

*Бойкова Д.В.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Габидуллаев Р.М.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Идрисова М.А.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Рустамова У.Г.,*

*студент*

*5 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ОБЗОР ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КУШИНГА**

*Аннотация:* Синдром Кушинга представляет собой комплекс симптомов, обусловленных хроническим избытком глюкокортикоидов. Эффективное лечение синдрома Кушинга требует комплексного подхода, включающего своевременную диагностику, выбор оптимальной лечебной тактики и мониторинг состояния пациента. Современные подходы к

лечению синдрома Кушинга включают: Медикаментозная терапия: Использование ингибиторов стероидогенеза (например, кетоконазол) адренолитических средств (митотан) и антагонистов глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон). Хирургическое лечение: Адреналэктомия и гипофизэктомия являются ключевыми методами для устранения первичного источника избытка глюкокортикоидов. Приведены данные о показаниях, осложнениях и долгосрочных результатах хирургического вмешательства. Лучевая терапия: Стереотаксическая радиохирургия, методы радиотерапии рассматриваются как дополнительные методы при невозможности проведения хирургического лечения или в случае рецидива заболевания. В обзоре обсуждаются преимущества и недостатки различных методов лечения, а также стратегии комбинированной терапии. Подчеркивается важность индивидуального подхода к лечению пациентов с учетом этиологических факторов и сопутствующих заболеваний. Цель данного обзора - направить внимание на обобщение современных методов диагностики и лечения синдрома Кушинга, с акцентом на клинические рекомендации и последние исследования в области эндокринологии.

**Ключевые слова:** синдром Кушинга, глюкокортикоиды, ингибиторы стероидогенеза, адреналэктомия, гипофизэктомия, лучевая терапия, лечение.

**Abstract:** Cushing's syndrome is a complex of symptoms caused by chronic glucocorticoid excess. Effective treatment of Cushing's syndrome requires a comprehensive approach including timely diagnosis, selection of optimal therapeutic tactics and monitoring of the patient's condition. Modern approaches to the treatment of Cushing's syndrome include: Drug therapy: Use of steroidogenesis inhibitors (e.g., ketoconazole) adrenolytic agents (mitotane) and glucocorticoid receptor antagonists (mifepristone). Surgical treatment: Adrenalectomy and pituitaryectomy are the key techniques to eliminate the primary source of glucocorticoid excess. Data on indications, complications, and long-term surgical outcomes are presented. Radiation therapy: Stereotactic radiosurgery, radiotherapy

*techniques are considered as adjunctive methods when surgical treatment is not feasible or in case of disease recurrence. The review discusses the advantages and disadvantages of different treatment methods as well as combination therapy strategies. The importance of an individual approach to the treatment of patients is emphasized, taking into account etiological factors and comorbidities. The aim of this review is to focus on summarizing current methods of diagnosis and treatment of Cushing's syndrome, with emphasis on clinical guidelines and recent research in the field of endocrinology.*

**Keywords:** *Cushing's syndrome, glucocorticoids, steroidogenesis inhibitors, adrenalectomy, pituitaryectomy, radiation therapy, treatment.*

## **Введение**

Гиперкортизолемиа при синдроме Кушинга обусловлена кортикотропин-продуцирующей (АКТГ) опухолью гипофиза (болезнь Кушинга), эктопической секрецией АКТГ негипофизарной опухолью или секрецией кортизола аденомой или карциномой надпочечников. Также встречаются опухоли, выделяющие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) эктопически, и в редких случаях причиной секреции кортизола является АКТГ- независимая макро- или микронодулярная гиперплазия коры надпочечников. В данной теме представлен обзор различных вариантов терапии, доступных для лечения синдрома Кушинга. Подробный обзор терапии болезни Кушинга и некоторых первичных надпочечниковых причин гиперкортизолизма представлен отдельно.

## **Общие принципы:**

Цели - терапия синдрома Кушинга должна достигать следующих целей [1,2]:

- Уменьшить клинические проявления, снизив секрецию кортизола до нормы.
- Удалить опухоль, угрожающую здоровью пациента.

- Избегать постоянной зависимости от лекарств.
- Остерегаться постоянного дефицита гормонов.

Однако некоторые пациенты могут пожертвовать одной или несколькими из трёх последних целей для достижения первой. Терапевтические протоколы, описанные ниже, начиная от окончательного излечения путём резекции или удаления его причины, до простого контроля гиперкортизолизма у пациентов, у которых излечение не может быть достигнуто. Каждый этап лечения должен обеспечивать максимальную вероятность излечения с наименьшей вероятностью постоянного эндокринного дефицита или других нежелательных побочных эффектов. Специфическое лечение может быть отложено на время проведения диагностических исследований или на время коррекции лекарственных препаратов для достижения эукортизолизма. В это время необходимо начать лечение сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, остеопороз и диабет. Следует рассмотреть возможность применения лекарств для профилактики тромбоза или остеопороза. Лечение следует продолжать после достижения ремиссии и прекращать только при обратном развитии сопутствующих заболеваний. Данный подход во многом соответствует Руководству по клинической практике Эндокринного общества.

Экзогенный синдром Кушинга - лечение синдрома Кушинга заключается в прекращении приёма глюкокортикоидов, вызывающих данное состояние. У большинства пациентов, принимавших глюкокортикоиды в течение длительного времени, после прекращения применения наступает период гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности. Таким образом, необходима постепенная отмена препарата.

### **Болезнь Кушинга**

Изложенный здесь подход к лечению болезни Кушинга соответствует принятому в 2015 году консенсусу по лечению кортикотропин (АКТГ) - зависимого синдрома Кушинга [4].

Транссфеноидальная операция - Лечением болезни Кушинга (АКТГ-продуцирующая опухоль гипофиза) является транссфеноидальная микроаденомэктомия, если во время операции удаётся обнаружить микроаденому. В остальных случаях может быть показана субтотальная (85-90%) резекция передней доли гипофиза.

Некоторые пациенты имеют нормальную функцию гипофиза после субтотальной гипофизэктомии. Однако чем обширнее резекция, тем выше риск потери функции гипофиза. Практический подход к решению проблемы при неопределённой локализации заключается в создании договора между эндокринологом, пациентом и нейрохирургом до операции.

Среди опытных нейрохирургов, специализирующихся на гипофизе, процент излечения приближается к 70-80%, но поздние рецидивы снижают процент излечения до 60-70%.

Медикаментозная терапия - Несмотря на то что гиперкортизолизм при болезни Кушинга оптимально лечить хирургическим путём, часто требуется лечение препаратами, когда операция откладывается, противопоказана или неэффективна. Чаще всего используются ингибиторы ферментов надпочечников, но также применяются адренолитические средства, препараты, воздействующие на гипофиз, и антагонисты глюкокортикоидных рецепторов. Терапия, направленная на кортикотрофную опухоль, такая как каберголин или пасиреотид, может привести к нормализации уровня свободного кортизола в суточной моче у 20-40% пациентов, особенно, если у них лёгкая степень гиперкортизолизма. Антагонист глюкокортикоидов (а также прогестинов) мифепристон одобрен в США для лечения непереносимости глюкозы у пациентов с синдромом Кушинга, не претендующих на операцию [5].

Агрессивные кортикотрофные опухоли - треть опухолей гипофиза, в основном макроаденомы, являются местно-инвазивными, некоторые из них более агрессивны, а 0,1-0,2 % являются карциномами, метастазирующими в

центральную нервную систему или системно. Эти агрессивные опухоли устойчивы к лечению и приводят к смерти, обычно, в течение нескольких месяцев, а иногда и через несколько лет [6]. Химиотерапия может обеспечить временную ремиссию у малого количества пациентов. В обзоре 20 пациентов с агрессивными опухолями, рефрактерными к традиционному лечению, алкилирующий препарат темозоломид привёл к частичному ответу примерно у двух третей пациентов [7]. Использование иммуногистохимической демонстрации низкой экспрессии фермента ДНК-репарации Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), как оказалось, может прогнозировать реакцию на препарат. Несмотря на предварительный характер, эти данные предлагают новый подход к лечению пациентов с агрессивными или метастатическими опухолями.

Облучение гипофиза - Для пациентов, у которых рецидив является важной проблемой и у которых опухоль не обнаружена или не излечена трансфеноидальной резекцией, облучение гипофиза является одним из следующих вариантов лечения; оно также может рассматриваться в качестве первичной терапии для детей в возрасте до 18 лет. Обычный мегавольтный линейный ускоритель после трансфеноидальной операции корректирует гиперкортизолизм у 85% взрослых при использовании после дебулькинговой операции и у 85% детей при использовании в качестве монотерапии [4,8,9]. Максимальный эффект обычно достигается в течение 6-12 месяцев, но может потребоваться 2-3 года, и в течение этого периода гиперкортизолизм следует контролировать с помощью одного или нескольких ингибиторов ферментов надпочечников. Облучение гипофиза также может снизить частоту возникновения синдрома Нельсона у пациентов, кому облучение не помогло, и для которых становится необходимой адреналэктомия, но это не было проверено в проспективном рандомизированном исследовании. Стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) - это проведение однократной высокодозовой лучевой терапии с использованием высокоточной системы

локализации для воздействия на небольшую мишень. СРХ удобнее (одна процедура), чем фракционированная лучевая терапия (множество процедур). Она также может обеспечить более быстрый биохимический контроль избытка кортизола, чем обычное облучение, но это не совсем точно установлено.

Однако аденомы, расположенные слишком близко (3-5 мм) к чувствительным к радиации тканям, таким как зрительный бугорок или другие части зрительного тракта, безопаснее лечить с помощью фракционной лучевой терапии, поскольку большая разовая доза радиации на эти ткани может привести к слепоте. Кроме того, крупные аденомы следует лечить с помощью обычной лучевой терапии.

В ретроспективном исследовании 278 пациентов, перенёвших СРХ по поводу болезни Кушинга, со средним сроком наблюдения 5,6 года, кумулятивный контроль гиперкортизолизма к 10 годам составил 80 % (среднее время нормализации 14,5 месяца) [10]. Однако у 18 % пациентов после нормализации уровня кортизола наблюдался рецидив. Данное исследование позволяет предположить, что у одинакового процента пациентов, подвергшихся СРХ или традиционной радиотерапии, в конечном итоге нормализуется кортизол, но при СРХ излечение может наступить быстрее.

Адреналэктомия - двусторонняя тотальная адреналэктомия с пожизненной ежедневной заместительной терапией глюкокортикоидами и минералокортикоидами является окончательным методом лечения и может быть предпочтительна для некоторых пациентов вместо лучевой терапии. В одной из серий лапароскопическая адреналэктомия была успешной у 42 пациентов с болезнью Кушинга, которые не были вылечены предыдущими операциями на гипофизе, радиотерапией и/или медикаментозной терапией [11].



## Эктопические АКТГ и КРГ синдромы

Оптимальной терапией АКТГ-эктопированного синдрома является хирургическое иссечение опухоли, что позволяет удалить источник АКТГ и вылечить метаболическое нарушение. В нескольких сообщениях ремиссия наступила после удаления 28 из 34, 10 из 12 и 10 из 26 карциноидных опухолей лёгких и 8 из 9 локализованных нейроэндокринных или других карциноидных опухолей [12-14]. Метастатические опухоли не поддаются хирургическому иссечению. У пациентов с метастазами, ограниченными печенью, после резекции первичной опухоли криоабляция метастазов или трансплантация печени могут привести к излечению [15]. В исследовании 103 пациентов с нейроэндокринными карциномами, метастазирующими в печень, 60 % пациентов были живы через 2 года после трансплантации печени, а 47 %, половина из которых не болели, были живы спустя 5 лет [16].

Пациенты моложе 50 лет, с первичными опухолями лёгких или кишечника и получавшие до трансплантации лечение соматостатином, имели наилучший прогноз. В зависимости от типа опухоли могут быть полезны химиотерапия и/или лучевая терапия.

У пациентов с нерезектабельными опухолями гиперкортизолизм можно контролировать с помощью ингибиторов ферментов надпочечников, таких как кетоконазол, метирапон и этомидат.

Терапия ингибитором ферментов надпочечников может быть продолжена в течение длительного периода времени у пациентов, у которых не удаётся выявить опухоль. Такие пациенты должны периодически проходить повторное обследование с использованием <sup>111</sup>In-пентетротида, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение нескольких лет, если это необходимо, пока опухоль не будет обнаружена и вылечена [13,14].

Некоторые пациенты имеют индолентные опухоли и большую продолжительность жизни, но не могут быть вылечены хирургическим путём.



Этих пациентов можно лечить митотаном, чтобы добиться медицинской адреналэктомии.

В качестве альтернативы митотану может быть использована двусторонняя хирургическая адреналэктомия или длительное лечение ингибиторами стероидогенеза. У пациентов, у которых гиперкортизолизм контролируется любыми средствами, иногда может развиваться рецидивирующая гиперплазия тимуса. Распознавание этого состояния важно, поскольку рентгенологически его можно спутать с рецидивом опухоли или метастазами в переднем средостении.

Другие возможные варианты лечения, которые были опробованы, включают мифепристон и октреотид:

- Антагонист глюкокортикоидов (а также прогестинов) мифепристон используется для контроля гипергликемии, обусловленной гиперкортизолизмом, у взрослых с эндогенным синдромом Кушинга и диабетом 2 типа или непереносимостью глюкозы, которым не удалось провести операцию.

- Октреотид, аналог соматостатина длительного действия, быстро снижает эктопическую секрецию АКТГ некоторыми негипофизарными опухолями, но обычно не уменьшает размер опухоли [18,19]. Поглощение <sup>111</sup>In-пентреотида опухолью также предсказывает положительный ответ на препарат [20]. Препарат может вводиться в виде двухдневных или ежемесячных инъекций и является дорогостоящим [21]. Поэтому он имеет ограниченное значение для лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом.

Эктопическая секреция кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) - очень редкое заболевание, доказанное лишь в небольшом количестве случаев, в основном при достаточно хорошо дифференцированных карциноидных опухолях лёгких [22]. Лечение и прогноз этого состояния такие же, как и при эктопической секреции АКТГ. Синдром Кушинга легко поддаётся контролю,

но окончательный прогноз зависит от злокачественности опухоли и возможности её полной резекции.

### **Первичные заболевания надпочечников**

Несколько различных заболеваний надпочечников могут вызывать синдром Кушинга; подход к таким пациентам обычно направлен на удаление надпочечника (надпочечников). Опухоли надпочечников следует удалять с помощью односторонней адреналэктомии, в то время как двусторонняя адреналэктомия необходима для двусторонней микронодулярной и большинства пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников. Лечение карциномы надпочечников рассматривается отдельно.

Аденомы надпочечников - некоторые функциональные аденомы гиперсекретируют кортизол и вызывают синдром Кушинга. Приблизительно 10 процентов случаев открытого синдрома Кушинга обусловлены аденомами надпочечников.

Односторонняя адреналэктомия - аденомы всегда излечиваются с помощью односторонней адреналэктомии.

Благодаря снижению послеоперационной заболеваемости, продолжительности пребывания в стационаре и расходов по сравнению с открытой лапаротомией, лапароскопическая адреналэктомия, выполняемая опытным эндокринным хирургом, является предпочтительным методом лечения аденом надпочечников. Лапароскопический подход, который может выполняться как через передний, так и через задний проход, стал стандартным (по крайней мере, для пациентов с аденомами менее 6 см в диаметре). Время пребывания в больнице при таком подходе короче (обычно от одного до пяти дней), а осложнений меньше по сравнению с открытой операцией.

Синдром Кушинга создаёт гиперкоагуляционное состояние из-за активизации коагуляционного каскада и нарушения фибринолиза, и у пациентов более чем в 10 раз повышается риск развития венозной тромбоэмболии, особенно если они подвергаются хирургическому

вмешательству. Поэтому мы рекомендуем проводить тромбопрофилактику у пациентов с синдромом Кушинга, подвергающихся хирургическим вмешательствам [4]. У пациентов с субклиническим синдромом Кушинга, у которых часто встречаются инциденталомы надпочечников, хирургическое вмешательство может иметь сердечно-сосудистые и метаболические преимущества.

Исход - Практически у всех пациентов с адренокортикальными аденомами лечение сводится к хирургическому вмешательству. [26-28]. После операции необходима глюкокортикоидная терапия, поскольку избыточная секреция кортизола подавляет кортикотропин-рилизинг гормон (CRH) и кортикотропин (АСТН). У пациентов с синдромом Кушинга, обусловленным аденомами надпочечников, восстановление нормальной секреции АКТГ из кортикотрофов гипофиза после длительного ингибирования может быть отложено. В контралатеральном надпочечнике происходит вторичная атрофия неопухолевых клеток *zona fasciculata* и *reticularis* надпочечника. В результате пациенту часто требуется заместительная терапия глюкокортикоидами в течение нескольких месяцев - года, а иногда и дольше после резекции опухоли. Принципы заместительной глюкокортикоидной терапии схожи с теми, которые применяются у пациентов с болезнью Кушинга, излеченных путём резекции аденомы гипофиза.

Как правило, пациентам интраоперационно назначают более высокую, чем обычно, дозу глюкокортикоидов и после операции, чтобы избежать симптомов и признаков острой стероидной абстиненции. Доза 150-200 мг гидрокортизона (или эквивалент дексаметазона, если не проводилась двусторонняя адреналэктомия) может вводиться путём постоянной инфузии или в разделённых дозах внутривенно в течение первых 24 часов после индукции анестезии. В течение нескольких дней следует быстрое снижение дозы, пока гидрокортизон нельзя будет использовать *per os*. Снижение дозы может быть достигнуто путём уменьшения каждой последующей суточной

дозы до 50 процентов от дозы предыдущего дня. Пациент с субклиническим синдромом Кушинга с частичным подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также должен лечиться периперационными глюкокортикоидами из-за риска развития надпочечниковой недостаточности; восстановление обычно происходит быстрее, чем у пациентов с тяжелым синдромом Кушинга.

Существует две формы АКТГ-независимой двусторонней гиперплазии надпочечников: первичная пигментная узелковая адренкортикальная болезнь (PPNAD, также называемая микронодулярной гиперплазией надпочечников) и двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников (ДМГН).

Хирургическая двусторонняя адреналэктомия одинаково эффективна при PPNAD; субтотальная или односторонняя адреналэктомия не должна проводиться, поскольку возможны рецидивы. Двусторонняя адреналэктомия также показана большинству пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников. Двусторонняя адреналэктомия в настоящее время обычно выполняется с помощью лапароскопии и вызывает постоянную надпочечниковую недостаточность, но не синдром Нельсона. В отдельных случаях с макронодулярной гиперплазией надпочечников и aberrantными гормональными рецепторами фармакологическая блокада aberrantных рецепторов может привести к долгосрочной нормализации секреции кортизола.

Хотя медикаментозное лечение не позволяет вылечить АКТГ-независимую микронодулярную или макронодулярную гиперплазию надпочечников, ингибиторы ферментов надпочечников (метирапон или кетоконазол) могут быть назначены для снижения секреции кортизола в попытке улучшить физическое состояние пациента перед операцией. Как и в случае с адренкортикальными опухолями, секреция АКТГ не увеличится и не отменит фармакологическую блокаду.

## Течение после эффективной терапии

Устранение симптомов и осложнений - симптомы и признаки синдрома Кушинга постепенно исчезают в течение 2-12 месяцев. Избыточный вес, гипертония и непереносимость глюкозы регрессируют, но не исчезают. Остеопороз при синдроме Кушинга начинает исчезать примерно через 6 месяцев после купирования гиперкортизолемии, быстро улучшается в течение последующих 2 лет, а затем постепенно, но может не нормализоваться [29-31]. Пациентам с выраженным остеопорозом рекомендуется пероральная терапия бисфосфонатами; также могут быть полезны добавки кальция, витамина D и замена кортикостероидов.

У взрослых психиатрические симптомы улучшаются, но потребность в психопатологии может сохраняться, а в одном из исследований было выявлено увеличение частоты суицидальных мыслей и паники [33]. Когнитивные нарушения сохраняются, несмотря на улучшение, но не нормализацию видимого объёма [34,35]. В одном из исследований, включавшем 11 детей, было выявлено снижение коэффициента интеллекта (IQ) и когнитивных показателей через год после операции, при отсутствии психопатологии, несмотря на обратное развитие церебральной атрофии [36].

У детей после лечения увеличивается плотность костной ткани и скорость роста, хотя ни один из этих показателей не возвращается к норме [37].

Качество жизни - синдром Кушинга также ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем, что частично, но не полностью устраняется после трансфеноидальной операции. Это было продемонстрировано в исследовании 23 пациентов с болезнью Кушинга, которые заполнили опросник SF (short form) 36 (оценивающий HRQL) до и после трансфеноидальной операции, а также в группе из 343 пациентов с болезнью Кушинга, которые находились в ремиссии до 25 лет после операции (в основном гипофизарной, но у некоторых были надпочечники или эктопический Кушинг) [38]. Активная болезнь Кушинга ассоциировалась с

низкими физическими и психическими суммарными баллами по опроснику HRQL; после трансфеноидальной операции все параметры HRQL улучшились, но не нормализовались у этих пациентов.

Аналогичные результаты были получены в мета-анализе 47 исследований с участием 2643 пациентов, получавших лечение по поводу синдрома Кушинга [39]. Большинство пациентов страдали болезнью Кушинга, но были включены и пациенты с эктопической секрецией АКТГ и надпочечниковым синдромом Кушинга. При сравнении со здоровой контрольной группой (n = 2335) все показатели качества жизни улучшились, но не нормализовались. После лечения нормализовалась одна область когнитивного функционирования (интеллект), в то время как внимание и исполнительное функционирование не улучшились. Аналогичные результаты были получены при анализе подгрупп пациентов с болезнью Кушинга. Необходимы дополнительные стратегии для улучшения исходов для пациентов с сохраняющимся ухудшением качества жизни и/или когнитивных функций после лечения.

Врачи обычно недооценивают время, необходимое пациентам для восстановления после операции [40]. Кроме того, они считают, что работа и физические упражнения являются наиболее важными механизмами преодоления проблем во время восстановления. В отличие от этого, большинство пациентов считают наиболее важными мероприятиями для восстановления проведение времени с семьёй и отдых.

### **Прогноз**

Отсутствие лечения при синдроме Кушинга часто приводит к летальному исходу, причём большинство смертей обусловлено сердечно-сосудистыми, тромбоэмболическими или гипертоническими осложнениями, а также бактериальными или грибковыми инфекциями. Много лет назад смертность через пять лет после появления симптомов составляла 50 % [41], но сейчас прогноз намного лучше. Ни один пациент с синдромом Кушинга,

вызванным любой причиной, не должен умирать от стойкого гиперкортизолизма, поскольку выработку кортизола всегда можно контролировать с помощью ингибиторов ферментов надпочечников, митотана или адреналэктомии. Болезнь Кушинга практически всегда излечима, хотя в редких случаях пациенты могут умереть от периоперационных или других осложнений [42].

Пациенты с эктопической секрецией кортикотропина (АКТГ) или адренокортикальной карциномой могут иметь плохой прогноз, связанный с основной опухолью. Прогноз определяется характером опухоли и выраженностью гиперкортизолизма. Большинство пациентов с открытыми метастазами на момент обращения умирают от рака в течение одного года, хотя пациенты с индолентными опухолями могут прожить много лет. Особенно плохой прогноз имеют пациенты с мелкоклеточным раком легкого, медуллярным раком щитовидной железы и гастриномой [13,14]. Независимо от прогноза, ни один пациент не должен страдать от последствий стойкого гиперкортизолизма, поскольку его можно легко контролировать. Пациенты с тяжелым синдромом Кушинга могут умереть от оппортунистических инфекций до окончания диагностических исследований [43-45]. Повышенная свёртываемость крови также ассоциируется с тромбозом глубоких вен, отёком лёгких и инфарктом миокарда.

### **Резюме и рекомендации**

- Цель лечения - Целью лечения всех пациентов с синдромом Кушинга является достижение нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции и последующее устранение признаков/симптомов и сопутствующих заболеваний.

- Хирургия - Оптимальное лечение включает в себя полное хирургическое удаление кортикотропин-секретирующей гипофизарной или эктопической опухоли или кортизол-секретирующей опухоли (опухолей) надпочечников.



- Медикаментозная терапия - У пациентов с болезнью Кушинга, которых не удалось вылечить с помощью операции на гипофизе, медикаментозная терапия, направленная на кортикотрофную опухоль, например каберголин или пасиреотид, может привести к нормализации свободного кортизола в суточной моче у 20-40 % из них, особенно если у них наблюдается лёгкая степень гиперкортизолизма. Метастатические или эктопические АКТГ-секретирующие опухоли могут ответить на лечение аналогами соматостатина, ингибиторами ферментов надпочечников или митотаном.

- Облучение гипофиза - облучение гипофиза является ещё одним методом второй линии лечения стойкой или рецидивирующей болезни Кушинга. Ингибиторы ферментов надпочечников должны использоваться для контроля гиперкортизолизма до тех пор, пока РТ не станет эффективной. Обычная РТ корректирует гиперкортизолизм у 85% взрослых, если она применяется после операции по удалению опухоли.

- Двусторонняя адреналэктомия - Двусторонняя адреналэктомия является окончательным методом лечения АКТГ-секретирующих гипофизарных или эктопических опухолей.

- Разрешение признаков и симптомов - симптомы и признаки синдрома Кушинга постепенно проходят в течение 2-12 месяцев после эффективного лечения.

- Несмотря на ремиссию гиперкортизолизма, качество жизни пациентов может быть снижено в течение многих лет. Однако прогноз у пациентов с доброкачественным течением заболевания после лечения положительный, а у пациентов со злокачественными опухолями изменчив и зависит от способности контролировать гиперкортизолизм и лечить опухоль.

### **Использованные источники:**

1. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995; 332:791.
2. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med 1971; 285:243.
3. Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2019; 48:717.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:2807.
5. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2039.
6. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Plowman PN, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors. J Clin Resolution of signs and symptoms – The physical symptoms and signs of Cushing syndrome resolve gradually over a period of 2 to 12 months after effective cure of Cushing syndrome. Hypertension, osteoporosis and glucose intolerance improve but may not disappear. (See 'Course after effective therapy' above.) ● Patients may have impaired quality of life for many years despite remission of hypercortisolism. However, the long-term prognosis of cured patients who had benign disease is excellent. The prognosis of patients with malignancy is variable and relates to the ability to control hypercortisolism and treat the cancer. (See 'Prognosis' above and 'Ectopic ACTH and CRH syndromes' above.) Endocrinol Metab 1998; 83:4233.
7. Annamalai AK, Dean AF, Kandasamy N, et al. Temozolomide responsiveness in aggressive corticotroph tumours: a case report and review of the literature. Pituitary 2012; 15:276.

8. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:172.
9. Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med* 1977; 297:957.
10. Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:4284.
11. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:513.
12. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25:934.
13. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955.
14. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:371.
15. Miller CA, Ellison EC. Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:863.
16. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66:1307.
17. Tabarin A, Catargi B, Chanson P, et al. Pseudo-tumours of the thymus after correction of hypercortisolism in patients with ectopic ACTH syndrome: a report of five cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:207.
18. von Werder K, Muller OA, Stalla GK. Somatostatin analogs in ectopic corticotropin production. *Metabolism* 1996; 45:129.

19. Bertagna X, Favrod-Coune C, Escourolle H, et al. Suppression of ectopic adrenocorticotropin secretion by the long-acting somatostatin analog octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:988.

20. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:716.

21. Oberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47 Suppl 2:40.

22. Ur E, Grossman A. Corticotropin-releasing hormone in health and disease: an update. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 127:193.

23. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2743.

24. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:55.

25. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery* 2012; 152:991.

26. Duh QY, Siperstein AE, Clark OH, et al. Laparoscopic adrenalectomy. Comparison of the lateral and posterior approaches. *Arch Surg* 1996; 131:870.

27. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71:855.

27. Välimäki M, Pelkonen R, Porkka L, et al. Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20:229.

28. Lufkin EG, Wahner HW, Bergstralh EJ. Reversibility of steroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1988; 85:887.

29. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2859.
30. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:302.
31. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5681.
32. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:912.
33. Bourdeau I, Bard C, Noël B, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1949.
34. Forget H, Lacroix A, Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27:367.
35. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2531.
36. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, et al. Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3196.
37. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, et al. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:447.

38. Broersen LHA, Andela CD, Dekkers OM, et al. Improvement but No Normalization of Quality of Life and Cognitive Functioning After Treatment of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:5325.

39. Acree R, Miller CM, Abel BS, et al. Patient and Provider Perspectives on Postsurgical Recovery of Cushing Syndrome. *J Endocr Soc* 2021; 5:bvab109. 41. PLOTZ CM, KNOWLTON AI, RAGAN C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597.

40. Jäger F, Heintz A, Junginger T. Synchronous bilateral endoscopic adrenalectomy: experiences after 18 operations. *Surg Endosc* 2004; 18:314.

41. Anthony LB, Greco FA. Pneumocystis carinii pneumonia: a complication of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94:488.

42. Graham BS, Tucker WS Jr. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:334.

43. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:42.