

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА

### ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

- 1. Название протокола:** Диагностика и лечение болезни Иценко-Кушинга
- 2. Код протокола:**
- 3. Код МКБ-10:** E 24.0
- 4. Сокращения, используемые в протоколе:**  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
БИК - Болезнь Иценко - Кушинга  
ВСМП – Высокоспециализированная медицинская помощь  
ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности  
ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности  
ТТГ – Тиреотропный гормон  
ЛГ – Лютеинизирующий гормон  
ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон
- 5. Дата разработки протокола:** 2013 год
- 6. Категория пациентов:** пациенты с клинико-лабораторными признаками БИК (см. п. 13)
- 7. Пользователи протокола:** врачи-эндокринологи поликлиник и стационаров, нейрохирурги, врачи ПМСП, невропатологи, окулисты, врачи других специальностей, выявившие БИК впервые
- 8. Указание на отсутствие конфликта интересов.** Отсутствует
- 9. Определение**  
Болезнь Иценко-Кушинга - тяжелое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза. [1,4].

### I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

#### 10. Клиническая классификация

Выделяют:

- Болезнь Иценко – Кушинга, обусловленную опухолью гипофиза
- Болезнь Иценко – Кушинга, развившуюся в результате гиперплазии гипофиза [1,4].

#### Степени тяжести БИК

*Легкая* — характеризуется умеренной выраженностью симптомов заболевания; некоторые симптомы (остеопороз, нарушение менструальной функции) могут отсутствовать.

*Средней тяжести* — характеризуется выраженностью всех симптомов заболевания, но отсутствием осложнений.

*Тяжелая форма* — наряду с развитием всех симптомов заболевания наблюдаются различные осложнения: сердечно-легочная недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, стероидный диабет, прогрессирующая миопатия, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией, тяжелые психические расстройства.

## **11. Показания для госпитализации**

1. Верификация диагноза БИК и определение тактики ведения. Плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое отделение \*
2. Проведение трансанзальной аденомэктомии в условиях ВСМП. Плановая госпитализация в профильные нейрохирургические отделения.
3. Для динамического наблюдения и лечения осложнений БИК плановая госпитализация в региональное специализированное эндокринологическое отделение
4. Проведение курса гамма-терапии. Плановая госпитализация в специализированное радиологическое отделение НИИ онкологии (Алматы) или региональные онкоцентры

\*Для пациентов, проживающих в региональных центрах, где имеются оснащенные медицинские диагностические центры, возможно амбулаторное обследование и лечение.

## **12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [1,4,5]**

### ***Основные диагностические мероприятия***

#### *Амбулаторно*

- Определение уровня кортизола в крови в 8ч.
- Малая дексаметазоновая проба
- МРТ области турецкого седла с контрастированием
- УЗИ надпочечников
- КТ надпочечников

#### ***Консультации специалистов***

- Окулист: офтальмоскопия, периметрия
- Нейрохирург: определение тактики ведения больного

#### *В стационаре*

- Определение уровня АКТГ в сыворотке крови в 8ч. и в 22 ч.
- Большая дексаметазоновая проба
- Исследование концентрации АКТГ после отдельной катетеризации в крови, оттекающей из каменистых синусов (по показаниям)
- КТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза ( по показаниям, при подозрении на эктопическую секрецию)
- Сканирование с меченым октреотидом (по показаниям).

### ***Дополнительные диагностические мероприятия***

#### *Амбулаторно:*

- Общий анализ крови
- Общий анализ мочи
- Гликемия натощак
- Коагулограмма
- Время свертывания крови
- Кровь на ВИЧ
- Кровь на маркеры гепатита «В» и «С»
- Кровь на RW
- Липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП)
- Креатинин крови
- АЛТ, АСТ крови
- Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.
- Денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра
- Рентгенография черепа

- ЭКГ
- ЭхоКГ (по показаниям)
- Консультация терапевта

#### *В стационаре*

- Определение секреции ТТГ, Т4, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови (по показаниям)
- Определение уровня общего Са и Са<sup>++</sup> в крови
- Определение уровня К<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> и хлоридов в крови

### **13. Диагностические критерии [1,4,5]**

#### **13.1 Жалобы и анамнез**

Характерны жалобы на:

- прибавку массы тела и изменение внешности
- общую слабость, слабость в мышцах рук и ног
- снижение памяти
- депрессию
- боли в костях
- повышение АД

При сборе анамнеза уточнить время появления и темпы прогрессирования симптомов, выяснить наличие СД, остеопороза, переломов позвонков, ребер, склонность к инфекциям, наличие мочекаменной болезни, прием глюкокортикоидов.

#### **13.2 Физикальное обследование**

Следует обратить внимание на: степень и тип ожирения, овал и цвет лица, состояние кожи, наличие стрий, величину АД, наличие или отсутствие гирсутизма, психоэмоциональное состояние пациента.

#### **Основные клинические проявления заболевания**

- Диспластическое ожирение по кушингоидному типу.
- Лунообразное лицо (матронизм)
- Трофические изменения кожи - сухость, истончение, мраморность, подкожные кровоизлияния, широкие багровые стрии с минус-тканью.
- Артериальная гипертония, глухость сердечных тонов
- Энцефалопатия
- Миопатия с мышечной атрофией
- Системный остеопороз, деформация позвоночника
- Нарушение углеводного обмена
- Вторичный гипогонадизм у мужчин
- Вирильный синдром у женщин
- Вторичный иммунодефицит [1,2].

#### **13.3 Лабораторные исследования**

- Определение уровня кортизола в крови в 8ч. и в 22 часа
- Малая дексаметазоновая проба (для дифференциальной диагностики с гипоталамическим синдромом).

#### ***Малая дексаметазоновая проба***

В первый день в 8.00 производится забор крови из вены для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 производят забор крови для повторного определения уровня кортизола.

У здоровых людей назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или снижению его до уровня менее 80 нмоль/л.

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

- Определение уровня АКТГ в сыворотке крови в 8ч. и 22 ч.
- Большая дексаметазоновая проба

*Большая дексаметазоновая проба* основана на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи.

*Ночной тест.* В первый день в 8.00 производится забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24 часа пациент принимает 8 мг дексаметазона внутрь. На второй день в 8.00 - забор крови для повторного определения уровня кортизола.

При БИК уровень кортизола снижается на 50% от исходного. При синдроме эктопической продукции АКТГ снижение уровня кортизола более чем на 50% наблюдается редко. При надпочечниковой форме снижения кортизола нет. [1,2]

### ***Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений***

- Клинический анализ крови
- Клинический анализ мочи
- Биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин, общий белок, АСТ, АЛТ.
- Определение глюкозы в крови натощак, тест толерантности к глюкозе
- Исследование липидного профиля
- Оценка коагулограммы
- Уровни ТТГ, св Т4, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови [1,2].

## **13.4 Инструментальные исследования**

### ***Топическая диагностика***

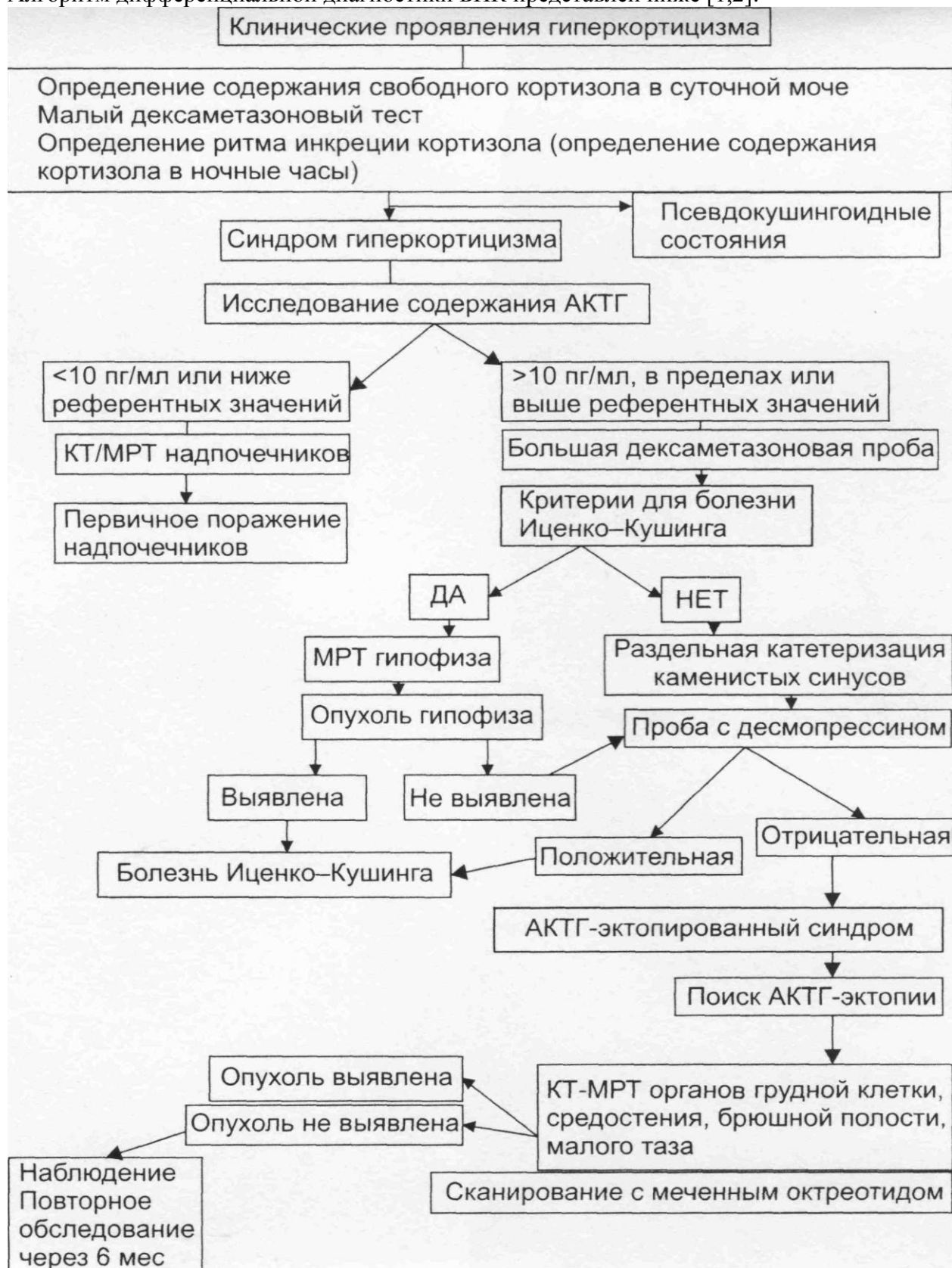
- Рентгенография костей черепа
- МРТ области турецкого седла с контрастированием
- Исследование концентрации АКТГ после раздельной катетеризации каменистых синусов (для уточнения локализации источника повышенной продукции АКТГ)
- УЗИ надпочечников
- КТ надпочечников
- КТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза (при подозрении на эктопическую секрецию)
- Сканирование с меченым октреотидом (по показаниям)
- ЭКГ, Эхо-КГ
- Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.
- Денситометрия [1,2].

## **13.5 Консультации специалистов**

- Окулист: офтальмоскопия, периметрия
- Нейрохирург: определение тактики ведения больного
- Радиолог: решение вопроса о целесообразности проведения лучевой терапии
- Кардиолог, уролог, гинеколог, невролог и др. по показаниям

## **13.6 Дифференциальный диагноз**

Алгоритм дифференциальной диагностики БИК представлен ниже [1,2].



#### 14. Цели лечения [1,4,5]

- Устранить / заблокировать источник избыточной продукции АКТГ
- Нормализовать содержание АКТГ и кортизола в крови
- Добиться регрессии основных симптомов заболевания

### **Критерии эффективности лечения [1,4,5]**

- Регрессия симптомов гиперкортицизма
- нормализация массы тела и распределения подкожно-жировой клетчатки
- нормализация артериального давления
- восстановление репродуктивной функции
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном.

## **15. Тактика лечения**

### **15.1 Немедикаментозное лечение**

Диета №8, гипокалорийная. Режим щадящий.

### **15.2 Медикаментозное лечение** используется как вспомогательное.

Показано при:

- подготовке к оперативному лечению
- после проведения лучевой терапии до реализации ее эффекта
- после неудачного оперативного лечения [1,4,]

### **Ингибиторы стероидогенеза [1,2]**

Группа препаратов	Название препарата	Путь введения	Разовая доза мг. суточная мг	Кратность приема/сутки	Длительность
Противо-опухолевый	Аминоглютетимид	Внутрь	250 -500	3-4	До ликвидации источника секреции
			750 - 2000 мг/сут		
Ингибитор стероидогенеза в надпочечниках	Кетоконазол	Внутрь	400 2000 мг/сут.	1-4	

### **Принципы медикаментозной терапии блокаторами биосинтеза гормонов коры надпочечника**

- Лечение начинать с максимальных доз
- При приеме препарата - контроль уровня кортизола в крови и суточной моче один раз в 10-14 дней
- Доза препарата определяется индивидуально под контролем уровня кортизола в крови
- Комбинированная терапия кетоконазолом и аминоглютетимидом более эффективна [1,2].

### **15.3. Другие методы лечения**

**Лучевая терапия [1,4,5,6]**

**Гамма-терапия**

Суммарная доза 50 Грей за 20-25 сеансов

**Показания к гамма-терапии**

- Легкая форма БИК (монотерапия)

- БИК средней тяжести при невозможности проведения аденомэктомии или протонотерапии (монотерапия)
- Как дополнение к аденомэктомии при ее неэффективности (неполное удаление опухоли, продолженный рост, атипия клеток удаленной аденомы, наличие митозов в удаленной аденоме);
- В комбинации с адреналэктомией (односторонней или двусторонней) [1].

#### ***Противопоказания к проведению гамма-терапии***

- Картина «пустого» турецкого седла или кистозной аденомы

#### ***Оценка эффективности гамма-терапии:***

- Эффективность оценивается через 8 и более месяцев и достигает максимума через 15- 24 месяца.
- Ремиссия заболевания наступает у 66% - 70% больных. Эффективность этого вида лечения выше у пациентов молодого возраста (до 35 лет).

#### ***Протонное облучение\****

Протонотерапия — современный метод лучевой терапии, показан при аденомах не более 15 мм, позволяет применять дозу в 80-90 Грей одномоментно. При БИК эффективна у 80-90% больных через 2 года.

### **15.4. Хирургическое вмешательство**

Транссфеноидальная аденомэктомия, выполненная опытным хирургом - метод первого выбора для лечения АКТГ- продуцирующих опухолей [1,2].

#### ***Показания к аденомэктомии:***

- Четко локализованная по МРТ опухоль гипофиза;
- Рецидив заболевания
- Подтвержденный на КТ или МРТ продолженный рост аденомы гипофиза в любые сроки после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства [1,4,5,6].

#### ***Критерии успешности операции***

- Низкие (неопределяемые) концентрации АКТГ в крови в первые дни после операции
- Клинические проявления надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде, требующие заместительной терапии глюкокортикоидами.

#### ***Противопоказания к аденомэктомии:***

- тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз;
- крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания;
- специфические и неспецифические инфекционные заболевания [1].

#### ***Адреналэктомия***

- *Односторонняя адреналэктомия* в сочетании с облучением гипофиза при средних и среднетяжелых формах болезни, если больному по каким-либо причинам не проводится аденомэктомия [1,2].
- *Двухсторонняя тотальная адреналэктомия* — проводится при тяжелой форме заболевания и прогрессировании гиперкортицизма [1,2].

Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение причины заболевания, поэтому ее надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы

гипофиза при отсутствии надпочечников) [1].

### **15.5 Профилактические мероприятия**

Первичная профилактика не известна.

Вторичная профилактика осложнений БИК заключается в скорейшей стойкой нормализации уровней АКТГ и кортизола в крови.

### **15.6 Дальнейшее ведение**

- В случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и/или лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства.

В период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови производится 1 раз в месяц, затем - 1 раз в 2 месяца.

- Для определения достижения ремиссии необходимо отменить препараты на 1-2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей гормонов на нормальном уровне лечение прекратить.

- При достижении ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения – контроль кортизола 1 раз в 3- 6 месяцев и контрольная МРТ турецкого седла 1 раз в год.

- Лечение осложнений БИК – остеопороза, кардиопатии, энцефалопатии

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

- Наступление ремиссии после аденомэктомии

- Отсутствие осложнений после оперативного лечения (назальной ликвореи, синусита, гайморита, менингита)

- Отсутствие осложнений при проведении терапии ингибиторами стероидогенеза (токсические реакции со стороны печени, почек)

## **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

### **17. Список разработчиков протокола:**

1. Базарбекова Р.Б. – д.м.н, профессор, зав. каф. эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
2. Косенко Т.Ф. – к.м.н, доцент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
3. Досанова А.К. - к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»

**18. Рецензенты:** д.м.н, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова Нурбекова А.А.

### **19. Указание условий пересмотра протокола**

Отклонение от протокола допустимо при наличии сопутствующей патологии, индивидуальных противопоказаний к лечению.

Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, либо при появлении новых доказанных данных по проведению процедуры реабилитации.

### **20. Список использованной литературы**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Эндокринология национальное руководство, Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А., Москва, «ГЭОТАР – Медиа», 2012, 633 – 646.
2. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко, Москва, 2011 г., 4,9.



3. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П.Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология, М., «ГЭОТАР-Медиа», 2010, 321.
4. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П.Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия, М. «ГЭОТАР-Медиа», 2010, 51 - 87.
5. Lamberts SWJ., Handbook of Cushing's Disease. BioScientifica., 2011, 1 – 177
6. Buchfelder M., Schiaffer S., 2010 Pituitary Surgery for Cushing disease. Neuroendocrinology 92 (Supp 1) 102 – 106.1

## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА[2]

