образом, клинические симптомы ЭГ достаточно разнообразны и неспецифичны. При этом яркие изменения внешности чаще встречаются у молодых пациентов, с возрастом клиническая симптоматика гиперкортицизма в большей степени стирается и на первое место могут выходить осложнения ЭГ со стороны органов и систем (табл. 2). Ключевые осложнения ЭГ и частота их нарушений, по данным различных исследований, суммирована в табл. 2.

**Таблица 2. Осложнения эндогенного гиперкортицизма [25]**

<b>Осложнение</b>	<b>Распространенность (%)</b>
Ожирение	25–100
Нарушения толерантности к углеводам/сахарный диабет	7–64/11–47
Дислипидемия	12–72
Артериальная гипертензия	25–93
Тромбозы и тромбоэмболии	6–20
Инфекционные осложнения	21–51
Патологические переломы и остеопороз	11–76
Миопатия	42–83
Психиатрические осложнения: депрессия/тревожность/биполярные расстройства	50–81/66/30
Гипогонадизм у мужчин и женщин	43–80
Нефролитиаз	10
Ишемическая болезнь сердца	7
Цереброваскулярная болезнь	7

В ходе клинического ведения пациентов, как правило, требуется компенсация осложнений и привлечение врачей смежных специальностей для этих целей.

Из наиболее типичных для БИК симптомов, которые могут позволить заподозрить наличие гиперкортицизма при первичном обращении к эндокринологу, 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 бедер и плеч, у женщин – на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах (рис. 1).



**Рисунок 1. Клинические проявления и ключевые осложнения эндогенного гиперкортицизма [25]**

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

- Обследование для исключения ЭГ **рекомендуется** в следующих когортах пациентов [1,2,4–13, 22–24]:

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

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

**Комментарии:** 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 [2], а также целым рядом исследований активного скрининга в когортах пациентов с клиническими симптомами ЭГ [4–13].

- Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма перед проведением лабораторных исследований для установления ЭГ в первую очередь **рекомендуется** исключить прием экзогенных ГК и состояний функционального гиперкортицизма (табл. 3). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата, а также необходима компенсация или нивелирование состояния функционального гиперкортицизма [1,2,22].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Перед проведением любых лабораторных исследований необходимо исключить введение экзогенных ГК. Согласно литературным данным, 1–3% взрослого населения получает терапию ГК [26]. В некоторых случаях пациенты не связывают изменение внешности с приемом ГК, и факт применения препаратов выявляется только

при активном расспросе. При введении синтетических ГК с длительным периодом полувыведения интервал между инъекциями и клиническими проявлениями может быть достаточно большим и, как следствие, пациенты не ассоциируют использование препаратов с изменениями внешности. Исключать необходимо любые пути введения (парентерально, перорально, а также в виде мазей, кремов, капель, в том числе при уходе за родственниками и домашними животными).

Особого внимания требуют пациенты, у которых возможно состояние функционального гиперкортицизма (табл. 3). Необходимо учитывать, что клинические и лабораторные проявления гиперкортицизма возможны при отсутствии истинного заболевания, как следствие повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на фоне физиологической реакции при определенных патологических и физиологических состояниях (табл. 3). В подобных случаях может отмечаться умеренно-выраженный гиперкортицизм, а результаты первичных диагностических тестов оказываются ложноположительными и не всегда позволяют отвергнуть ЭГ.

**Таблица 3. Состояния, приводящие к функциональному гиперкортицизму [2]**

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

Состояния функционального гиперкортицизма необходимо также исключить до начала проведения лабораторных методов исследования. В частности, если пациент страдает алкоголизмом или имеет плохо-контролируемый диабет, перед тестированием необходимо добиться максимально возможного контроля за его состоянием.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

*Жалобы у пациентов с БИК весьма разнообразны и могут затрагивать практически все органы и системы [26]. К числу наиболее частых относятся: общая слабость, прибавка массы тела с неравномерным перераспределением подкожно-жировой клетчатки, похудание рук и ног, отечность, больше проявляющаяся на лице, повышение артериального давления, мышечная слабость (преимущественно в нижних конечностях), появление стрий (полос растяжения) на животе, плечах, бедрах, акне, гнойничковые поражения кожи, легкое возникновение кровоподтеков, 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 аменорея, бесплодие, обусловленные гиперсекрецией надпочечниковых андрогенов наряду с кортизолом). Кроме того, у женщин нередко возникает гирсутизм (оволосение по мужскому типу) различной степени выраженности. Некоторые пациенты обращают внимание на изменение нервно-психических процессов, которые в основном затрагивают 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 проследить по имеющимся фотографиям изменение внешности для определения примерной длительности заболевания, выяснить, не было ли ранее переломов при минимальной травме, имеются 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, низкотравматичных переломов, мочекаменной болезни, часто рецидивирующего хронического пиелонефрита, цистита, синусита и других гнойных заболеваний также может быть косвенным признаком БИК. Обязательно уточнение получаемой лекарственной терапии, наличие в перечне принимаемых препаратов ГК (для исключения возможности развития экзогенного гиперкортицизма) [27].*

## **2.2 Физикальное обследование**

*Признаки, которые могут быть выявлены во время физикального осмотра при развернутой клинической картине гиперкортицизма, представлены в табл. 1, на рис. 1.*

## **2.3 Лабораторная диагностика**

*Диагностику ЭГ можно разделить на три этапа [1]:*

1. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола;
  2. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ;
  3. Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома.
- Для установления диагноза ЭГ у пациентов с клиническими симптомами гиперкортицизма **рекомендуется** проведение как минимум двух лабораторных тестов 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) [22,28–31].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Тесты для верификации диагноза ЭГ основаны на нарушении циркадности ритма секреции кортизола при БИК (кортизол в вечерней слюне и крови), фармакологическом подавлении секреции АКТГ в ткани здорового гипофиза (малая проба с дексаметазоном (МПД), или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона) и суточной продукции кортизола (кортизол в суточной моче). Тесты можно подбирать в зависимости от доступности и образа жизни пациента.

В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола и ограничениями всех существующих тестов рекомендуется использовать как минимум два теста первой линии для подтверждения или исключения ЭГ. В Российской Федерации при сравнении площадей под кривыми (AUC) операционных характеристик для однократного определения кортизола в слюне, собранной в 23:00 (ЭХЛА Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601, каталожный номер 11875116122), двукратного определения кортизола в слюне с расчетом среднего значения, определения кортизола в слюне методом иммуноферментного анализа (DRG Salivary Cortisol ELISA KIT SLV-2930, точка разделения 9,4 нмоль/л), а также МДП статистически значимых различий между диагностическими возможностями тестов выявлено не было. МДП для точки разделения 50 нмоль/л демонстрировала лучшую чувствительность, но худшую специфичность по сравнению с исследованием вечернего кортизола в слюне (ЭХЛА). Термины МПД и ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона в этом контексте имеют идентичное значение, так как МПД утратила свое исходное значение (оценка процента снижения кортизола после назначения 1 мг дексаметазона, то есть определение двух уровней кортизола – исходно и после приема 1 мг дексаметазона). 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 (исследование свободного кортизола в суточной моче, кортизола в крови вечером и т.д.). На основании результатов этого исследования был разработан алгоритм сочетания лабораторных тестов для выявления ЭГ (схема 1) [22,32].

Наиболее удобным неинвазивным методом диагностики ЭГ является определение свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00. Сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях, методика неинвазивная, быстрая и безболезненная, что минимизирует вероятность стресса. При необходимости есть возможность отправить материал по почте. Слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температуре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина (можно использовать у женщин, принимающих гормональные контрацептивы и гормональную заместительную терапию) и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря даже 50 мл мочи влияет на результат [33–37]. Kivlighan et al. [38] 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 [39], поэтому вещества, изменяющие её активность (например, жевательный табак) необходимо исключить как можно на длительный период времени. Было показано, что курящие пациенты имеют более высокий уровень кортизола в слюне, по сравнению с некурящими [40].

Кроме того, для некоторых пациентов, например, со смещенным графиком работы, работой в ночные часы, определение нарушения циркадности кортизола не обладает диагностической ценностью.

Прием контрацептивов или препаратов, влияющих на метаболизм дексаметазона, уменьшает диагностические возможности МПД. Определение кортизола в суточной моче может стать хорошим вариантом второго теста для первичной верификации гиперкортицизма в случае потенциальной неинформативности или невозможности проведения отдельных тестов. При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (исследование уровня свободного

кортизола в суточной моче, кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ, показано направление в специализированное учреждение, поиск новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания (табл. 2, схема 1).

МПД может быть проведена по слюне. Точка разделения для кортизола слюны в ходе МДП при исследовании методом ЭХЛА составила 12,0 нмоль/л (чувствительность 61,1%, специфичность 92,8%). Площадь под кривой операционных характеристик для исследования кортизола слюны в ходе МПД составила 0,838 (95% ДИ 0,772–0,905) [28,29]. Также были определены границы «серой зоны» (5,2–12,0 нмоль/л), при которой диагноз ЭГ не может быть достоверно исключен и требуется проведение дополнительных исследований. Необходимо отметить, что точка разделения для уровня кортизола в слюне после приема 1 мг дексаметазона – 12 нмоль/л – может быть использована только для метода ЭХЛА, тогда как в случае использования других методов необходимо проведение исследований и разработка новых референсных интервалов.

- У лиц с подозрением на ЭГ **не рекомендуется** исследование уровня общего кортизола в крови и/или исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в ранние утренние или дневные часы, а также активный поиск новообразования, так как эти исследования не обладают диагностической информативностью для подтверждения ЭГ и не должны использоваться на первом этапе диагностики [1,2,31,41–45].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 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 значения кортизола и АКТГ в утреннем образце крови [2,22,41,42]. Другие исследования для диагностики ЭГ (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 трудоемки или требуют госпитализации пациента, поэтому не предлагаются в качестве первых методов скрининга [2,43–46].

Особенности сбора биологического материала и ограничения методов первичной диагностики эндогенного гиперкортицизма сведены в табл. 4.

**Таблица 4. Практические вопросы проведения наиболее информативных и рекомендуемых тестов для первичной лабораторной верификации эндогенного гиперкортицизма [2,42].**

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче (точка разделения выше верхней границы нормы для данного диагностического набора)	Сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собираются все порции мочи, в том числе первая утренняя порция на следующий день. В течение сбора суточной мочи образец должен находиться в холодильнике, не в морозильном отделении. Общий объём мочи измеряется с точностью до 50 мл	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Потери мочи более 50 мл влияют на результат;</li> <li>- Употребление более 5 литров жидкости в сутки достоверно увеличивает содержание свободного кортизола в моче;</li> <li>- Ухудшение функции почек уменьшает содержание кортизола в моче. Ложноотрицательный результат наблюдается при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функции почек;</li> <li>- Кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и глюкокортикоиды, а также препараты и биологически-активные добавки, которые изменяют активность фермента 11<math>\beta</math>-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1 (содержащие корень солодки, препараты лакрицы, карбеноксолон)</li> </ul>
Малая проба с дексаметазоном (точка разделения 50 нмоль/л)	Пациент принимает дексаметазон в дозе 1 мг в интервале 23:00-24:00, с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8:00 и 9:00. Использование более высоких доз дексаметазона не улучшает	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона;</li> <li>- Препараты, усиливающие активность цитохрома P4503A4, ускоряют метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.);</li> </ul>

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
	диагностические возможности теста	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Препараты, которые подавляют цитохром P4503A4 (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона;</li> <li>- Тяжелая патология печени и почек</li> </ul>
Исследование уровня свободного кортизола в слюне, собранной вечером (23:00). В России отработана точка разделения 9,4 нмоль/л для метода электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) (каталожный номер 11875116122; анализаторы Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601)	Сбор слюны производится в 23:00 перед сном в спокойной обстановке. В течение 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо кроме простой воды или чистить зубы. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Жевательный табак или курение перед забором слюны завышают результат;</li> <li>- Работа в ночное время, частая смена поясов нарушают циркадный ритм, и исследование неинформативно;</li> <li>- Сильная кровоточивость десен способствует контаминации слюны кровью и завышает результат;</li> <li>- Точка разделения и уровень нормальных значений сильно варьируют в зависимости от метода определения кортизола в слюне и для новых методов должны отрабатываться отдельно [23,47–49]</li> </ul>
Кортизол в слюне утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00 Точка разделения 12 нмоль/л для кортизола в слюне утром после приема дексаметазона. Также были определены границы «серой зоны» (5,2–12,0 нмоль/л), при которой диагноз ЭГ не может быть достоверно исключен и требуется проведение дополнительных исследований (для метода электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) (каталожный номер 11875116122; анализаторы Elecsys 1010,	Сбор слюны производится в интервале 8-9 утра после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 накануне. В течение 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо кроме простой воды или чистить зубы. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 дней	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Жевательный табак или курение перед забором слюны завышают результат;</li> <li>- Сильная кровоточивость десен способствует контаминации слюны кровью и завышает результат</li> <li>- Любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона;</li> <li>- Препараты, усиливающие активность цитохрома P4503A4, ускоряют метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин,</li> </ul>

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601)		рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.); - Препараты, которые подавляют цитохром P4503A4 (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона; - Тяжелая патология печени и почек
Кортизол в сыворотке крови в 23:00. Отрезная точка – превышение верхней границы референсного интервала для данного диагностического набора для исследования кортизола вечером (хотя бы на 30%)	Забор крови производится в спокойном состоянии в 23:00 у госпитализированного пациента после нескольких адаптационных дней пребывания в стационаре	- Работа в ночное время, частая смена поясов нарушают циркадный ритм, и исследование неинформативно; - Стрессовое состояние госпитализации, сильная реакция на забор крови

Усредненные характеристики основных тестов для выявления ЭГ, рекомендованные для первичного обследования пациентов, представлены в табл. 5.

**Таблица 5. Усредненные характеристики диагностических тестов, которые применяются для первичной диагностики эндогенного гиперкортицизма**

Тесты первой линии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Исследование уровня свободного кортизола в слюне [2,30]	90	90
Кортизол в крови в ходе малой пробы с дексаметазоном (МПД) (дексаметазон 1 мг) [50]	95	80
Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче [51]	80	80
Исследование уровня общего кортизола в сыворотке крови вечером [52,53]	90	90
Кортизол в слюне в ходе малой пробы с дексаметазоном (дексаметазон 1 мг) [28]	60,7	96,2
48-часовая проба с дексаметазоном [29, 30]	95	70

- Исследование уровня остеокальцина в крови **рекомендуется** в качестве дополнительного теста при диагностике ЭГ преимущественно при скрининге в популяции пациентов с постменопаузальным остеопорозом, не получавших лечения [31,54].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Определенный интерес представляет исследование маркера костеобразования – остеокальцина, который, как правило, подавлен у пациентов с гиперкортицизмом [31,54,55], и определение кортизола в волосах [56]. Исследование кортизола в волосах создает перспективы для диагностики циклического гиперкортицизма, так как позволяет отследить динамику кортизола на несколько месяцев назад. Однако применения этих тестов в рутинной практике в настоящее время ограничено.*

*Методы визуализации (МРТ, МСКТ и т.д.) оправданы уже после лабораторного подтверждения ЭГ ввиду высокой распространенности инциденталом в популяции, а также высокой стоимости [2].*

*В общей сложности, по данным Российского исследования, 10,5% пациентов с клиническими симптомами ЭГ нуждаются в дополнительном обследовании (определение кортизола в суточной моче, кортизола в вечерней крови и т.д.) в связи с дискордантными результатами определения кортизола в слюне, собранной в 23:00, и МПД [22].*

## **Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого эндогенного гиперкортицизма**

*После установления диагноза ЭГ проводится установление причины заболевания. На первом этапе оправдано исследование уровня АКТГ, так как это дает возможность дифференцировать АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый ЭГ [57].*

Пациентам с установленным диагнозом ЭГ **рекомендуется** исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в утренние (8–9 утра) и вечерние часы (22–23) [58–60].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

- Пациентам с установленным ЭГ и значениях АКТГ менее 10 пг/мл (или ниже референсного интервала лаборатории) в утренние часы **рекомендуется** проведение

компьютерной томографии забрюшинного пространства и/или ультразвукового исследования надпочечников [61,62].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** При подавлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью менее 5 пг/мл) на фоне высокого уровня кортизола в моче устанавливается АКТГ-независимый ЭГ с последующим поиском первопричины заболевания в надпочечниках методом компьютерной томографии и в некоторых случаях с применением ультразвуковых методов визуализации [22]. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента с ЭГ устанавливается АКТГ-зависимый ЭГ.

**Дифференциальный диагноз АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма**

Среди АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма чаще патологический процесс выявляется в гипофизе, то есть устанавливается диагноз БИК, но около 10–20% пациентов имеют опухоль другой локализации (АКТГ-эктопированный синдром) [63–65].

**Неинвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма**

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 приеме 8 мг дексаметазона накануне в 23:00), в то время как эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами [66]. 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 [67]. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется ГК и стимулируется кортиколиберином [68]. Клинические симптомы «более тяжелого» течения АКТГ-эктопированного синдрома недостаточно специфичны. Наиболее точный метод среди первых рутинных тестов – выявление высокого АКТГ (более 110 пг/мл) в вечернее время, но его чувствительность и специфичность не превышает 70% [22].

В целом, возможности различных методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ суммированы в табл. 6.

**Таблица 6. Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма [69]**

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Большая проба с дексаметазоном (оценивается уровень кортизола в крови утром, в этот же день принимается дексаметазон 8 мг в 22–23:00, затем определяется кортизол в крови на следующее утро и оценивается процент снижения кортизола)	65–80	60–80
Периферическая проба с кортиколиберином	70–93	85–100
Двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (в т.ч. на фоне стимуляции кортиколиберином)	88–100	98–100
МРТ головного мозга	50–80	80–90 (10–20 – инциденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронно-эмиссионная томография с МСКТ, ОФЭКТ/КТ с <sup>111</sup> In- октреотидом, <sup>99m</sup> Tc-тектротидом	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

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

1. БИК с микроаденомой, которая не визуализируется на МРТ;
2. Инциденталомы гипофиза в сочетании с АКТГ-эктопированным синдромом.

Выбор дифференциально-диагностической тактики варьирует в различных клинических центрах мира. Так, считается, что совпадение результатов положительной БПД (подавление кортизола в сыворотке крови утром на 60% и более после приема 8 мг дексаметазона накануне в 22:00–23:00) и ответа на периферическую стимуляцию кортиколиберином со специфичностью 98% свидетельствует о БИК. Однако 18–65% пациентов не имеют однонаправленного результата и, соответственно, требуются дополнительные исследования [70].

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

*Все пациенты с подозрением на АКТГ-зависимый гиперкортицизм направляются на МРТ.*

- При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл (или не ниже референсного интервала) **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием на аппарате с мощностью 1,0–3,0 Тесла (Тл) [71–74].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Компьютерная томография гипофиза крайне малоинформативна для диагностики микроаденом гипофиза. У пациентов с морбидными формами ожирения, клаустрофобией лучше использовать МРТ с открытым контуром. При наличии аденомы гипофиза размером более 6 мм у пациентов с подтвержденным ЭГ 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 [71,72]. 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 [72,73]. По данным систематического анализа частота инциденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ-исследованиях) [74]. В ряде случаев у пациентов с БИК проводится также ультразвуковое исследование (УЗИ) или МСКТ (редко МРТ) надпочечников с целью оценки их состояния, прежде всего – объемных 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 соматостатин-рецепторной сцинтиграфии в режиме «все тело» с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином (МИБГ) или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом и/или совмещенная позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и компьютерная томографии (КТ) с DOTA-конъюгированным радиофармпрепаратом ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE) [27].

- Для диагностики системных осложнений БИК **рекомендуется** проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, по показаниям – эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма), костно-мышечной системы (рентгенография грудного 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) [27].

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

**Комментарии:** ЭГ имеет множество системных проявлений и осложнений, требующих комплексного обследования состояния пациента и коррекции существующих осложнений перед проведением нейрохирургического лечения, а в ряде случаев может повлиять на сроки и выбор метода лечения. Сердечно-сосудистые заболевания и инфекционные осложнения являются ведущими причинами летальных исходов у пациентов с БИК. Частота осложнений представлена в табл. 2.

- Ввиду множества системных проявлений ЭГ пациенты нуждаются в комплексном ведении командой специалистов, где наряду с диспансерным ведением врачом-эндокринологом, пациентам **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, врача-гинеколога, врача-уролога, врача-психотерапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-нейрохирурга [4,26].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Консультативная помощь врачей смежных специальностей может потребоваться для купирования осложнений и усугубления коморбидных состояний на фоне гиперкортицизма. В соответствии с рекомендациями смежных специалистов терапия БИК может быть расширена по согласованию с лечащим врачом-эндокринологом.

## **2.5 Иная диагностика**

### **Инвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма**

Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопированного синдрома является двусторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) [75,76].

- Пациентам с установленным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, без визуализации аденомы или с аденомой гипофиза менее 6 мм **рекомендуется** проводить флебографию венозных коллекторов (каменистых синусов) головного

мозга с забором крови из правого и левого НКС и периферической кровью с оценкой двух градиентов АКТГ между синусами и периферической кровью до и трех градиентов АКТГ после введения стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ [75,75,76,76–79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Согласно разработанной методике [75,77], доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены. Выполняется несколько заборов крови до введения кортиколиберина или десмопрессина и после введения стимуляционного агента. Выявление градиента АКТГ между его уровнем в обоих или в одном из НКС и его уровнем в периферической крови  $\geq 2$  до стимуляции и  $\geq 3$  после стимуляции свидетельствует о центральном генезе гиперкортицизма [75,77,78]. Уровень АКТГ в венозном оттоке от гипофиза может быть ассиметричным из-за анатомических особенностей венозного оттока, поэтому для предотвращения ложно-отрицательного результата необходима катетеризация обоих каменистых синусов [75].

В Российской Федерации внедрен метод селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином (кортиколиберин на сегодняшний день не зарегистрирован в РФ) для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ [78–81]. В некоторых российских центрах забор крови из НКС проводится без стимуляционного агента [82], но это ухудшает диагностические возможности метода.

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

**Ограничения метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов**

Существует целый ряд ограничений метода забора крови из НКС. Абсолютно необходимым условием проведения забора крови является подавление нормальных кортикотрофов гипофиза, поэтому дополнительное подтверждение высокого уровня кортизола в слюне или в моче до проведения селективного забора крови из НКС является важным и обязательным условием. Исследования, проведенные на здоровых добровольцах без гиперкортицизма и на пациентах с псевдокушингом, показали, что благодаря нормальной пульсирующей секреции АКТГ градиент центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию кортиколиберином у здоровых людей соответствует таковому у пациентов с БИК [83]. 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 [83].

Существуют и другие ограничения метода, которые становятся причиной ложноотрицательных и ложноположительных результатов забора крови. Вероятные причины ошибок суммированы в табл. 7.

**Таблица 7. Возможные причины ошибки селективного забора крови из НКС**

<b>Ложноположительный результат</b>
Отсутствие супрессии нормальных кортикотрофов (здоровые люди)
Циклический гиперкортицизм в стадии ремиссии
Применение препаратов, блокирующих синтез кортизола (кетоконазол, метирапон, митотан, аминоглутетемид)
Двусторонняя адреналэктомия
Пациенты, получающие глюкокортикоиды
Синдром псевдокушинга
Гиперкортицизм мягкого течения (невысокий уровень кортизола)
Эктопическая опухоль, секретирующая кортиколиберин
<b>Ложноотрицательные результаты</b>
Особенности анатомического венозного оттока от гипофиза
Неадекватная техника катетеризации (невозможность катетеризировать каждый синус или смещение катетера в течения процедуры)

#### **Варианты улучшения диагностических возможностей селективного забора крови из нижних каменистых синусов**

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

- Исследование уровня пролактина в крови из правого и левого каменистых синусов и периферической крови с расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного соотношения **рекомендовано** проводить во всех случаях отсутствия градиента АКТГ в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов [84,85].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Пролактин секретируется передней долей гипофиза в наиболее высоких концентрациях по сравнению с другими гормонами. Кроме того, расположение нормальных лактотрофов в гипофизе достаточно удалено от кортикотрофов, и эти

клетки чрезвычайно редко вовлекаются в патологический процесс, связанный с ростом аденомы [86]. В связи с этим, современные исследования в основном ориентированы именно на градиент пролактина как маркер успешной катетеризации НКС [84,85]. Дополнительное значение определение уровня пролактина и расчет его градиента приобрело после предложения использовать АКТГ/пролактин нормализованное соотношение (отношение максимального градиента АКТГ после стимуляции кортиколиберином к ипсилатеральному градиенту базального пролактина), которое, согласно пилотному исследованию, самостоятельно позволяет повысить чувствительность селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции кортиколиберином [85], но имеет некоторые ограничения при стимуляции десмопрессином, обусловленные в некоторых случаях снижением градиента АКТГ после стимуляции [84,87]. При интерпретации результатов АКТГ/пролактин-нормализованного соотношения необходимо учитывать, что высокий градиент пролактина делает этот тест неинформативным [22,87].

- 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 [88–93].

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

**Комментарии:** Большинство аденом гипофиза носит спорадический характер, и менее чем в 5% случаев могут встречаться при ряде наследственных синдромов, что важно учитывать при выявлении БИК. К наследственным синдромам, включающим в свой состав кортикотропиномы, относятся синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), обусловленный мутацией в гене *MEN1*, кодирующем белок менин (опухолевый супрессор, регулирующий клеточный цикл и транскрипцию), синдром семейных изолированных аденом гипофиза (*familial isolated pituitary adenomas, FIPA*) и Карни-комплекс (*Carney complex*). Синдром МЭН-1 характеризуется сочетанным развитием опухолей околощитовидных желез (в 95% случаев), гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей и аденомы гипофиза (30–40% пациентов, из них только 10% случаев составляют кортикотропиномы) [88,94]. Стоит отметить, что гиперкортицизм при синдроме МЭН-1 может быть АКТГ-независимого генеза [88]. 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 [89]. На сегодняшний день в мире описано всего 3 случая кортикотропиномы у пациентов с FIPA и мутацией в AIP [90]. Аденомы гипофиза описаны также в составе Карни-комплекса – редкого наследственного синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющегося эндокринными и неэндокринными неоплазиями [91]. Большинство случаев вызвано инактивирующими мутациями в гене регуляторной 1 $\alpha$ -субъединицы протеинкиназы A (PRKAR1A) [95]. Несмотря на то, что для данного заболевания характерен синдром Кушинга на фоне двусторонней узелковой гиперплазии надпочечников, имеются описания двух случаев развития БИК в сочетании с Карни-комплексом [92,96]. 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 [93,97,98], однако аденомы гипофиза не являются классическим компонентом синдрома МЭН-2.

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

#### **3.1 Консервативное лечение**

Для медикаментозного контроля ЭГ используются препараты с различным механизмом действия (табл. 7). Все препараты за исключением пасиреотида не имеют зарегистрированных показаний для лечения БИК.

- Пасиреотид\*\* **рекомендован** для лечения БИК у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения [99].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Пасиреотид\*\* – мультилигандный аналог соматостатина, блокирующий четыре подтипа рецепторов (1, 2, 3, 5), преимущественно 5-й подтип рецепторов. Именно 5-й подтип рецепторов к соматостатину в большей степени экспрессируется в АКТГ-продуцирующих аденомах [100]. Регистрация показаний для лечения БИК осуществлялась на основании результатов рандомизированного исследования III фазы [99]. В исследовании приняли участие 162 пациента с БИК и уровнем кортизола в суточной моче минимум в 1,5 раза выше нормальных значений, у которых трансназальная аденомэктомия оказалась неэффективной (80% включенных пациентов) или не проводилась. Основными критериями исключения были: лучевая терапия в течение

ближайших 10 лет, хиазмальный синдром, желчнокаменная болезнь, гликированный гемоглобин >8% [99]. Пациенты были рандомизированы для слепого получения 2-х основных дозировок: 600 мкг дважды в день и 900 мкг дважды в день подкожно. Эффективность лечения первый раз оценивалась через 3 месяца терапии. Пациентам, у которых уровень кортизола в суточной моче был более чем в 2 раза выше нормальных значений, повышали дозу пасиреотида\*\* на 300 мкг в каждое введение (29 пациентам (35%) в группе 600 мкг и 16 (20%) в группе 900 мкг дважды в день). Всего 33 пациента (12 пациентов в группе 1200 мкг в сутки и 21 пациент в группе 1800 мкг в сутки) достигли полной нормализации уровня кортизола в суточной моче на 6-й месяц терапии. При этом «ответчиками» считались только те пациенты, у которых кортизол в суточной моче полностью нормализовался без увеличения дозы пасиреотида\*\*. Фактически у всех пациентов медиана свободного кортизола в суточной моче снизилась на 50% ко второму месяцу терапии и оставалась стабильной в течение всего периода лечения. Достижение ремиссии было более вероятным среди тех пациентов, у кого уровень кортизола в суточной моче не превышал верхнюю границу нормы более чем в 5 раз. Помимо снижения уровня кортизола в суточной моче, наблюдалось снижение кортизола в вечерней слюне, снижение АКТГ, регрессия клинических симптомов (снижение массы тела, улучшение внешности, снижение артериального давления) и улучшение качества жизни. Анализ результатов лечения проводился у всех пациентов, которые начали терапию, даже если они получили всего одну дозу препарата, а затем оставались без лечения. Всего 48% (78 пациентов) получали лечение в течение 12 месяцев. При анализе эффективности терапии у тех больных, которые получали терапию в полном объеме (n=78), у 31 пациента была достигнута ремиссия заболевания (нормализация свободного кортизола в суточной моче) на 12-й месяц терапии. В открытом исследовании в Италии при включении только пациентов с уровнем кортизола в суточной моче менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы нормализации кортизола удалось достичь у 14 из 19 пациентов, получавших лечение в течение 6 месяцев [101].

У пациентов с визуализацией аденомы по данным МРТ (46% больных) наблюдалось уменьшение размеров опухоли в среднем на 9,1% в группе, получавшей 600 мкг дважды в день, и на 43,8% в группе, использовавших 900 мкг дважды в день подкожно [99].

- Для инициации терапии пасиреотидом\*\* у пациентов с БИК **рекомендуется** использовать стартовую дозу 600 мкг или 900 мкг подкожно 2 раза в сутки с контролем уровня свободного кортизола в суточной моче каждые 3 месяца и коррекцией дозы при необходимости по 300 мкг на каждое введение препарата [99].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Коррекция дозы с шагом в 300 мкг проводится каждые 3 месяца и может увеличиваться при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или снижаться при достижении нижней границы референсных значений уровня кортизола в суточной моче. Доза пасиреотида\*\* 900 мкг дважды в сутки подкожно более эффективна для уменьшения размеров опухоли гипофиза по сравнению с 600 мкг дважды в сутки подкожно. Пасиреотид\*\* наиболее эффективен при уровне кортизола в суточной моче менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу референсного интервала.*

- Пациентам, нуждающимся в лечении пасиреотидом\*\*, **рекомендуется** контролировать уровень глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, тиреотропного гормона, проводить электрокардиографию с контролем интервала Q-T до начала терапии и после инициации терапии в интервале от 7–10 дней и далее по потребности, но не реже 1 раза в 6 месяцев, а также ультразвуковое исследование желчного пузыря и магнитно-резонансную томографию гипофиза до инициации терапии и не реже 1 раза в 12 месяцев после начала лечения [99].

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

**Комментарии:** *При назначении пасиреотида\*\* необходимо контролировать состояние углеводного обмена с коррекцией показателей гликемии в течение всего курса лечения. Кроме того, как и при назначении других аналогов соматостатина, показан мониторинг состояния желчного пузыря, печеночных ферментов, интервала QT, уровня тиреотропного гормона [99].*

*Наряду с улучшением основных клинических симптомов наблюдались нежелательные явления, связанные с гипергликемией у 118 из 162 пациентов, у 72 из 162 пациентов было начато лечение, направленное на снижение уровня гликемии. Другие нежелательные явления были сопоставимы с применением сандостатина: желчнокаменная болезнь, нарушения стула, тошнота [101]. Кроме того, до начала лечения необходимо оценить интервал QT, мониторировать ЭКГ и избегать назначения других препаратов, вызывающих удлинение QT, в частности, не рекомендуется комбинация пасиреотида\*\* и кетоконазола.*

*При достижении уровня кортизола в суточной моче ниже нижней границы нормы обосновано снижение дозы пасиреотида\*\* по 300 мкг на каждую инъекцию, что*

проводилось в основном исследовании и было описано у пациентов, получающих терапию пасиреотидом\*\* в течение 5 лет [102].

Высокий процент развития гипергликемий на фоне лечения пасиреотидом\*\* определил необходимость изучения патогенеза этих нарушений и выработки методов коррекции нежелательного явления. Исследование у здоровых добровольцев показало выраженное снижение секреции инсулина, инкретинового ответа и в меньшей степени подавление глюкагона в ответ на введение пасиреотида\*\* без снижения чувствительности к инсулину [103]. Однако инсулинорезистентность является патогномичным симптомом гиперкортицизма, поэтому для коррекции гипергликемии на фоне применения пасиреотида\*\* эксперты рекомендуют использование метформина в сочетании с препаратами инкретинового ряда (ингибиторы DPP4 и агонисты GLP1) для компенсации гипергликемии, а затем введение других средств для коррекции углеводного обмена или увеличение дозы ранее назначенных препаратов [104,105].

#### **Препараты, которые применяются для лечения БИК, но не имеют зарегистрированных показаний**

- Каберголин может быть **рекомендован** для лечения БИК при неэффективности нейрохирургического лечения как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина [106,107].

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

**Комментарии:** Каберголин – агонист дофаминовых рецепторов, экспрессия которых была обнаружена в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза [106]. Необходимо учитывать, что возможность применения каберголина для лечения БИК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. До 25–50% пациентов с БИК имели положительный ответ (нормализация и снижение кортизола в суточной моче) при лечении каберголином в ходе небольших пилотных исследований. Однако с течением времени наблюдался феномен ускользания терапевтического эффекта [108,109]. Регистрационное исследование не проводилось. В ходе исследований использовались дозировки 0,5–3,5 мг препарата в неделю. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (табл. 7, 8).

- Мифепристон может быть **рекомендован** для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения у пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма, в том числе с плохо контролируемым сахарным диабетом и артериальной гипертензией [107,110].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –2)**

**Комментарии:** Мифепристон – антигестагенный препарат, конкурентно блокирующий рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидные рецепторы. В ходе проспективного когортного клинического исследования мифепристон был эффективен для контроля сахарного диабета у 60% (15 из 25 пациентов) и контроля гипертензии у 38% (8 из 21 пациента) из 50 пациентов с ЭГ любой этиологии [110]. На основании этого исследования в США препарат был зарегистрирован для применения у пациентов с сахарным диабетом на фоне ЭГ. В Российской Федерации такое показание для мифепристона пока не зарегистрировано. Согласно официальной инструкции, мифепристон может использоваться для прерывания беременности на ранних сроках, а также при лейомиомах матки. Вместе с тем, в некоторых случаях применение мифепристона для контроля тяжелых симптомов ЭГ, в том числе при БИК, может быть патогенетически обоснованным. Необходимо учитывать, что возможность применения мифепристона для лечения БИК официально не зарегистрирована в Российской Федерации, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача (табл. 7, 8).

**Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглютетемид, митотан, метирапон, этомидат)** – наиболее многочисленная группа препаратов, используемых для контроля симптомов ЭГ. Эти препараты не имеют официально зарегистрированных показаний, данные об их эффективности получены в ходе небольших инициативных наблюдательных исследований. В ряде случаев эти препараты могут использоваться для контроля симптомов заболевания [107]. В Российской Федерации доступен только кетоконазол.

- Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол) могут быть **рекомендованы** для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения [107].

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

**Комментарии:** Препараты для лечения БИК и ЭГ с зарегистрированными и незарегистрированными показаниями, их режим дозирования и основные нежелательные явления, развивающиеся на фоне терапии, сведены в табл. 8.

**Таблица 8. Препараты, применяющиеся для лечения БИК [107]**

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

Пасиреотид**	0,6–0,9 мг подкожно дважды в день	Гипергликемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), синусовая брадикардия, холелитиаз
Каберголин	0,5–3,5 мг в неделю per os	Головокружение, тошнота, постуральная гипотензия, риск патологии сердечных клапанов при длительном использовании
Кетоконазол	400–1200 мг в сутки per os (2-3 приема)	Гепатотоксичность, сыпь, нарушения со стороны ЖКТ, седация, гипогонадизм, гинекомастия у мужчин
Метипрапон	1,0–4,5 г в день на 4 приема per os	Нарушения со стороны ЖКТ, сыпь, гирсутизм, акне, отеки, головокружение, атаксия, гипертензия, гипокалиемия
Этомидат	0,03 мг/кг болюс в/в + 0,30 мг/кг в час в/в)	Средство для наркоза, снято с производства, описаны случаи летальных исходов из-за развития надпочечниковой недостаточности
Митотан	2–4 г в день	Неврологические осложнения (головокружения, атаксия, снижение памяти), дислипидемия, тератогенный эффект до 5 лет после отмены
Мифепристон	300–1200 мг в сутки	Нарушения со стороны ЖКТ, острая надпочечниковая недостаточность, гипокалиемия, гиперплазия эндометрия, маточные кровотечения, сыпь

- Для купирования осложнений БИК по показаниям **рекомендуется** назначение препаратов для лечения стероидной артериальной гипертензии, сахарного диабета, остеопороза, антибактериальной терапии, коагулопатий (фраксипарины), психиатрических расстройств, в том числе комбинированной терапии, а также высокодозированных препаратов калия по решению лечащего врача [111,112].

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

**Комментарии:** Распространенность осложнений БИК представлена в табл. 2. Для контроля артериальной гипертензии, как правило, необходима комбинированная терапия. Для компенсации углеводного обмена нередко требуется базис-болюсная инсулинотерапия, среди пероральных сахароснижающих средств наиболее часто используется метформин и агонисты ДПП-4. Гиперкортицизм является одним из самых значимых факторов риска развития патологических переломов, и пациенты могут нуждаться в антиостеопоротической терапии, в том числе назначении терипаратида, бисфосфонатов (преимущественно для парентерального введения: золедроновая кислота).

### **3.2 Хирургическое лечение**

- Всем пациентам с впервые установленным диагнозом БИК должно быть **рекомендовано** нейрохирургическое лечение – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре [113–115].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)**

**Комментарии:** Хирургическое лечение БИК – трансназальная аденомэктомия – позволяет достичь ремиссии в 65–90% случаев. Вероятность ремиссии выше у пациентов с микроаденомой и во многом зависит от опыта нейрохирурга и его возможностей полностью удалить ткань опухоли. Существует взаимосвязь между количеством операций в год и процентом ремиссии у пациентов с БИК в отдельных специализированных центрах [113–115], следовательно, пациенты с БИК должны быть направлены в высокоспециализированные медицинские учреждения и оперироваться только опытным нейрохирургом.

- При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства повторная операция – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре может быть **рекомендована** не ранее чем через 6 месяцев [116,117].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –2)**

**Комментарии:** Повторное нейрохирургическое вмешательство возможно в случае неэффективности первой операции или при 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% [116,117]. Эффективность повторной операции выше при наличии локализованной аденомы гипофиза [117,118]. В сомнительных случаях необходимо подтверждение диагноза (иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала и/или селективный забор крови из нижних кавернозных синусов с введением стимуляционного агента).

Осложнения хирургического вмешательства: развитие несахарного диабета, электролитные нарушения (гипонатриемия), выпадение других тропных функций гипофиза, неврологические осложнения, инфекционные осложнения [113–115].

**Оценка ремиссии после хирургического лечения**

- После нейрохирургического лечения для оценки ремиссии заболевания **рекомендуется** исследование уровня общего кортизола в крови в ранние утренние часы на второй или третий день после хирургического вмешательства и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче на 5–7 день, если не начата заместительная терапия ГК [119–127].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)**

**Комментарии:** *Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Развитие надпочечниковой недостаточности является целью нейрохирургического вмешательства. При этом риск рецидива тем ниже, чем ниже регистрируется падение кортизола в первые дни после нейрохирургического вмешательства. Экзогенные ГК могут подавлять собственную секрецию кортизола или определяться в крови и моче наряду с эндогенным кортизолом при использовании иммунологических методов оценки, поэтому оценивать ремиссию лучше на фоне отмены терапии ГК. Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет) [120,122,123,128]. 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 оправданно исследование кортизола в суточной моче. 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 [113,122,129].*

- Всем пациентам, которым проводилось нейрохирургическое лечение, **рекомендуется** проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (послеоперационного) материала тканей гипофиза с применением иммуногистохимических методов, включая обязательное определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 иммуногистохимическим методом и определение экспрессии рецепторов SSTR2, SSTR5 с применением моноклональных антител к SSTR2A, SSTR5 иммуногистохимическим методом [130–133].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –3)**

**Комментарии:** Кортикотрофные аденомы хорошо идентифицируются посредством гистологических маркеров и иммунологических методов определения АКТГ. Гистологическое исследование кортикотропином с окраской гематоксилином и эозином позволяет определить гистологическое строение опухоли и при необходимости провести дифференциальную диагностику от других патологических процессов в области турецкого седла: метастазов, краниофарингиом, различных видов кист, воспалительных изменений, гиперплазии аденогипофиза [133]. В соответствии с последней классификацией ВОЗ 2017 г. выделяют 3 морфологических подтипа: густогранулированную кортикотрофную аденому (наиболее частый вариант), редкогранулированную кортикотрофную аденому и аденому из клеток Крука [134]. Густогранулированные аденомы состоят из базофильных PAS-положительных клеток с выраженной диффузной иммуноэкспрессией АКТГ. Напротив, редкогранулированные опухоли состоят преимущественно из хромофобных клеток, слабо позитивных для PAS и АКТГ, часто имеются клеточный и ядерный полиморфизм, признаки апоптоза. Аденомы из клеток Крука (так называемые круковские аденомы) преимущественно состоят из крупных хромофобных или эозинофильных клеток и характеризуются экспрессией низкомолекулярного кератина в парануклеарной зоне и релокацией PAS-позитивных и АКТГ-содержащих секреторных гранул из центра к периферии, ближе к клеточной мембране [135,136].

Индекс Ki-67 используют в аналитической диагностике опухолей гипофиза с 1996 г., и в настоящее время он служит ведущим маркером продолженного пролиферативного роста. Экспрессию Ki-67 оценивают с помощью иммуногистохимического анализа на парафиновом срезе и выражают в процентах положительных клеток от общего числа опухолевых клеток (индекс маркировки).

- При неэффективности всех методов лечения, или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) **рекомендуется** проведение эндоскопической адреналэктомии двухсторонней [137].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –2)**

**Комментарии:** Операция должна выполняться в специализированном учреждении, опытным хирургом и преимущественно эндоскопическим методом. Систематический анализ публикаций, посвященных двусторонней адреналэктомии, позволил объединить данные 1320 пациентов (82% – БИК, 13% – АКТГ-эктопированный синдром, 5% – первичная гиперплазия надпочечников). Хирургическая летальность при проведении

адреналэктомии у пациентов с БИК составила менее 1%. Секреция кортизола из остаточной ткани надпочечников была обнаружена в 3–34% случаев, но менее 2% имели истинный рецидив заболевания. Эпизоды острой надпочечниковой недостаточности в исходе двусторонней адреналэктомии наблюдались у 9,3 пациентов на 100 пациентов-лет (каждый 9-й пациент из 100 наблюдений за год). У 21% больных развился синдром Нельсона (прогрессивный рост аденомы гипофиза, после двусторонней адреналэктомии по поводу БИК, за счет исчезновения ингибирующего действия кортизола на кортикотрофы). Отсроченная смертность (23 исследования, 690 пациентов) составила 46% в течение первого года после операции с медианой возраста летального исхода 62 для БИК и 53 для АКТГ-эктопированного синдрома [138].

### **3.3 Иное лечение**

- Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирургия) **рекомендуется** пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно [139–142].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –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 [139]. 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 БИК, по данным крупного литературного обзора, наблюдается в 10–100% случаев, в среднем в 51,1% [142]. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники – 12 месяцев [140].

*С целью увеличения скорости достижения ремиссии заболевания, в литературе имеется тенденция к увеличению дозы при радиохирургии (30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр) у пациентов с БИК. По данным ряда авторов, использование более высоких доз способствовало достижению ремиссии заболевания в течение 1 года после лечения у 50% больных без существенного увеличения риска развития осложнений [140,141]. В Российской Федерации ранее использовалась протонотерапия для лечения пациентов с БИК без визуализации аденомы [143], но сейчас этот метод не применяется.*

*Наиболее частое осложнение лучевой терапии – развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30–90% пациентов через 10 лет после проведенного лечения. Однако последние работы показывают, что при планировании стереотаксического облучения хорошая визуализация гипофиза и стебля гипофиза позволяет существенно снизить риск данного осложнения. При оценке результатов радиохирургического лечения у 60 больных с визуализированным на МРТ гипофизе оказалось, что при дозах на гипофиз до 7,5 Гр, от 7,6 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% [144,145].*

*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% [146,147]. 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 [148].*

*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 [148].*

*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.*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

*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 [27].*

#### **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.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

### **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 – сахароснижающие препараты, в том числе инсулинотерапия, согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета.*

*Гипокалиемия: поскольку внутривенное введение калия увеличивает риск гиперкалиемии и может вызвать боль и флебит, внутривенное введение калия должно быть зарезервировано для пациентов с тяжелой гипокалиемией, гипокалиемическими изменениями на ЭКГ или физическими признаками или симптомами гипокалиемии, или для тех, кто не переносит пероральную форму. Возможна быстрая коррекция пероральным приемом калия; наиболее быстрые результаты, вероятно, лучше всего достигаются при сочетании перорального (например, от 20 до 40 ммоль) и внутривенного введения [149].*

*При внутривенном введении калия стандартное введение составляет от 20 до 40 ммоль калия на 1 л физиологического раствора. Коррекция, как правило, не должна превышать 20 ммоль в час, хотя более высокие скорости с использованием центральных венозных катетеров были успешными в экстренных ситуациях. Непрерывный мониторинг сердца показан, если скорость превышает 10 ммоль в час. У детей дозировка составляет от 0,5 до 1,0 ммоль на л на кг в течение одного часа (максимум 40 ммоль) [150].*

*Не следует назначать калий в растворах, содержащих декстрозу, поскольку секреция инсулина, стимулированная декстрозой, может усугубить гипокалиемию. Для профилактики гипокалиемии у пациентов со стойкими потерями, как при продолжающейся диуретической терапии или гиперальдостеронизме, обычно достаточно 20 ммоль в день.*

*Оправданно 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 4 см за жизнь или на 2 см при регулярном медицинском контроле пациентам показана боковая рентгенография позвоночника с IV грудного позвонка до V поясничного (Th4–L5). При наличии низкотравматичных переломов или при их высоком риске (длительность течения заболевания и высокая активность гиперкортицизма) рекомендуется назначение препаратов для лечения стероидного остеопороза с целью предупреждения низкотравматичных переломов [151,152]. 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 свертывания (гиперкоагуляция, кровотечения).*

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

### **Болезнь Иценко-Кушинга и беременность**

Поскольку при избыточной секреции кортизола наблюдается высокая распространенность ановуляции, то вероятность наступления беременности и тем более родов при ЭГ достаточно низкая, однако полностью не исключена – беременность возможна либо на начальных стадиях заболевания, либо после достижения ремиссии. В случае, если беременность наступила у женщины с ЭГ в анамнезе, риск рецидива достигает 50% [1]. Lindsay и соавт. [153] описали 136 случаев беременности на фоне ЭГ любой этиологии, при этом чаще беременность наступала при наличии кортизол-продуцирующей

опухоли надпочечника, в то время как пациентки с БИК составили только 33% описанных случаев. Согласно данным литературы, беременность при БИК сопряжена с такими осложнениями, как спонтанный аборт, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды (более 50% случаев), перинатальная смерть (до 25% случаев) [154,155]. Некоторые эксперты считают, что высокая летальность плода обусловлена развитием надпочечниковой недостаточности у новорожденного из-за гиперкортицизма у матери [156]. По мнению других исследователей, кортизол разрушается при прохождении плацентарного барьера, и высокая летальность плода обусловлена плацентарной недостаточностью и системными осложнениями, связанными с гиперкортицизмом [155,157]. Осложнения гиперкортицизма могут усугубляться во время беременности. Беременность у пациенток с БИК часто протекает с тяжелой артериальной гипертензией, гипергликемией, преэклампсией и эклампсией, оппортунистическими инфекциями, плохим заживлением ран, низкотравматичными переломами на фоне стероидного остеопороза, тяжелой миопатией [154]. В Российской Федерации был проведен анализ данных 22 женщин в возрасте 18–36 лет, с установленным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ за период 2005–2016 гг. ЭГ, у которых беременность была ассоциирована с БИК. Среди женщин, у которых дебют БИК состоялся в гестационный и послеродовой период, осложнения в родах зарегистрированы у 4 из 9 человек. В результате лечения в 100% случаев удалось добиться ремиссии, в то время как у женщин, имевших до беременности БИК, осложнения в родах наблюдались у 13 из 13 пациенток, и ремиссии удалось добиться в 69%. После родов отмечено ухудшение течения БИК у 18 из 22 пациенток. Рецидивы наблюдались в 50% среди 8 пациенток. На момент исследования возраст рожденных детей (n=22) составил от 1 года до 10 лет. Среди детей до 70% практически здоровы. Зарегистрированные результаты значимо не отличаются от популяции [158].

Беременность является состоянием функционального гиперкортицизма, поэтому диагностика БИК при беременности (если диагноз не был установлен раньше) затруднительна. Уровень кортизола в суточной моче обычно повышен при беременности, проведение фармакологических тестов затруднено. Однако у здоровых беременных, как правило, сохраняется циркадность ритма секреции кортизола, но с более высокими значениями [159], поэтому высокий уровень кортизола в слюне или в крови в вечернее время, исчезновение циркадного ритма являются наиболее патогномичными тестами [2,160].

В случае стабильного течения БИК во время беременности рекомендуется наблюдение пациентки без назначения медикаментозной терапии или назначение

симптоматической терапии, направленной на коррекцию артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и других осложнений. Проведение МРТ исследования головного мозга может быть отложено на период после родов. При прогрессирующем и тяжелом течении заболевания возможно кратковременное назначение блокаторов стероидогенеза, преимущественно метирапона [155,161]. Данный препарат давно используется у беременных женщин, хорошо переносится и не обладает тератогенным действием на плод. Однако, метирапон проходит через плацентарный барьер и может оказывать влияние на стероидогенез в надпочечниках плода [162–164]. Кроме того, метирапон ингибирует синтез альдостерона, приводя к накоплению его предшественников со слабой минералокортикоидной активностью, тем самым повышается риск развития артериальной гипертензии и преэклампсии у беременной женщины [164–166]. Lindsay и соавт. [155] сообщают о 20 случаях медикаментозного лечения при ЭГ. Метирапон назначался в большинстве случаев и в целом хорошо переносился. Авторы отмечают, что лечение было ассоциировано с преэклампсией. Имеются ограниченные данные об использовании кетоконазола у беременных женщин [165,167,168], кроме того данный препарат довольно токсичен, оказывает тератогенное действие и способен вызывать задержку внутриутробного роста плода [169]. Обладая антиандрогенным действием, кетоконазол в период беременности может приводить к нарушению развития наружных гениталий у плода мужского пола [155]. Поэтому кетоконазол может быть рекомендован только в крайних случаях, при жизнеугрожающих состояниях или непереносимости метирапона. В итальянском исследовательском центре успешно использовался каберголин. На сегодняшний день в литературе описаны 3 случая лечения каберголином во время беременности [170–172]. На фоне терапии была отмечена нормализация кортизола в суточной моче, значимое снижение уровня АКТГ, клиническая ремиссия заболевания. Авторами был сделан вывод о потенциальной возможности назначения каберголина при лечении ЭГ и особенно БИК беременным женщинам.

Нейрохирургическое вмешательство возможно до 24-й гестационной недели [173]. Описаны случаи оперативного лечения в III триместре [166,174,175], однако это сопряжено с более высоким риском преждевременных родов и задержкой внутриутробного роста плода [176,177]. В III триместре медикаментозное лечение считается более оправданным [128]. Родоразрешение рекомендуется не позднее 36–37 гестационной недели. При ухудшении течения основного заболевания, прогрессирующей тяжести осложнений беременности родоразрешение может быть проведено раньше вышеуказанного срока. Предпочтение отдается оперативному родоразрешению путем кесарева сечения. Случаи, осложненные хронической артериальной гипертензией, преэклампсией, являются

абсолютным показанием к оперативному родоразрешению. Имеются данные, свидетельствующие о лучших исходах для плода при проведении оперативного родоразрешения при состоянии ЭГ у женщины [161,178].

После достижения ремиссии БИК беременность обсуждается с позиций заместительной терапии гипопитуитаризма, если недостаточность гормонов присутствует. Кроме того, есть вероятность развития рецидива заболевания, поэтому пациентки должны находиться под более пристальным наблюдением.

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

### 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)	<b>В</b>	<b>2</b>
2.	Выполнено исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в утренние (8–9 утра) и вечерние часы (22–23)	<b>В</b>	<b>2</b>
3.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при уровне адренокортикотропного гормона в крови больше или равным 10 пг/мл)	<b>В</b>	<b>2</b>
4.	Выполнено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, по показаниям – эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма), костно-мышечной системы (рентгенография грудного	<b>С</b>	<b>3</b>

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Уровень убедительности рекомендаций</b>	<b>Уровень достоверности доказательств</b>
	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	<b>В</b>	<b>2</b>
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	<b>В</b>	<b>2</b>

## Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Черebilло В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы Эндокринологии. 2015; 61(2): 55–77. doi: 10.14341/probl201561255-77.
2. Nieman LK., Biller BMK., Findling JW., Newell-Price J., Savage MO., Stewart PM., Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(5): 1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
3. Feelders R., Sharma S., Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. CLEP 2015: 281. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
4. Марова Е.И., Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Мельниченко Г.А. Болезнь Иценко-Кушинга (учебное пособие). - М.: ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, 2021. - 40 с.
5. Lindholm J., Juul S., Jørgensen JOL., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U., Hagen C., Jørgensen J., Kosteljanetz M., Kristensen LØ., et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study <sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(1): 117–123. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093.
6. Etxabe J., Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40(4): 479–484. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
7. Broder MS., Neary MP., Chang E., Cherepanov D., Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary* 2015; 18(3): 283–289. doi: 10.1007/s11102-014-0569-6.
8. Trifanescu R., Carsote M., Caragheorgheopol A., Hortopan D., Dumitrascu A., Dobrescu M., Poiana C. Screening for secondary endocrine hypertension in young patients. *Maedica (Bucur)* 2013; 8(2): 108–115.
9. Omura M., Saito J., Yamaguchi K., Kakuta Y., Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27(3): 193–202. doi: 10.1291/hypres.27.193.
10. Leibowitz G., Tsur A., Chayen SD., Salameh M., Raz I., Cerasi E., Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6): 717–722. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.737558.x.
11. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A., Ronci-Chaix N., Bex V., Vergnot V., Gin H., Roger P., Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;

88(12): 5808–5813. doi: 10.1210/jc.2003-030254.

12. Terzolo M., Reimondo G., Chiodini I., Castello R., Giordano R., Ciccarelli E., Limone P., Crivellaro C., Martinelli I., Montini M., et al. Screening of Cushing's Syndrome in Outpatients with Type 2 Diabetes: Results of a Prospective Multicentric Study in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(10): 3467–3475. doi: 10.1210/jc.2012-1323.

13. Gungunes A., Sahin M., Demirci T., Ucan B., Cakir E., Arslan MS., Unsal IO., Karbek B., Caliskan M., Ozbek M., et al. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. *Endocrine* 2014; 47(3): 895–900. doi: 10.1007/s12020-014-0260-8.

14. Антоненко М.И. Гиперкортицизм без специфических клинических симптомов: этиология, клиника, диагностика. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2014; с. 141.

15. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. Первые данные по клинически скрытому синдрому Кушинга у больных сахарным диабетом 2 типа в России. *Врач-аспирант*. – 2013. – 59(4.2). – С. 299–305.

16. Chiodini I., Mascia ML., Muscarella S., Battista C., Minisola S., Arosio M., Santini SA., Guglielmi G., Carnevale V., Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 541–548. doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00006.

17. Morán C., Tapia MC., Hernández E., Vázquez G., García-Hernández E., Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994; 25(3): 311–314.

18. Li D., El Kawkgi OM., Henriquez AF., Bancos I. Cardiovascular risk and mortality in patients with active and treated hypercortisolism. *Gland Surg* 2020; 9(1): 43–58. doi: 10.21037/gs.2019.11.03.

19. O'Riordain DS., Farley DR., Young WF., Grant CS., van Heerden JA. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994; 116(6): 1088–1093.

20. Graversen D., Vestergaard P., Stochholm K., Gravholt CH., Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23(3): 278–282. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.013.

21. Pivonello R., Melnichenko G., Zacharieva S., Gu F., Oscar B., Shah NS. Mission study: an international observational study on the mortality in Cushing's syndrome. *Endocrine Abstracts*. 2011; 26: 32.

22. 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. М., 2013; с. 293.

23. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и Метаболизм. – 2013(1). – 29–34.
24. Valassi E., Santos A., Yaneva M., Tóth M., Strasburger CJ., Chanson P., Wass JAH., Chabre O., Pfeifer M., Feelders RA., et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165(3): 383–392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
25. Pivonello R., Isidori AM., De Martino MC., Newell-Price J., Biller BMK., Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(7): 611–629. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
26. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: УП Принт, 2012; с. 342. n.d.
27. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное Руководство. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
28. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):13-21. <https://doi.org/10.14341/omet10117>.
29. Патент РФ на изобретение №2695798 / 06.06.18. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности.
30. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Автоматизированный электрохемилуминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №27(2). – С. 56-63.
31. Sereg M., Tóke J., Patócs A., Varga I., Igaz P., Szücs N., Horányi J., Pusztai P., Cziráj S., Gláz E., et al. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome. *Steroids* 2011; 76(1–2): 38–42. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.007.
32. Belaya ZE., Melnichenko GA. Practical evaluation of late-night salivary cortisol: a real-life approach. *Endocrine* 2012; 42(1): 222–223. doi: 10.1007/s12020-012-9709-9.
33. Guechot J., Fiet J., Passa P., Villette JM., Gourmel B., Tabuteau F., Cathelineau G., Dreux C. Physiological and pathological variations in saliva cortisol. *Horm Res* 1982; 16(6): 357–364. doi: 10.1159/000179526.

34. Manetti L., Rossi G., Grasso L., Raffaelli V., Scattina I., Del Sarto S., Cosottini M., Iannelli A., Gasperi M., Bogazzi F., et al. Usefulness of salivary cortisol in the diagnosis of hypercortisolism: comparison with serum and urinary cortisol. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(3): 315–321. doi: 10.1530/EJE-12-0685.
35. Gozansky WS., Lynn JS., Laudenslager ML., Kohrt WM. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3): 336–341. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02349.x.
36. Garrahy A., Forde H., O’Kelly P., McGurran K., Zia-Ul-Hussnain HM., Noctor E., Tormey WP., Smith D., Denny MC., Bell M., et al. The diagnostic utility of late-night salivary cortisol (LNSF) and cortisone (LNSE) in Cushing’s syndrome. *Ir J Med Sci* 2021; 190(2): 615–623. doi: 10.1007/s11845-020-02334-z.
37. Raff H. Cushing’s syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary* 2012; 15(1): 64–70. doi: 10.1007/s11102-011-0333-0.
38. Kivlighan KT., Granger DA., Schwartz EB., Nelson V., Curran M., Shirtcliff EA. Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav* 2004; 46(1): 39–46. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.01.006.
39. Chapman K., Holmes M., Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 2013; 93(3): 1139–1206. doi: 10.1152/physrev.00020.2012.
40. Badrick E., Kirschbaum C., Kumari M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 819–824. doi: 10.1210/jc.2006-2155.
41. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт, 2011; с. 343.
42. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 64.
43. Erickson D., Natt N., Nippoldt T., Young WF., Carpenter PC., Petterson T., Christianson T. Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2972–2976. doi: 10.1210/jc.2006-2662.
44. Gatta B., Chabre O., Cortet C., Martinie M., Corcuff J-B., Roger P., Tabarin A. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild cushing’s disease from pseudo-Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4290–4293. doi: 10.1210/jc.2006-2829.
45. Martin NM., Dhillon WS., Banerjee A., Abdulali A., Jayasena CN., Donaldson M., Todd

- JF., Meeran K. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2582–2586. doi: 10.1210/jc.2005-2143.
46. Pecori Giraldi F., Pivonello R., Ambrogio AG., De Martino MC., De Martin M., Scacchi M., Colao A., Toja PM., Lombardi G., Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(2): 251–257. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02717.x.
47. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas E601 ("Roche") для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Клиническая и лабораторная диагностика. – 2011(12). – С. 7-12.
48. Jeyaraman K., Ammini AC., Nandita G., Dwivedi SN. Late-night salivary cortisol in normal subjects and in patients with Cushing's syndrome. *Postgraduate Medical Journal* 2010; 86(1017): 399–404. doi: 10.1136/pgmj.2009.090787.
49. Carrasco CA., García M., Goycoolea M., Cerda J., Bertherat J., Padilla O., Meza D., Wohlk N., Quiroga T. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. *Endocrine* 2012; 41(3): 487–493. doi: 10.1007/s12020-012-9597-z.
50. Wood PJ., Barth JH., Freedman DB., Perry L., Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 3): 222–229. doi: 10.1177/000456329703400302.
51. Kidambi S., Raff H., Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 725–731. doi: 10.1530/EJE-07-0424.
52. Putignano P., Toja P., Dubini A., Pecori Giraldi F., Corsello SM., Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4153–4157. doi: 10.1210/jc.2003-030312.
53. Reimondo G., Allasino B., Bovio S., Paccotti P., Angeli A., Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 803–809. doi: 10.1530/eje.1.02042.
54. Belaya ZE., Iljin AV., Melnichenko GA., Solodovnikov AG., Rozhinskaya LY., Dzeranova LK., Dedov II. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep* 2016; 5: 815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.

55. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. *Остеопороз и Остеопатии*. – 2011(2). – С. 7–10.
56. Savas M., Wester VL., de Rijke YB., Rubinstein G., Zopp S., Dorst K., van den Berg SAA., Beuschlein F., Feelders RA., Reincke M., et al. Hair Glucocorticoids as a Biomarker for Endogenous Cushing's Syndrome: Validation in Two Independent Cohorts. *Neuroendocrinology* 2019; 109(2): 171–178. doi: 10.1159/000498886.
57. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. – 2012(58). – С. 35–41.
58. Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem*. 1989;35(4):596–600.
59. Hong AR., Kim JH., Hong ES., Kim IK., Park KS., Ahn CH., Kim SW., Shin CS., Kim SY. Limited Diagnostic Utility of Plasma Adrenocorticotrophic Hormone for Differentiation between Adrenal Cushing Syndrome and Cushing Disease. *Endocrinol Metab* 2015; 30(3): 297. doi: 10.3803/EnM.2015.30.3.297.
60. Invitti C., Pecori Giraldi F., de Martin M., Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 440–448. doi: 10.1210/jcem.84.2.5465.
61. Blake MA., Kalra MK., Sweeney AT., Lucey BC., Maher MM., Sahani DV., Halpern EF., Mueller PR., Hahn PF., Boland GW. Distinguishing Benign from Malignant Adrenal Masses: Multi-Detector Row CT Protocol with 10-Minute Delay. *Radiology* 2006; 238(2): 578–585. doi: 10.1148/radiol.2382041514.
62. Wang Y. Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2132–2141. doi: 10.12659/MSM.890800.
63. Aniszewski JP., Young WF., Thompson GB., Grant CS., van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25(7): 934–940. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
64. Espinosa-de-los-Monteros AL., Ramírez-Rentería C., Mercado M. Clinical Heterogeneity of Ectopic ACTH Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Endocrine Practice* 2020; 26(12): 1435–1441. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
65. Ilias I., Torpy DJ., Pacak K., Mullen N., Wesley RA., Nieman LK. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(8): 4955–4962. doi:

10.1210/jc.2004-2527.

66. Liu Z., Zhang X., Wang Z., You H., Li M., Feng F., Jin Z. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Sci Rep* 2020; 10(1): 14694. doi: 10.1038/s41598-020-71628-0.
67. Katznelson L., Bogan JS., Trob JR., Schoenfeld DA., Hedley-Whyte ET., Hsu DW., Zervas NT., Swearingen B., Sleeper M., Klibanski A. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1619–1623. doi: 10.1210/jcem.83.5.4845.
68. Araya AV., Romero C., Lemp M. Combined dexamethasone and desmopressin test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome and pseudo-cushing's states. *Pituitary* 2017; 20(5): 602–603. doi: 10.1007/s11102-017-0824-8.
69. Pinelli S., Barbot M., Scaroni C., Ceccato F. Second-Line Tests in the Diagnosis of Adrenocorticotrophic Hormone-Dependent Hypercortisolism. *Ann Lab Med* 2021; 41(6): 521–531. doi: 10.3343/alm.2021.41.6.521.
70. Ilias I., Chang R., Pacak K., Oldfield EH., Wesley R., Doppman J., Nieman LK. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3795–3800. doi: 10.1210/jc.2003-032014.
71. 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.eccl.2005.02.001.
72. 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.
73. Coulon G., Fellmann D., Arbez-Gindre F., Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study. *Sem Hop* 1983; 59(40): 2747–2750.
74. Ezzat S., Asa SL., Couldwell WT., Barr CE., Dodge WE., Vance ML., McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3): 613–619. doi: 10.1002/cncr.20412.
75. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы Эндокринологии*. – 2009(55). – С. 35–40.
76. Colao A., Faggiano A., Pivonello R., Pecori Giraldi F., Cavagnini F., Lombardi G., Study Group of the Italian Endocrinology Society on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-

Adrenal Axis Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(5): 499–507. doi: 10.1530/eje.0.1440499.

77. Oldfield EH., Chrousos GP., Schulte HM., Schaaf M., McKeever PE., Krudy AG., Cutler GB., Loriaux DL., Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985; 312(2): 100–103. doi: 10.1056/NEJM198501103120207.

78. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение). *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55(6): 11–16.

79. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и др. Возможности забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Сборник тезисов Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». М.: 2009; с. 126.

80. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Ситкин И.И., Карселадзе А.И., Аблицов Ю.А., Аблицов А.Ю., Лобода Ю.В., Ремизов О.В., Алексеева Т.Р., Горбунова В.А., Волова Н.Л. Клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2010. – №21(4). – С. 46–51.

81. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Пигарова Е.А., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Дедов И.И. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2013. – №7(3). – С. 57–68.

82. Древаль А.В., Комердус И.В., Мурзина А.В., Нечаева О.А., Демидов И.Н., Бритвин Т.А., Тишенина Р.С., Гегенава Б.Б., Вишнякова М.В., Денисова Л.Б. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма (собственный клинический опыт). *Проблемы Эндокринологии*. – 2012(58). – С. 29–33.

83. Yanovski JA., Cutler GB., Doppman JL., Miller DL., Chrousos GP., Oldfield EH., Nieman LK. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotropin-releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo-Cushing states or normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 503–509. doi: 10.1210/jcem.77.2.8393887.

84. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К.,

Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Проблемы эндокринологии. 2013; 59(4): 3–10.

85. Findling JW., Kehoe ME., Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6005–6009. doi: 10.1210/jc.2004-1378.

86. Fedele M. Pituitary Tumors: New Insights into Molecular Features, Diagnosis and Therapeutic Targeting. *Cancers (Basel)* 2021; 13(7): 1697. doi: 10.3390/cancers13071697.

87. Belaya Z., Sitkin I., Rozhinskaya L., et al. Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant ACTH/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Austrian J Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;5(3):21.

88. Simonds WF., Varghese S., Marx SJ., Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1: Cushing's syndrome in MEN1. *Clinical Endocrinology* 2012; 76(3): 379–386. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x.

89. Hernández-Ramírez LC., Gabrovská P., Dénes J., Stals K., Trivellin G., Tilley D., Ferraù F., Evanson J., Ellard S., Grossman AB., et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(9): 1242–1254. doi: 10.1210/jc.2015-1869.

90. Daly AF., Jaffrain-Rea M-L., Ciccarelli A., Valdes-Socin H., Rohmer V., Tamburrano G., Borson-Chazot C., Estour B., Ciccarelli E., Brue T., et al. Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(9): 3316–3323. doi: 10.1210/jc.2005-2671.

91. Stratakis CA., Kirschner LS., Carney JA. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(9): 4041–4046. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.

92. Hernández-Ramírez LC., Tatsi C., Lodish MB., Faucz FR., Pankratz N., Chittiboina P., Lane J., Kay DM., Valdés N., Dimopoulos A., et al. Corticotropinoma as a Component of Carney Complex. *Journal of the Endocrine Society* 2017; 1(7): 918–925. doi: 10.1210/js.2017-00231.

93. 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* 1968; 47(5): 371–409. doi: 10.1097/00005792-196809000-00001.

94. de Laat JM., Dekkers OM., Pieterman CRC., Kluijfhout WP., Hermus AR., Pereira AM., van der Horst-Schrivers AN., Drent ML., Bisschop PH., Havekes B., et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(9): 3288–3296. doi: 10.1210/JC.2015-2015.
95. Kirschner LS. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(20): 3037–3046. doi: 10.1093/hmg/9.20.3037.
96. Kiefer FW., Winhofer Y., Iacovazzo D., Korbonits M., Wolfsberger S., Knosp E., Trautinger F., Höftberger R., Krebs M., Luger A., et al. PRKAR1A mutation causing pituitary-dependent Cushing disease in a patient with Carney complex. *European Journal of Endocrinology* 2017; 177(2): 7–12. doi: 10.1530/EJE-17-0227.
97. Kasturi K., Fernandes L., Quezado M., Eid M., Marcus L., Chittiboina P., Rappaport M., Stratakis CA., Widemann B., Lodish M. Cushing disease in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports* 2017; 4: 1–4. doi: 10.1016/j.jecr.2017.02.001.
98. Naziat A., Karavitaki N., Thakker R., Ansorge O., Sadler G., Gleeson F., Cranston T., McCormack A., Grossman AB., Shine B. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 2013; 78(6): 966–968. doi: 10.1111/cen.12072.
99. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., Findling JW., Gu F., Maldonado M., Schoenherr U., Dipl.-Biol., Mills D., Salgado LR., et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.
100. Gatto F., Arvigo M., Amarù J., Campana C., Cocchiara F., Graziani G., Bruzzzone E., Giusti M., Boschetti M., Ferone D. Cell specific interaction of pasireotide: review of preclinical studies in somatotroph and corticotroph pituitary cells. *Pituitary* 2019; 22(1): 89–99. doi: 10.1007/s11102-018-0926-y.
101. Pivonello R., Arnaldi G., Scaroni C., et al. Effectiveness of pasireotide treatment in patients with Cushing's disease: a national experience based on clinical practice. ENEA 2014; p. 56, Abstract ID: 467, Sofia, Bulgaria.
102. MacKenzie Feder J., Bourdeau I., Vallette S., Beauregard H., Ste-Marie L-G., Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. *Pituitary* 2014; 17(6): 519–529. doi: 10.1007/s11102-013-0539-4.
103. Henry R.R., Mudaliar S., Hermosillo Reséndiz K., et al. Mechanism and management of hyperglycemia associated with pasireotide: results from studies in healthy volunteers. *Endocr Abstr.* 2011; 26: 26.

104. Reznik Y., Bertherat J., Borson-Chazot F., Brue T., Chanson P., Cortet-Rudelli C., Delemer B., Tabarin A., Bisot-Locard S., Vergès B. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: Experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes & Metabolism* 2013; 39(1): 34–41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005.
105. Colao A., De Block C., Gaztambide MS., Kumar S., Seufert J., Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary* 2014; 17(2): 180–186. doi: 10.1007/s11102-013-0483-3.
106. Godbout A., Manavela M., Danilowicz K., Beauregard H., Bruno OD., Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163(5): 709–716. doi: 10.1530/EJE-10-0382.
107. 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.
108. Lila AR., Gopal RA., Acharya SV., George J., Sarathi V., Bandgar T., Menon PS., Shah NS. Efficacy of Cabergoline in Uncured (Persistent or Recurrent) Cushing Disease after Pituitary Surgical Treatment with Or Without Radiotherapy. *Endocrine Practice* 2010; 16(6): 968–976. doi: 10.4158/EP10031.OR.
109. Pivonello R., De Martino MC., Cappabianca P., De Leo M., Faggiano A., Lombardi G., Hofland LJ., Lamberts SWJ., Colao A. The Medical Treatment of Cushing's Disease: Effectiveness of Chronic Treatment with the Dopamine Agonist Cabergoline in Patients Unsuccessfully Treated by Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(1): 223–230. doi: 10.1210/jc.2008-1533.
110. Fleseriu M., Biller BMK., Findling JW., Molitch ME., Schteingart DE., Gross C., on behalf of the SEISMIC Study Investigators, The SEISMIC Study Investigators include, Auchus R., Bailey T., et al. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(6): 2039–2049. doi: 10.1210/jc.2011-3350.
111. Nieman LK., Biller BMK., Findling JW., Murad MH., Newell-Price J., Savage MO., Tabarin A., Endocrine Society Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
112. Baroni MG., Giorgino F., Pezzino V., Scaroni C., Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(2): 235–255. doi: 10.1007/s40618-015-0404-6.
113. Biller BMK., Grossman AB., Stewart PM., Melmed S., Bertagna X., Bertherat J.,

- Buchfelder M., Colao A., Hermus AR., Hofland LJ., et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(7): 2454–2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734.
114. Leach P., Abou-Zeid AH., Kearney T., Davis J., Trainer PJ., Gnanalingham KK. Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Evidence of an Operative Learning Curve. *Neurosurgery* 2010; 67(5): 1205–1212. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef25c5.
115. Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism After Pituitary Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(4): 1307–1318. doi: 10.1210/jc.2012-3200.
116. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. *Нейрохирургия*. – 2014. – №2. – С. 49–53.
117. Benveniste RJ., King WA., Walsh J., Lee JS., Delman BN., Post KD. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2005; 102(6): 1004–1012. doi: 10.3171/jns.2005.102.6.1004.
118. Chee GH., Mathias DB., James RA., Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(5): 617–626. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01261.x.
119. Esposito F., Dusick JR., Cohan P., Moftakhar P., McArthur D., Wang C., Swerdloff RS., Kelly DF. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 7–13. doi: 10.1210/jc.2005-1204.
120. Wang F., Catalino MP., Bi WL., Dunn IF., Smith TR., Guo Y., Hordejuk D., Kaiser UB., Laws ER., Min L. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(1): 94–102. doi: 10.1210/clinem/dgaa773.
121. Nadezhdina EY., Rebrova OY., Grigoriev AY., Ivaschenko OV., Azizyan VN., Melnichenko GA., Dedov II. Prediction of recurrence and remission within 3 years in patients with Cushing disease after successful transnasal adenomectomy. *Pituitary* 2019; 22(6): 574–580. doi: 10.1007/s11102-019-00985-5.
122. Rees DA., Hanna FWF., Davies JS., Mills RG., Vafidis J., Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(4): 541–551. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x.
123. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S., Nieman L., Stratakis

- CA., Lonser RR., Chittiboina P. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(3): 255–263. doi: 10.1530/EJE-17-0873.
124. Mayberg M., Reintjes S., Patel A., Moloney K., Mercado J., Carlson A., Scanlan J., Broyles F. Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission. *J Neurosurg* 2018; 129(5): 1268–1277. doi: 10.3171/2017.6.JNS17635.
  125. Brady Z., Garrahy A., Carthy C., O'Reilly MW., Thompson CJ., Sherlock M., Agha A., Javadpour M. Outcomes of endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr Disord* 2021; 21(1): 36. doi: 10.1186/s12902-021-00679-9.
  126. Hameed N., Yedinak CG., Brzana J., Gultekin SH., Coppa ND., Dogan A., Delashaw JB., Fleseriu M. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary* 2013; 16(4): 452–458. doi: 10.1007/s11102-012-0455-z.
  127. Ramm-Pettersen J., Halvorsen H., Evang JA., Rønning P., Hol PK., Bollerslev J., Berg-Johnsen J., Helseth E. Low immediate postoperative serum-cortisol nadir predicts the short-term, but not long-term, remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 62. doi: 10.1186/s12902-015-0055-9.
  128. Esposito F., Dusick JR., Cohan P., Moftakhar P., McArthur D., Wang C., Swerdloff RS., Kelly DF. Early Morning Cortisol Levels as a Predictor of Remission After Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(1): 7–13. doi: 10.1210/jc.2005-1204.
  129. Yap LB., Turner HE., Adams CBT., Wass J a. H. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(1): 25–31. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x.
  130. Villa C., Vasiljevic A., Jaffrain-Rea ML., Ansorge O., Asioli S., Barresi V., Chinezu L., Gardiman MP., Lania A., Lapshina AM., et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch* 2019; 475(6): 687–692. doi: 10.1007/s00428-019-02655-0.
  131. Rak B., Maksymowicz M., Pękul M., Zieliński G. Clinical, Biological, Radiological Pathological and Immediate Post-Operative Remission of Sparsely and Densely Granulated Corticotroph Pituitary Tumors: A Retrospective Study of a Cohort of 277 Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 672178. doi: 10.3389/fendo.2021.672178.
  132. Liu J., He Y., Zhang X., Yan X., Huang Y. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. *Oncol Lett* 2020; 19(3): 1890–1898. doi:

10.3892/ol.2020.11263.

133. Saeger W., Lüdecke DK., Buchfelder M., Fahlbusch R., Quabbe H-J., Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur j Endocrinol* 2007; 156(2): 203–216. doi: 10.1530/eje.1.02326.
134. Osamura R.Y., Grossman A., Korbonits M., Kovacs K., Lopes M.B.S., Matsuno A., Trouillas J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO; Lyon, France: 2017. Pituitary adenoma; pp. 14–18. Chapter 1: Tumors of the Pituitary Gland.
135. Mete O., Asa SL. Clinicopathological Correlations in Pituitary Adenomas: Pituitary Pathology. *Brain Pathology* 2012; 22(4): 443–453. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00599.x.
136. Лапшина А. М., Марова Е. И. Оценка биологического поведения АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза при помощи различных методов. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2015;79(6):107–114. doi: 10.17116/neiro2015796107-114.
137. Morris LF., Harris RS., Milton DR., Waguespack SG., Habra MA., Jimenez C., Vassilopoulou-Sellin R., Lee JE., Perrier ND., Grubbs EG. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Surgery* 2013; 154(6): 1174–1183. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.017.
138. Ritzel K., Beuschlein F., Mickisch A., Osswald A., Schneider HJ., Schopohl J., Reincke M. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(10): 3939–3948. doi: 10.1210/jc.2013-1470.
139. 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.
140. 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.
141. Bunevicius A., Laws ER., Vance ML., Iuliano S., Sheehan J. Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2019; 145(3): 403–413. doi: 10.1007/s11060-019-03325-6.
142. Kumar S., Burke K., Nalder C., Jarrett P., Mubata C., A'hern R., Humphreys M., Bidmead M., Brada M. Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74(1): 53–59. doi: 10.1016/j.radonc.2004.06.008.
143. 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.

144. Leenstra JL., Tanaka S., Kline RW., Brown PD., Link MJ., Nippoldt TB., Young WF., Pollock BE. Factors Associated with Endocrine Deficits After Stereotactic Radiosurgery of Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2010; 67(1): 27–33. doi: 10.1227/01.NEU.0000370978.31405.A9.

145. Vakilian S., Thébaut J., Ruo R., Marcovitz S., Panet-Raymond V., Shenouda G., Sultanem K., Souhami L. Examination of the Dose-Effect Relationship of Radiation-Induced Hypopituitarism: Results of a Case-Control Study. *Adv Radiat Oncol* 2021; 6(4): 100693. doi: 10.1016/j.adro.2021.100693.

146. Kim MY., Kim JH., Oh YK., Kim E. Long-term outcomes of surgery and radiotherapy for secreting and non-secreting pituitary adenoma. *Radiat Oncol J* 2016; 34(2): 121–127. doi: 10.3857/roj.2016.01683.

147. Rim CH., Yang DS., Park YJ., Yoon WS., Lee JA., Kim CY. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications. *Radiat Oncol J* 2011; 29(3): 156–163. doi: 10.3857/roj.2011.29.3.156.

148. Laws ER., Sheehan JP., Sheehan JM., Jagnathan J., Jane JA., Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 2004; 69(1–3): 257–272. doi: 10.1023/b:neon.0000041887.51906.b7.

149. Kim G-H., Han JS. Therapeutic Approach to Hypokalemia. *Nephron* 2002; 92(1): 28–32. doi: 10.1159/000065374.

150. Ingram TC., Olsson JM. In Brief: Hypokalemia. *Pediatrics in Review* 2008; 29(9): 50–51. doi: 10.1542/pir.29-9-e50.

151. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Дедов И.И. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. Остеопороз и остеопатии. – 2013(1). – С. 7–13.

152. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., 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.

153. Lindsay JR., Jonklaas J., Oldfield EH., Nieman LK. Cushing's Syndrome during Pregnancy: Personal Experience and Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(5): 3077–3083. doi: 10.1210/jc.2004-2361.

154. Caimari F., Valassi E., Garbayo P., Steffensen C., Santos A., Corcoy R., Webb SM.

Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine* 2017; 55(2): 555–563. doi: 10.1007/s12020-016-1117-0.

155. Lindsay JR., Jonklaas J., Oldfield EH., Nieman LK. Cushing's Syndrome during Pregnancy: Personal Experience and Review of the Literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(5): 3077–3083. doi: 10.1210/jc.2004-2361.

156. Solano ME., Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Front Immunol* 2020; 10: 3017. doi: 10.3389/fimmu.2019.03017.

157. Pivonello R., De Martino MC., Auriemma RS., Alviggi C., Grasso LFS., Cozzolino A., De Leo M., De Placido G., Colao A., Lombardi G. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(2): 99–112. doi: 10.1007/s40618-013-0019-8.

158. Григорьянц С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Пономарева Т.А. Течение беременности и родов и их последствия у пациенток с Болезнью Иценко – Кушинга (БИК). *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(5):35–36. <https://doi.org/10.14341/probl201662535-36>.

159. Brue T., Amodru V., Castinetti F. Management of endocrine disease: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *European Journal of Endocrinology* 2018; 178(6): 259–266. doi: 10.1530/EJE-17-1058.

160. Lopes LML., Francisco RPV., Galletta MAK., Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary* 2016; 19(1): 30–38. doi: 10.1007/s11102-015-0680-3.

161. Woodmansee WW. Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurologic Clinics* 2019; 37(1): 63–83. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.009.

162. Close CF., Mann MC., Watts JF., Taylor KG. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone.: Case report. *Clin Endocrinol* 1993; 39(3): 375–379. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb02380.x.

163. Aron DC., Schnall AM., Sheeler LR. Spontaneous resolution of Cushing's syndrome after pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 162(2): 472–474. doi: 10.1016/0002-9378(90)90413-2.

164. Hana V., Dokoupilova M., Marek J., Plavka R. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone. *Clin Endocrinol* 2001; 54(2): 277–281. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01055.x.

165. Zieleniewski W., Michalak R. A successful case of pregnancy in a woman with ACTH-independent Cushing's syndrome treated with ketoconazole and metyrapone. *Gynecological*

- Endocrinology 2017; 33(5): 349–352. doi: 10.1080/09513590.2017.1290070.
166. Bronstein MD., Machado MC., Fragoso MCBV. Management of endocrine disease: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173(2): 85–91. doi: 10.1530/EJE-14-1130.
  167. Berwaerts J., Verhelst J., Mahler C., Abs R. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: Case report and review of the literature. *Gynecological Endocrinology* 1999; 13(3): 175–182. doi: 10.3109/09513599909167552.
  168. Boronat M., Marrero D., López-Plasencia Y., Barber M., Schamann Y., Nóvoa FJ. Successful outcome of pregnancy in a patient with Cushing's disease under treatment with ketoconazole during the first trimester of gestation. *Gynecological Endocrinology* 2011; 27(9): 675–677. doi: 10.3109/09513590.2010.521268.
  169. Lindsay JR., Nieman LK. Adrenal Disorders in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2006; 35(1): 1–20. doi: 10.1016/j.ecl.2005.09.010.
  170. Woo I., Ehsanipoor RM. Cabergoline Therapy for Cushing Disease Throughout Pregnancy: *Obstetrics & Gynecology* 2013; 122(2, PART 2): 485–487. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829e398a.
  171. Nakhleh A., Saiegh L., Reut M., Ahmad MS., Wirsansky Pearl I., Shechner C. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *HJ* 2016. doi: 10.14310/horm.2002.1685.
  172. Sek KS-Y., Deepak DS., Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. *BMJ Case Reports* 2017. doi: 10.1136/bcr-2016-217855.
  173. Abbassy M., Kshetry V., Hamrahian A., Johnston P., Dobri G., Avitsian R., Woodard T., Recinos P. Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: A case report. *Surg Neurol Int* 2015; 6(26): 640. doi: 10.4103/2152-7806.170472.
  174. Wang W., Yuan F., Xu D. Cushing's syndrome during pregnancy caused by adrenal cortical adenoma: a case report and literature review. *Front Med* 2015; 9(3): 380–383. doi: 10.1007/s11684-015-0407-x.
  175. Katulski K., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M., Ruchala M., Gurgul E., Szymankiewicz M., Breborowicz GH., Karmelita-Katulaska K., Stajgis M., Biczysko M., et al. Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and mini review of the literature. *Gynecological Endocrinology* 2014; 30(5): 345–349. doi: 10.3109/09513590.2013.879857.
  176. Sammour RN., Saiegh L., Matter I., Gonen R., Shechner C., Cohen M., Ohel G., Dickstein G. Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012; 165(1): 1–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.030.

177. Martínez García R., Martínez Pérez A., Domingo del Pozo C., Sospedra Ferrer R. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment. J Endocrinol Invest 2016; 39(3): 273–276. doi: 10.1007/s40618-015-0345-0.
178. Репина М.А. Гиперкортицизм и беременность. Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. Т.66. – №3. – С. 116 –123.

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

### **Рабочая группа**

**Дедов Иван Иванович**, академик, доктор медицинских наук, профессор, член Президиума РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов, президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России.

**Анциферов Михаил Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист эндокринолог, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

**Белая Жанна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Вагапова Гульнар Рифатовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Казанской государственной медицинской академии

**Григорьев Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Гринева Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии Института медицинского образования Центра Алмазова, главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу.

**Голоунина Ольга Олеговна**, студентка 5 курса Центра инновационных образовательных программ Международная школа «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Древаль Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии ФУВ МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области

**Лапшина Анастасия Михайловна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, отделение фундаментальной патоморфологии, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Малыгина Анастасия Андреевна**, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Мамедова Елизавета Октаевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Марова Евгения Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН, заведующая кафедрой эндокринологии, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по научной работе

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Пржиялковская Елена Георгиевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Рожинская Людмила Яковлевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Трунин Юрий Юрьевич**, кандидат медицинских наук, сотрудник отделения радиохирургии и радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России

**Фадеев Валентин Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор клиники эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, (Сеченовский Университет)

**Хандаева Патимат Магомедовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Черebilло Владислав Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского Государственного

медицинского университета им. акад. Павлова, профессор кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии им. Кирова, руководитель нейрохирургического отделения НМИЦ им. Алмазова

**Конфликт интересов:** Авторы не имели конфликта интересов при разработке документа клинических рекомендаций.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Должность медицинского работника – врач-эндокринолог (медицинская специальность – эндокринология);
2. Должность медицинского работника – врач-нейрохирург (медицинская специальность – нейрохирургия);
3. Должность медицинского работника – врач-терапевт, врач-терапевт участковый (медицинская специальность – терапия);
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)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<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)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

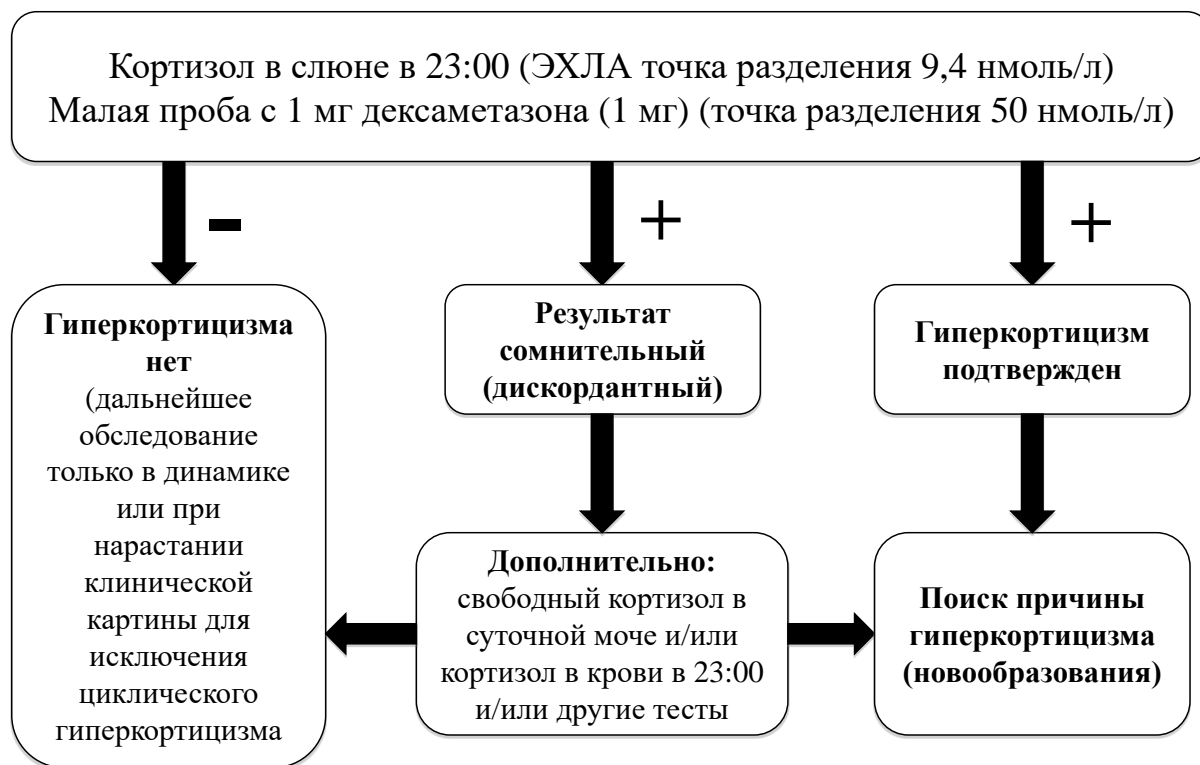
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний 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 с ожирением или избыточной массой тела**



## **Приложение В. Информация для пациента**

**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?**

Следует отметить, что самая частая причина появления симптомов гиперкортицизма – прием 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.

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. Чаще болеют молодые женщины.
- 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.

#### 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;
- 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 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 необходимо 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.
- 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). 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 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 (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 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 или кортизона, 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.** Единственный препарат, который зарегистрирован для лечения болезни Иценко-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 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 С. 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 «Болезнь Иценко-Кушинга» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

---

---

---

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 [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com) в срок до «12» ноября 2021 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.