

Проблема своевременной диагностики и эффективной терапии болезни Иценко-Кушинга пока еще далека от разрешения, однако уже сегодня медицина достигла определенных успехов в данной сфере. О новых возможностях и перспективах лечения этой достаточно редкой, но серьезной патологии участникам VIII съезда Ассоциации эндокринологов Украины, проходившего 20-22 октября в г. Киеве, рассказали ведущие отечественные специалисты в области эндокринологии, эндокринной хирургии и нейрохирургии.

Перспективы лечения болезни Иценко-Кушинга



Основные принципы диагностики и лечения синдрома и болезни Иценко-Кушинга осветил **доктор медицинских наук, профессор Андрей Николаевич Кваченюк (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев).**

Докладчик отметил, что важно различать такие понятия, как синдром и болезнь Иценко-Кушинга.

Синдромом Кушинга называют симптомокомплекс, обусловленный гиперкортицизмом любой этиологии. Так, эндогенный гиперкортицизм может иметь место не только при аденоме гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга), но и при эктопическом АКТГ-синдроме (мелкоклеточная карцинома легкого, опухоли бронхов, тимуса), аденоломоме синдрома Кушинга (карцинома или аденома надпочечников), эктопическом КТРГ-синдроме (нейроэндокринные опухоли легких).

Распространенность синдрома Кушинга, по данным литературы, составляет примерно 40 случаев на миллион населения, а заболеваемость – 2-3 случая на миллион человек в год. Среди всех случаев синдрома Кушинга, согласно европейскому регистру ERCUSYN, около 60% приходится на болезнь Иценко-Кушинга, 27% – на надпочечниковый синдром Кушинга, по 5 и 3% – на эктопический АКТГ-синдром и КТРГ-синдром соответственно.

Несмотря на относительно невысокую распространенность, проблема гиперкортицизма считается актуальной медико-социальной проблемой. Это обусловлено неблагоприятным прогнозом при отсутствии лечения данной патологии. Так, чуть более полувека назад 5-летняя выживаемость пациентов с синдромом Кушинга не превышала 50% (Plotz D. et al., 1952), а при условии нормализации уровня кортизола в крови она увеличивалась до 86% (O'Riordain D.S. et al., 1994).

Проблема значительно усугубляется тем, что синдром Кушинга в течение длительного времени может оставаться не диагностированным. Средний период времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составляет 6 лет. Как правило, заболевание выявляется после смены лечащего врача или во время госпитализации по поводу осложнений, и только треть случаев диагностируются на этапе первичного звена (Psaras T. et al., 2011). Причинами этого является как низкая настороженность врачей общей практики и недостаточный уровень знаний об этой патологии, так и отчасти неспецифическая картина болезни и отсутствие патогномических симптомов.

Наиболее частым клиническим признаком гиперкортицизма (более чем у 95% больных) является диспластическое ожирение с преимущественным отложением жировой ткани в области живота, грудной клетки, плечевого пояса с относительно худыми верхними и нижними конечностями. Также типичными признаками считают лунообразное лицо багрового цвета («матронизм»), климактерический, или «бизоний», горб (избыточное отложение жировой ткани в нижней части шеи, между плечами), розово-пурпурные стрии, гирсутизм у женщин, истончение кожных покровов, склонность к образованию синяков, артериальную гипертензию, нарушения менструального цикла (опсо-, олиго-, аменорея), снижение либидо, мышечную слабость, остеопороз с патологическими переломами позвонков и конечностей, депрессию и/или эмоциональную лабильность, нарушение толерантности к глюкозе.

Для первичной диагностики при подозрении на синдром Кушинга используют один из нижеперечисленных лабораторных тестов:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (минимум 2 измерения);
- фиксирование уровня кортизола в слюне в 23.00 (минимум 2 измерения);
- малый дексаметазоновый тест по поводу уровня кортизола в крови в утреннее время после приема на ночь дексаметазона в дозе 1 мг;
- большой дексаметазоновый тест в одном из двух вариантов (с однократным приемом на ночь 8 мг дексаметазона или приемом по 2 мг каждые 6 ч (всего 4 таблетки) с определением уровня свободного кортизола в

8 ч утра накануне теста и через 24 или 48 ч соответственно).

Если наличие гиперкортицизма подтверждено, проводится дифференциальная диагностика различных форм синдрома Кушинга. Прежде всего оценивается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови, при этом его показатель более 10 пг/мл указывает на болезнь Кушинга или эктопический АКТГ-синдром, а менее 10 пг/мл и отсутствие повышения после пробы с КТРГ – на аденомальный синдром Кушинга. В диагностике эктопического синдрома Кушинга важную роль играют КТ, МРТ и/или ПЭТ с октреотидом галлия.

Также врачам следует помнить о так называемом псевдокушингоидном синдроме, при котором наблюдается вышеописанный симптомокомплекс, гиперкортизолемию, но, как правило, сохраняется угнетающее действие дексаметазона на уровень кортизола. Такой псевдосиндром Кушинга может иметь место при ожирении, синдроме поликистозных яичников, алкоголизме, большим депрессивном расстройстве.

Цель терапии болезни Кушинга заключается в следующем:

- нормализации биохимических параметров – уровня свободного кортизола в моче, АКТГ, суточной секреции кортизола;
- снижении выраженности клинических проявлений;
- уменьшении размеров опухоли и устранении последствий, обусловленных ее объемом (при макроаденомах);
- профилактике осложнений заболевания и снижении смертности;
- сохранении нормальной функции гипофиза.

Первой линией терапии при болезни Кушинга с четкой визуализацией аденомы является трансфеноидальная аденомэктомия. Положительный результат с помощью этого вмешательства достигается у 60-80% пациентов с болезнью Кушинга.

При недостаточной эффективности оперативного вмешательства или рецидиве заболевания применяют один или несколько методов лечения второй линии:

- повторное нейрохирургическое вмешательство на гипофизе (ремиссия в 50% случаев);
- лучевую терапию (ремиссия у 35-86% пациентов);
- двустороннюю адреналэктомию;
- лекарственное лечение.

Лучевая терапия и двусторонняя адреналэктомия являются эффективными вмешательствами, но имеют ряд серьезных неблагоприятных последствий.

В частности, лучевая терапия обуславливает следующие проявления:

- вторичную гипофизарную недостаточность (30-40% в течение 5 лет после лечения);
- поражение зрительного нерва и хиазмы;
- нейропатию черепно-мозговых нервов;
- некрозы в височно-лобных областях;
- образования вторичных опухолей.

В то время как двусторонняя адреналэктомия приводит к таким нарушениям, как:

- стойкая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами;
- риск развития синдрома Нельсона (прогрессирующее развитие АКТГ-продуцирующей опухоли у 8-38% пациентов).

Поэтому особые надежды возлагаются на новые фармакологические средства, тропные к аденоме гипофиза. Первым препаратом, одобренным для медикаментозной терапии болезни Кушинга, стал аналог соматостатина пасиреотид (Сигнифор).

Возможность лекарственной терапии следует рассмотреть в таких клинических ситуациях:

- в случае неэффективности оперативного вмешательства;
- при ожидании эффекта в результате лучевой терапии;
- если аденоме не удается визуализировать;
- при аденомах, локализация которых неблагоприятна для выполнения оперативного вмешательства;
- в случае макроаденом, распространяющихся за пределы турецкого седла;
- при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

Наилучшие результаты обычно получают при комбинации различных терапевтических подходов.



Более подробно перспективы медикаментозного лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга раскрыла **доктор медицинских наук, профессор Оксана Олеговна Хижняк (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков).**

Профессор отметила, что потенциальными мишенями для лекарственной терапии при болезни Кушинга являются гипофиз (каберголин, пасиреотид), надпочечники (метирапон, кетоконазол, митотан) и глюкокортикоидные рецепторы (мифепристон). Сигнифор (пасиреотид) стал первым препаратом, одобренным для лечения болезни Кушинга. До этого все перечисленные выше лекарственные средства применялись у пациентов с болезнью Кушинга off-label и не были изучены в исследованиях III фазы.

Ряд препаратов, воздействующих на гипофиз (розиглитазон, пиоглитазон, октреотид и ланреотид), были изучены при болезни Кушинга, но оказались неэффективными.

Сигнифор – новый аналог соматостатина для подкожного введения, ингибирующий секрецию АКТГ в аденоме гипофиза у пациентов с болезнью Кушинга. Пасиреотид обладает наибольшим сродством к рецепторам соматостатина подтипа 5 (SSRT-5), что отличает его от других существующих аналогов соматостатина.

Исследование II фазы показало значительное снижение уровня свободного кортизола в моче у большинства участников с болезнью Кушинга через 15 дней лечения препаратом Сигнифор в дозе 600 мкг подкожно, при этом снижение более чем на 50% было отмечено у 38% пациентов, нормализация – у 17% (Boscaro M. et al., 2009).

Затем было проведено исследование SOM230 B2305 – самое крупное на сегодня рандомизированное исследование III фазы, посвященное оценке эффективности и безопасности медикаментозной терапии болезни Иценко-Кушинга. В его проведении приняли участие 62 исследовательских центра в 18 странах мира и 162 пациента с болезнью Иценко-Кушинга. Через 6 мес терапии удалось нормализовать уровень свободного кортизола в моче (первичная конечная точка) у 15 и 26% больных, получавших пасиреотид в дозе 600 или 900 мкг два раза в день, соответственно. Результаты, достигнутые на фоне приема пасиреотида в дозе 900 мкг, соответствовали предварительно заданной первичной конечной точке эффективности. В целом через 6 мес терапии примерно половина участников, получавших пасиреотид, достигла нормализации уровня свободного кортизола в моче или его снижения более чем на 50% от исходного значения.

Как показало это исследование, у большинства пациентов, не продемонстрировавших клинического ответа в течение первых двух месяцев терапии, не удалось его достичь и в более поздние сроки. Такая особенность пасиреотида, то есть ранний прогноз эффективности препарата у больного, позволяет оптимизировать расходы на лечение.

Помимо снижения уровня кортизола на фоне терапии пасиреотидом было отмечено также существенное снижение выраженности симптомов заболевания уже к 6 мес лечения с дальнейшим улучшением клинической картины к концу года. Так, через 12 мес наблюдалось значимое снижение массы тела (на 6,7 кг по сравнению с исходными значениями) и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (на 0,4 ммоль/л), а также существенное улучшение показателя качества жизни.

Что касается безопасности пасиреотида, то в целом она оказалась схожей с соответствующими параметрами других агонистов соматостатина, за исключением более высокого риска гипергликемии. Наиболее частые нежелательные явления терапии были легкими или умеренно выраженными и включали транзиторные желудочно-кишечные события, в том числе диарею и тошноту,

Продолжение на стр. 6.

Перспективы лечения болезни Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 5.

гипергликемию, холелитиаз и повышение уровня печеночных ферментов. Во время исследования не было зафиксировано ни одного смертельного исхода.

Как и ожидалось, при эффективном лечении болезни Иценко-Кушинга у нескольких пациентов (8%) был отмечен гипокортизолизм. Контроля кортизолемии удавалось легко добиться при снижении дозы пасиреотида и/или путем временной заместительной терапии кортикостероидами.

У 72,8% пациентов отмечалось хотя бы одно нежелательное событие, связанное с гипергликемией.

Повышение частоты гипергликемии на фоне терапии пасиреотидом и другими аналогами соматостатина обусловлено тем, что рецепторы соматостатина экспрессируются также клетками поджелудочной железы, в результате чего эти препараты подавляют секрецию инсулина и других гормонов, регулирующих углеводный обмен. После прекращения применения пасиреотида уровни глюкозы натощак возвращались к нормальным значениям. Эпизодов диабетического кетоацидоза или гиперосмолярной комы не наблюдалось. Повышение уровня гликемии не требовало отмены препарата. Решить проблему гипергликемии во время терапии пасиреотидом возможно путем применения следующего:

- проактивных мероприятий, включая информирование пациентов и контроль за ними;
- ранних терапевтических вмешательств;
- тщательного обследования на предмет сахарного диабета и последующего наблюдения в динамике.

Проведенные у здоровых добровольцев исследования позволяют предполагать, что ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1 являются наиболее эффективными препаратами, позволяющими добиться контроля вызываемой пасиреотидом гипергликемии.



Об украинском опыте хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга рассказал **заведующий отделением транссфеноидальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» Александр Николаевич Гук.**

За период с 2001 по 2011 год в Институте нейрохирургии было прооперировано 96 пациентов с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза, из которых 85% – женщины. Средний возраст больных составил 36,8 лет, при этом самой младшей пациентке было 8 лет, а самому старшему больному – 63 года. У 35%

пациентов заболевание было легкой степени тяжести, у 60% – средней, у 5% – тяжелой. В 67% случаев имели место микроаденомы, в 11,5% – отсутствие убедительных данных по аденоме гипофиза на МРТ, в остальных – макроаденома.

Всего у 96 больных было проведено 104 операции; в 96% случаев посредством транссфеноидального доступа и в 4% – транскраниального. Первичные хирургические вмешательства выполнены у 79% пациентов, повторные – у 21%. Все операции проведены с применением операционного микроскопа или эндоскопа. Наиболее радикальная операция – микрохирургическая селективная аденомэктомия – проводилась при микроаденомах гипофиза (67%). Эндокапсулярно удаляли аденомы гипофиза больших размеров, которые распространялись за пределы турецкого седла и имели выраженную капсулу (14%). Субтотальная и частичная аденомэктомия была выполнена при инвазивных аденомах со значительным экстракраниальным ростом (19%). Все эти случаи требовали проведения лучевой терапии. Послеоперационная летальность составила 1,04% (умер 1 больной с синдромом Нельсона). Клинико-лабораторная ремиссия достигнута в 94% случаев с легким течением заболевания, у 78% пациентов при среднетяжелой и у 60% при тяжелой форме.

Реальные клинические случаи успешного медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга представила врач Львовского областного эндокринологического диспансера Соломия Юрьевна Сандурская.

Клинический случай № 1.

Пациент В., 39 лет, поступил со следующими жалобами:

- наличие полос растяжения (стрий) на животе, руках и ногах;
- гиперемия и сосудистая сетка на лице;
- ухудшение зрения, слезотечение;
- колебания артериального давления (АД) с сердцебиением, периодическое повышение АД до 170-180/100-110 мм рт. ст.;
- частые головные боли;
- постепенное похудение на фоне избытка массы тела (с 106 до 95 кг);
- снижение роста на 6 см;
- склонность к образованию синяков при минимальных травмах.

Первые симптомы отметил в 2010 г. после перенесенного сильного психоэмоционального стресса, когда появились признаки депрессивного состояния, растяжки на животе, руках, ногах, повышение АД. В январе 2011 г. прошел обследование и получил лечение в Львовском областном фтизиопульмонологическом центре по поводу туберкулеза. С 2010 по 2012 год обследовался и лечился во Львовском областном кардиологическом центре по поводу артериальной гипертензии.

Лабораторные показатели за 2012 год:

- уровень кортизола крови – 630,47 нг/мл (при норме 50-250);
- АКТГ – 127 пг/мл (норма 7-69);
- HbA_{1c} – 7,3%.

Лабораторные показатели за 2013 год следующие:

- уровень кортизола крови – 1009 нг/мл (при норме 170-720);
- АКТГ – 117 пг/мл (норма 7-69);
- HbA_{1c} – 11,6%.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: надпочечники равномерно увеличены в размерах, контуры четкие, ровные; структура не изменена, кальцинатов не содержит; липоматоз брюшной полости, забрюшинные лимфоузлы не увеличены; выраженный остеопороз, множественные консолидированные переломы ребер.

Компьютерная томография головы: размеры турецкого седла не изменены, видимых объемных образований в проекции гипофиза не выявлено, высота гипофиза до 8 мм, ширина 11,5 мм, передне-задний размер 5,6 мм, ткань гипофиза однородная, деструктивных изменений спинки турецкого седла не выявлено.

МРТ гипофиза: гипофиз обычной формы и интенсивности сигнала; турецкое седло не изменено; перекрест зрительных нервов без особенностей; кавернозный синус и видимая часть внутренней сонной артерии без особенностей.

Проведенное лечение:

- с 2012 г. принимал препараты бромкриптина в дозе 0,01 г/сут;
- терапия сахарного диабета – метформин от 1,7 до 2 г/сут, с 2013 г. – инсулинотерапия в сочетании с метформином 2 г/сут;
- лечение остеопороза – комбинация кальция с витамином D₃;
- терапия гипертензии – ингибиторы АПФ.

На момент обращения отмечались следующие показатели:

- уровень кортизола суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) – 8765,0 мкг/24 ч;
- уровень кортизола крови (при норме 50-250 нг/мл) – 639,52 нг/мл;
- HbA_{1c} – 9,1%;
- АД – до 180/110 мм рт. ст.;
- масса тела – 92 кг.

Пациенту был назначен препарат Сигнифор в дозе 600 мг 2 р/сут.

Через 2 мес терапии отмечены следующие изменения:

- уровень кортизола суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) – 1155,6 мкг/24 ч;
- уровень кортизола крови (при норме 50-250 нг/мл) – 259 нг/мл;
- HbA_{1c} – 8,5%;
- артериальное давление – не выше 145/95 мм рт. ст.;
- масса тела – 86 кг.

Таким образом, Сигнифор обеспечил не только выраженное снижение уровня кортизола в крови и моче, но и значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания уже в первые 2 мес терапии.

Клинический случай № 2.

Пациентка Н., 26 лет, предъявляет следующие жалобы:

- частые головные боли;
- избыток массы тела (жировые отложения на животе);
- колебания АД до 160/95 мм рт. ст.;
- отсутствие беременности в течение 3 лет;
- чрезмерный рост волос на верхней губе и по телу.

Анамнез заболевания: болеет с 16-летнего возраста (2004), когда появились стрии, начала набирать вес, нарушился менструальный цикл. Состояние прогрессивно ухудшалось, с 2005 г. начались колебания АД до 140-160/100 мм рт. ст.

Диагноз «болезнь Иценко-Кушинга» был установлен в Львовском областном эндокринологическом диспансере в 2007 г.

В 2008 г. проведено хирургическое лечение – транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза (ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины») и правосторонняя адреналэктомия (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»).

После хирургического лечения применялась медикаментозная терапия:

- бромкриптин 0,01 г/сут;
- каберголин 0,25 мг (1/2 таблетки) 1 раз в 7 дней;
- кетоконазол в течение непродолжительного времени.

В 2013 г. с помощью гамма-ножа проведено лечение остаточного образования, локализованного в левой половине гипофиза, в Варшавском центре нейрорадиохирургии.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства после проведенного лечения: правый надпочечник удален, левый надпочечник Х-образной формы значительно увеличен в размерах, контуры бугристые. Заключение: микроадюлярная гиперплазия левого надпочечника.

На момент обращения отмечались следующие показания:

- кортизол суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) – 2460,0 мкг/24 ч;
- АКТГ (при норме 6-58 пг/мл) – 165,0 пг/мл.

Пациентке был назначен Сигнифор по 600 мг два раза в сутки.

Была зафиксирована динамика лабораторных показателей через 2 нед лечения:

- кортизол суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) – 423,5 мкг/24 ч;
- АКТГ (при норме 6-58 пг/мл) – отсутствует.

Уже после двухнедельного применения препарата Сигнифор (пасиреотид) в суточной дозе 1200 мг отмечено значительное улучшение состояния:

- снизился и стабилизировался уровень АД в пределах до 110-120/80 мм рт. ст.;
- масса тела уменьшилась на 2 кг;
- снизились уровни АСТ и АЛТ.

Суммируя представленную на симпозиуме информацию, можно сделать следующие выводы.

■ Несмотря на относительно невысокую распространенность, болезнь Иценко-Кушинга является актуальной медико-социальной проблемой из-за существенного снижения качества и продолжительности жизни больных.

■ Проблема усугубляется гиподиагностикой и несвоевременным началом лечения заболевания, что

требует повышения настороженности и информированности врачей о данной патологии.

■ Терапией первой линии при болезни Иценко-Кушинга является транссфеноидальное нейрохирургическое вмешательство, результаты которого зависят от размеров опухоли, тяжести заболевания, предыдущего лечения и квалификации хирурга.

■ В случае недостаточной эффективности хирургической тактики или рецидива заболевания

перспективным направлением является медикаментозная терапия.

■ Пасиреотид – первый и пока единственный препарат, одобренный для медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга и представленный на украинском фармацевтическом рынке.

Подготовила **Наталья Мищенко**

