

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО И АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМА

Тишковский С. В. (*tishkovsky@rambler.ru*), Никонова Л. В. (*lola.nikonova.58@mail.ru*), Давыдчик Э. В. (*davydchike@mail.ru*), Гулинская О. В. (*gulinskaya@gmail.com*), Дорошкевич И. П. (*inchi@tut.by*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Несмотря на значительное совершенствование существующих методов исследования, актуальность изучения дифференциальной диагностики разных форм эндогенного гиперкортизолизма обусловлена трудностью топической диагностики нейроэндокринных опухолей разной локализации, продуцирующих АКТГ или глюкокортикоиды. Это в свою очередь определяет дальнейшую тактику лечения.

Только тщательный поиск первичного очага опухоли, продуцирующей глюкокортикоиды или АКТГ, позволяет четко определить метод лечения и в последующем существенно снизить морбидность и смертность пациентов с гиперкортизолизмом.

Ключевые слова: синдром Кушинга, гиперкортицизм, гиперкортизолизм, диагностика, лечение.

После установления диагноза эндогенного гиперкортизолизма (ГК) проводится поиск причины заболевания. На начальном этапе оправдано исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), так как это дает возможность дифференцировать АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм [1]. При подавлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл в утренние часы (с большей точностью менее 5 пг/мл) устанавливается АКТГ-независимый эндогенный ГК, что является показанием для проведения компьютерной томографии (КТ) надпочечников. Уровень доказательности II В [2]. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента устанавливается АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм (рис. 1).

По данным разных авторов, уровни АКТГ при надпочечниковой форме синдрома Кушинга (СК) снижены (<10 пг/мл), при болезни Иценко-Кушинга (БИК) – повышены (>20 пг/мл), при АКТГ-эктопическом синдроме значительно повышены (более чем в 2,5-3 раза, АКТГ может достигать 100-200 пг/мл и более).

Следует помнить, что почти у 10% пациентов с БИК уровень АКТГ менее 10 пг/мл [3,4]. В других работах также приводятся данные об отсутствии снижения уровня АКТГ при надпочечниковой форме гиперкортицизма [5, 6, 7]. Уровень АКТГ в плазме крови при БИК чаще ниже, чем при эктопическом АКТГ синдроме, но у 1/3 пациентов данная закономерность отсутствует, что не позволяет проводить точную дифференциальную диагностику. При получении неод-

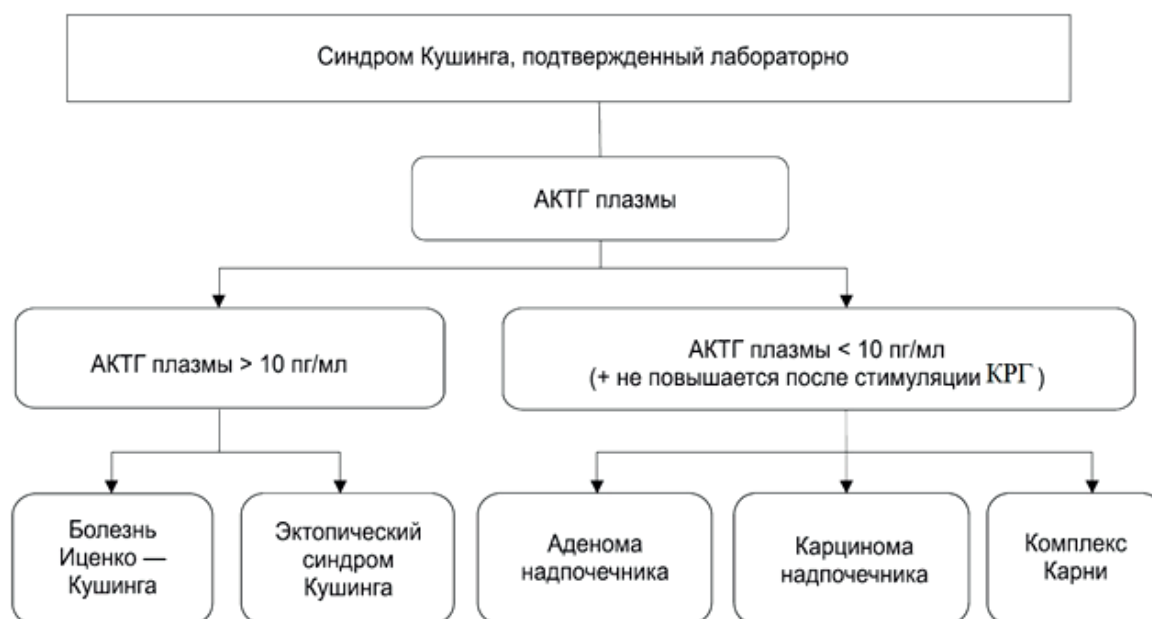


Рисунок 1. – Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого эндогенного гиперкортицизма

нозначных результатов (АКТГ 10-20 пг/мл) рекомендуется провести повторное исследование концентрации АКТГ либо выполнить стимуляционный тест с кортиколиберином (КРГ).

После уточнения наличия АКТГ-зависимого синдрома Кушинга выполняется дифференцировка БИК и АКТГ-эктопического СК (рис. 2).

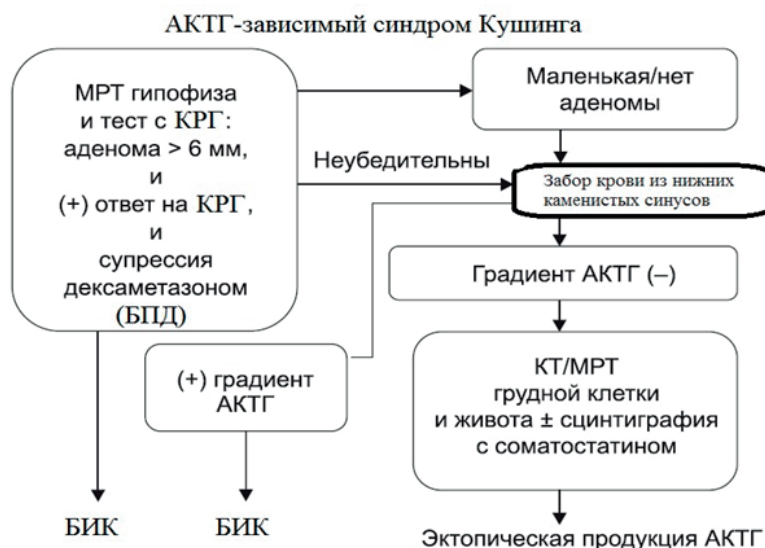


Рисунок 2. – Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопического СК

При лабораторном подтверждении эндогенного ГК и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления.

При наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз БИК.

При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм показаны проведение большой дексаметазоновой пробы (БПД), стимуляционной пробы с кортиколиберином, а также другие исследования для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма [2].

Большая дексаметазоновая проба

Возможно проведение как классической большой пробы Лиддла (прием 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение двух суток) с исследованием исходной концентрации свободного кортизола в суточной моче, затем после приема дексаметазона, так и ночной БПД (кортизол крови исходно определяют в 8.00, затем – прием 8 мг дексаметазона – в 23.00, повторное определение кортизола крови в 8.00 утра следующего дня). По данным двух многоцентровых исследований [4, 8], чувствительность и специфичность того или иного варианта пробы оказались сопоставимыми и составили, соответственно,

81-86% и 67-69%, при использовании стандартного критерия – подавление концентрации свободного кортизола в суточной моче, либо кортизола крови более чем на 50%. Полученные данные подтверждаются и результатами исследований, выполненных в отдельных центрах [4, 8, 9]. Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность данной пробы, ее использование широко распространено в связи с экономическою доступностью дексаметазона и относительной надежностью.

Проба со стимуляцией кортиколиберином и определение АКТГ

Проба применяется для дифференциальной диагностики ГК наряду с БПД в условиях специализированного стационара. Если на фоне эндогенного ГК у пациента обнаруживается базальный уровень АКТГ более 5-10 пг/мл, то следует диагностировать гипофизарный или эктопический СК. При эктопическом СК, обусловленном овсяноклеточным раком легкого, уровень АКТГ крови чаще более высокий, чем при БИК (более чем в 2,5 раза – 100-200 пг/мл), в то время как при карциноиде бронхов он в норме или слегка повышен. Если же при ГК уровень АКТГ не определяется или менее 5 пг/мл, диагностируют надпочечниковый АКТГ-независимый СК, хотя в некоторых случаях при этом синдроме уровень АКТГ не снижен и даже повышен (карцинома надпочечника, продуцирующая АКТГ). При БИК базальный уровень АКТГ слегка или умеренно повышен в половине случаев (более 15-20 пг/мл), хотя у 10% АКТГ менее 10 пг/мл. У остальных пациентов с гипофизарным синдромом Кушинга эта закономерность отсутствует (сомнительный результат АКТГ крови составляет 10-20 пг/мл), что диктует проведение стимуляционных проб. Следует помнить, что некоторые аденомы гипофиза при БИК приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию КРГ, а 10% эктопических опухолей все же остаются чувствительными к стимулирующему влиянию КРГ.

Быстрое внутривенное введение КРГ (1 мкг/кг внутривенно, максимум 100 мкг, кровь на АКТГ забирают уже через 3 минуты, на кортизол – через 15 минут) при БИК повышает уровни АКТГ и кортизола на 90%.

Совпадение результатов положительной БПД и стимуляционного теста с КРГ с чувствительностью 98-100% и специфичностью 88-100% свидетельствует о БИК [10].

Данные функциональные пробы основаны на том, что при гипофизарном СК аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (снижение выработки АКТГ

в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция АКТГ в ответ на введение КРГ), в то время как АКТГ-эктопическая опухоль, так же как и опухоли надпочечников, продуцирующие глюкокортикоиды, не обладают такими свойствами. Точность данных тестов ограничена тем, что иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, особенно макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию КРГ. Кроме того, примерно в 10-30% случаев АКТГ-эктопические опухоли остаются чувствительными к подавляющему влиянию глюкокортикоидов и стимулируются КРГ [9].

Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопического СК считается двусторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменных синусов [11, 12].

Селективный забор крови из нижних каменных синусов считается наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма [9, 13]. Исследование проводят путем катетеризации правого и левого каменного синусов через бедренную артерию и измерения концентрации АКТГ в каждом из синусов и на периферии на 5, 0 минутах до и на 3, 5, 10-й минутах после введения КРГ в дозе 1 мкг/кг или 100 мкг внутривенно. У пациентов с БИК градиент концентрации АКТГ центр/периферия составляет >2, а при АКТГ-эктопическом синдроме <2. После стимуляции это отношение у пациентов с БИК возрастает >3, а при АКТГ-эктопическом синдроме не превышает 2. Вместо КРГ можно использовать десмопрессин [11, 14, 15].

Селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного ГК может проводиться в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям: отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ; размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной БПД и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл; в случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гисто-логического материала для иммуногистохимического исследования [2].

При подозрении на АКТГ-эктопический синдром [16] проводят поиск места локализации опухоли: КТ/МРТ легких, средостения, брюшной полости, УЗИ щитовидной железы, малого таза, простаты, яичек, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия; проведение скинтиграфии рецепторов к соматостатину с использованием октреотида-In111, позитронно-эмиссионная томография с 5-гидрокситриптофаном, 18-дезоксифторглюкозой. Дополнительную помощь может оказать измерение биологических маркеров нейроэндокринных опухолей, таких как 5-гидроксииндолуксусная кислота, хромогранин А, серотонин, соматолиберин, катехоламины, кальцитонин.

При установленном диагнозе эндогенного ГК для уточнения тяжести метаболических нарушений и поражения других органов и систем необходимо проведение клинического анализа крови (для гиперкортицизма характерны лейкоцитоз с относительной лимфопенией, эозинофилопенией; незначительный эритроцитоз), клинического анализа мочи, биохимического анализа крови (повышение содержания липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, триглицеридов), определение гликемии, по показаниям проведение перорального теста на толерантность к глюкозе, денситометрии, рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, ЭКГ, эхокардиографии, консультации кардиологом, гинекологом у женщин [17, 18, 19].

Лечение

I. Эндогенный гиперкортицизм

1. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.
 - Болезнь Иценко-Кушинга:
 - нейрохирургическая или лучевая аденомэктомия;
 - медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза;
 - симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).
 - АКТГ-эктопический синдром:
 - удаление опухоли, избыточно продуцирующей кортиколиберин и/или АКТГ;
 - в случае невозможности обнаружения или радикального удаления опухоли, являющейся причиной заболевания, показана одно- или двусторонняя адреналэктомия;
 - медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза;
 - симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).
2. АКТГ-независимый гиперкортицизм
 - Кортикостерома (доброкачественная, злокачественная):
 - адреналэктомия с опухолью;
 - симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма.
 - Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников:
 - медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза;
 - симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).
 - одно- или двусторонняя адреналэктомия.
 - Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карни):
 - одно- или двусторонняя адреналэктомия.

II. Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм

- Уменьшение дозы или прекращение приема глюкокортикоидов (если это возможно).
- Симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность проявлений гиперкортицизма.

III. Функциональный гиперкортицизм (псевдокушингоидные состояния)

– Лечение основного заболевания, приведшее к развитию симптомов гипер-кортицизма [20, 21].

Остановимся на некоторых видах лечения более подробно.

Хирургическое лечение

Первой линией лечения БИК является хирургический метод. Вторая линия лечения включает повторную операцию, лучевую терапию, медикаментозную терапию, а также двустороннюю адреналэктомию.

Метод выбора хирургического лечения БИК – трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Показания: микроаденома (диаметр менее 1 см), кровоизлияние в опухоль, опухоль, прорастающая в клиновидную пазуху или сопровождающаяся выделением ликвора из носа, макроаденома с умеренным супра- или параселлярным ростом.

Стойкая ремиссия БИК после трансфеноидальной аденомэктомии достигается примерно в 65-98% случаев [2, 18, 22, 23, 24].

Показания к субфронтальной аденомэктомии: значительное экстраселлярное распространение опухоли, супраселлярная опухоль с боковыми отростками, форма опухоли в виде гантели с сужением в области турецкого седла, невозможность проведения трансфеноидальной аденомэктомии.

Хирургическое лечение БИК может быть симптоматическим, направленным на быстрое подавление избыточной продукции глюкокортикоидов. Для этого выполняют одно- или двустороннюю адреналэктомию, чрескатетерную чрезвенную химическую деструкцию надпочечников, что в последующем приводит к возникновению синдрома Нельсона [18, 23].

Синдром Нельсона – состояние, возникающее как следствие неадекватной заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности или ее лабильного течения после двусторонней тотальной адреналэктомии при болезни БИК и характеризующееся появлением в дополнение к хронической надпочечниковой недостаточности и активному прогрессирующему росту АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек. Возникает в 5-10% случаев после данного оперативного вмешательства. Ключевой момент патогенеза – повышение продукции АКТГ вследствие нарушения механизмов обратной связи [10, 22, 24].

Лучевая терапия

Фракционная лучевая γ -терапия может быть традиционно рекомендована после субтотальной резекции макроаденомы гипофиза, при рецидивах опухолей, при сохранении гиперсекреции АКТГ после операции. Доза на курс – 40-45 Гр. Клинико-биохимическая ремиссия после лучевой терапии достигается у 42-83% взрослых пациентов. При торпидном течении заболевания, когда состояние пациента позволяет ждать

отсроченное наступление ремиссии, в качестве метода лечения может быть выбрана стереотаксическая радиохирургия узкоколлимированными фотонными пучками (Gamma-Knife), высокоэнергетическим излучением с применением медицинских линейных ускорителей (LINAC), кибернож (CyberKnife), протонотерапия [25, 26].

Протонотерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения БИК при отсутствии срочных показаний к аденомэктомии, в то же время протонное облучение гипофиза на первом этапе лечения тяжелой формы БИК не дает должного клинического эффекта. Клинико-биохимическая ремиссия достигается у 80% пациентов. При легкой и средней форме течения заболевания клиническая ремиссия наблюдается в 96% случаев. Поглощенная доза излучения должна быть не менее 70-80 Гр. При этом сроки наступления клинической и гормональной ремиссии варьируют в достаточно широких пределах (от 6 месяцев до 3 лет) и зависят от степени тяжести заболевания и возраста пациентов [9].

Преимущества стереотаксической радиохирургии перед традиционной лучевой терапией заключаются в следующем: реже развиваются вторичные (радиационно-индуцированные) опухоли мозга и нейрокогнитивные осложнения; безопаснее для зрительного тракта; может быть использована для воздействия на аденомы гипофиза, прорастающие в кавернозный синус; достигается более быстрый гормональный и клинический ответ.

При сроке наблюдения в 6-36 месяцев после использования γ -ножа при лечении БИК нормализация уровня АКТГ достигается у 58%, снижение – у 19% пациентов [10].

Комбинирование стереотаксической радиохирургии с другими видами лечения, в частности с односторонней адреналэктомией и/или химической деструкцией надпочечников, позволяет, как правило, достигать клинического улучшения и ремиссии заболевания за более короткий промежуток времени.

Лучевая деструкция опухоли начинает проявляться в среднем через 9 месяцев и продолжается после трех лет со времени облучения. В течение этого периода пациенты должны принимать ингибиторы стероидогенеза.

Эффективность метода предопределяется и низкой (2-4%) частотой рецидивов заболевания в постлучевой период. Частота гипопитуитаризма после традиционной лучевой терапии БИК составляет 13-56%, после стереотаксической радиохирургии – 8-66%, хотя есть и более узкие данные в 11-22% (после γ -ножа). Описаны случаи развития менингиом, нейроblastом и астроцитом спустя много лет после лучевой терапии. Редким осложнением лучевой терапии является нейропатия зрительного нерва. Имеют место единичные случаи темпоральной эпилепсии [2, 16, 18, 21].

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение БИК направлено на подавление избыточной продукции АКТГ,

глюкокортикоидов, блокаду действия гормонов на периферии [2, 10, 16, 18, 21, 23, 24]. Лекарственное лечение применяют (в том числе) в качестве предоперационной подготовки.

Терапия ингибиторами стероидогенеза:

- Кетоконазол, ингибитор 20,22-десмолазы, наиболее предпочтительный, имеет мало побочных эффектов. Стартовая доза – 400-600 мг (до 800 мг) в день

титруется до 1200-1600 мг. Применяют в качестве монотерапии примерно у 70% пациентов.

- Митотан (хлодитан), ингибитор 18-β-гидроксилазы и 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназы, применяется в дозе 0,5-1 г в день в течение 1-4 недель. Используется в виде монотерапии. В дозе 4 г в день сохраняется в жировой ткани на протяжении 22 месяцев. Приводит фактически к медикаментозной адреналэктомии.

- Метирапон, ингибитор 11-гидроксилазы, доза от 0,5-1 г в день до 6 г в день. Осложнения: гипертония, гипокалиемия, гирсутизм.

- Аминоглютетимид блокирует превращение холестерина в прегненолон, доза 1-2 г в сутки. Используется в комбинации с другими методами лечения.

- Этомидат (вводится внутривенно) может применяться, когда пациенты не могут принимать лекарства перорально.

Относительно новым препаратом, блокирующим действие кортизола, прогестиннов и андрогенов, является мифепристон, однако пока нет достаточной данных о его эффективности при БИК. Этот препарат связывается с рецепторами кортизола, андрогенов и прогестиннов, снижает клинические симптомы болезни и проявления сахарного диабета на протяжении не менее 6 месяцев лечения. Есть данные о его эффективном использовании при эктопической продукции АКТГ.

Медикаментозная терапия БИК включает возможное использование препаратов, воздей-

ствующих на продукцию АКТГ.

Каберголин в дозе 3,5 мг (1,5-6 мг) в неделю у 30-40% пациентов отдельных групп способствует наступлению ремиссии заболевания на протяжении 2-5 лет наблюдения.

Пасиреотид – аналог соматостатиновых рецепторов (sst2, sst5), позволяет достичь полной ремиссии у 29-36% и частичной – у 15% пациентов до 6 лет. Препарат используется у пациентов, которым не показана операция, когда она неэффективна или в случае отказа от нее. В сочетании с каберголином эффективность (ремиссия) повышается до 53%, а при тройной терапии (пасиреотид 250 мкг 3 раза в день, каберголин 0,5 мг 1 раз в неделю и кетоконазол 200 мг 3 раза в день) – до 88%.

Лечение АКТГ-эктопического СК заключается в удалении негипофизарной опухоли, продуцирующей АКТГ. Могут назначаться ингибиторы стероидогенеза, мифепристон и препараты, снижающие продукцию АКТГ (см выше).

При АКТГ-независимом СК показано хирургическое лечение [16]. При мультинодулярной гиперплазии надпочечников может быть необходима билатеральная адреналэктомия с последующей пожизненной заместительной гормональной терапией.

Выраженность гиперкортицизма и прогрессирование патологии определяют необходимость симптоматической терапии – гипотензивных препаратов, спиронолактона, препаратов калия, гипогликемизирующих и противоостеопоротических средств [27].

Выводы

Только упорный поиск первичного очага опухоли, продуцирующей глюкокортикоиды или АКТГ, позволяет четко определить метод лечения и в последующем существенно снизить морбидность и смертность пациентов с гиперкортицизмом.

Литература

1. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма / Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 35-41.
2. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 2. – С. 55-79.
3. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome / J. M. Kirk [et al.] // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134, № 6. – P. 789-792.
4. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian Multicenter study / C. Invitti [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 440-448. – doi: 10.1210/jcem.84.2.5465.
5. Inappropriate ACTH concentrations in two patients with functioning adrenocortical carcinoma / A. Law [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1988. – Vol. 29. – P. 53-62.
6. Klose, M. Single determination of plasma ACTH using an immunoradiometric assay with high detectability differentiates between ACTH-dependent and independent Cushing's syndrome / M. Klose, A. Kofoed-Enevoldsen,

L. Ostergaard Kristensen // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 33-38.

7. Slyper, A. H. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease / A. H. Slyper, J. W. Findling // J. Ped. Endocrinol. – 1994. – Vol. 7, № 1. – P. 61-63.

8. Aron, D. C. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome / D. C. Aron, H. Raff, J. W. Findling // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 6. – P. 1780-1785. – doi: 10.1210/jcem.82.6.3991.

9. Morris, D. G. Cushing's syndrome / D. G. Morris, A. B. Grossman, L. K. Nieman // Endocrinology. – 2006. – № 1. – P. 429-453.

10. Кирилук, М. Л. Диагностика и лечение гипофизарного синдрома Кушинга / М. Л. Кирилук // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 182-193.

11. Oldfield, E. H. Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling / E. H. Oldfield,

M. E. Girton, J. L. Doppman // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985. – Vol. 61, № 4. – P. 644-647. – doi: 10.1210/jcem-61-4-644.

12. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up / A. M. Isidori [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 2. – P. 371-377. – doi: 10.1210/jc.2005-1542.

13. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма / И. И. Дедов [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 35-40.

14. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение) / И. И. Дедов [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 11-16.

15. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling / E. H. Oldfield [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1985. – Vol. 312, № 2. – P. 100-103.

16. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е. А. Трошина [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 53-63.

17. Марова, Е. И. Болезнь Иценко-Кушинга : методическое пособие для врачей / Е. И. Марова, С. Д. Арапова, Л. В. Бельченко. – Москва, 2000. – 45 с.

18. Мохорт, Т. В. Клиническая эндокринология : учебник / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. – Минск : Вышэйшая школа, 2015. – 419 с.

19. Cavagnini, F. Adrenal Causes of Hypercortisolism / F. Cavagnini, F. Pecori Giraldi // *Endocrinology.* – 2006. – № 2. – P. 2353-2378.

20. Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга. Клинический случай / Е. В. Цветкова [и др.] // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова.* – 2013. – № 3. – С. 85-91.

21. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с.

22. Манушарова, Р. А. Диагностика и лечение болезни Иценко-Кушинга / Р. А. Манушарова, Д. И. Черкезов // *Медицинский совет.* – 2010. – № 1-2. – С. 82-86.

23. Панькив, В. И. Болезнь Иценко-Кушинга. Диагностика, клиника, лечение / В. И. Панькив // *Международный эндокринологический журнал.* – 2011. – № 5 (37). – С. 159-165.

24. Союстова, Е. Л. Болезнь Иценко-Кушинга. Случай из практики / Е. Л. Союстова, О. Ю. Поварова, Е. Э. Казанцева // *Клиническая практика.* – 2012. – № 1. – С. 53-58.

25. Mahmoud-Ahmed, A. S. Radiation therapy for Cushing's disease: a review / A. S. Mahmoud-Ahmed, J. H. Suh // *Pituitary.* – 2002. – Vol. 5, № 3. – P. 175-180.

26. Pituitary radiotherapy for Cushing's disease / M. Losa [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 107-110. – doi: 10.1159/000314299.

27. Мельниченко, Г. А. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний : методическое пособие для врачей / Г. А. Мельниченко. – Москва, 2003. – 56 с.

References

1. Belaja ZhE, Rozhinskaja LIa, Melnichenko GA, Dedov II. Sovremennyj vzgljad na skrining i diagnostiku jendogenного giperkorticizma [Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2012;58(4):35-41. (Russian).

2. Melnichenko GA, Dedov II, Belaja ZhE, Rozhinskaja LJ, Vagapova GR, Volkova NI, Grigorev AJu, Grineva EN, Marova EI, Mkrumjan AM, Trunin JuJu, Cherebillo VJu. Bolezni Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, differencialnaja diagnostika, metody lechenija [Cushing's Disease: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2015;2:55-79. (Russian).

3. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J. Pediatr.* 1999;134(6):789-792.

4. Invitti C, Giraldi FP, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian Multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:440-448.

5. Law A, Hague WM, Daly JG, Honour JW, Taylor N, Jeffcoate SL, Himsforth RL, Joplin GF. Inappropriate ACTH concentrations in two patients with functioning adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol.* 1988;29:53-62.

6. Klose M, Kofoed-Enevoldsen A, Ostergaard Kristensen L. Single determination of plasma ACTH using an immunoradiometric assay with high detectability differentiates between ACTH-dependent and independent Cushing's syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2002;62(4):33-38.

7. Slyper AH, Finding JW. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J. Ped. Endocrinol.* 1994;7(1):61-63.

8. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(6):1780-1785. doi: 10.1210/jcem.82.6.3991.

9. Morris DG, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Endocrinology.* 2006;1:429-453.

10. Kiriljuk ML. Diagnostika i lechenie gipofizarnogo sindroma Kushinga [Diagnosis and treatment of hypophysal Cushing's Syndrome]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International endocrinology journal]. 2014;62(6):182-193. (Russian).

11. Oldfield EH, Girton ME, Doppman JL. Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:644-647. doi: 10.1210/jcem-61-4-644.

12. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(2):371-377. doi: 10.1210/jc.2005-1542.

13. Dedov II, Belaja ZhE, Sitkin II, Marova EI, Przhijalkovskaja EG, Remizov OV, Rozhinskaja LJ. Znachenie metoda selektivnogo zabora krvi iz nizhnih kamenistyh sinusov v differencialnoj diagnostike AKTG-zavisimogo giperkorticizma [Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009;55(6):35-40. (Russian).

14. Dedov II, Sitkin II, Belaja ZhE, Marova EI, Przhijalkovskaja EG, Remizov OV, Rozhinskaja LJ. Pervyj opyt ispolzovanija selektivnogo zabora krvi iz nizhnih kamenistyh sinusov v Rossii (klinicheskoe nabljudenie) [The first experience with selective blood collection from the inferior petro-

sal sinuses in Russia (case reports)]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009;55(6):11-16. (Russian).

15. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(2):100-103.

16. Troshina EA, Belcevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnostika, diferencialnaja diagnostika i lechenie jendogenogo giperkorticizma [Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercorticism]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2010;56(2):53-63. (Russian).

17. Marova EI, Arapova SD, Belchenko LV. Bolezn Icenko-Kushinga [Cushing's disease]. Moscow; 2000. 45 p. (Russian).

18. Mohort TV, Zabarovskaja ZV, Shepelkevich AP. Klinicheskaja jendokrinologija [Clinical endocrinology]. Minsk; 2015. 419 p. (Russian).

19. Cavagnini F, Pecori Giraldi F. Adrenal Causes of Hypercortisolism. *Endocrinology*. 2006;2:2353-2378.

20. Cvetkova EV, Dalmatova AB, Druk IV, Grineva EN. Jektopicheskiy AKTG-zavisimyj sindrom Kushinga. Klinicheskij sluchaj [Ectopic ACTH Cushing's syndrome case report]. *Bjulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova Transljacionnaja medicina*

[Translation medicine]. 2013;3:85-91. (Russian).

21. Dedov II, Melnichenko GA. Jendokrinologija [Endocrinology]. Moscow; 2016. 752 p. (Russian).

22. Manusharova RA, Cherkezov DI. Diagnostika i lechenie bolezni Icenko-Kushinga [Diagnosis and treatment of Cushing's disease]. *Medicinskij sovet* [Medical advice]. 2010;1-2:82-86. (Russian).

23. Pankiv VI. Bolezn Icenko-Kushinga. Diagnostika, klinika, lechenie [Cushing's Disease: diagnosis, clinic, treatment methods]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International endocrinology journal]. 2011;37(5):159-165. (Russian).

24. Sojustova EL, Povarova OJu, Kazanceva EJe. Bolezn Icenko-Kushinga. Sluchaj iz praktiki [Cushing's disease. The case history]. *Klinicheskaja praktika* [Clinical practice]. 2012;1:53-58. (Russian).

25. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary*. 2002;5(3):175-180.

26. Losa M, Picozzi P, Redaelli MG, Laurenzi A, Mortini P. Pituitary radiotherapy for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):107-110. doi: 10.1159/000314299.

27. Melnichenko GA. Diagnostika i lechenie nejrojendokrinnyh zabojevanij [Diagnosis and treatment of neuroendocrine diseases]. Moscow; 2003. 56 p. (Russian).

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACTH-DEPENDENT AND ACTH-INDEPENDENT ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM

Tishkovskiy S. V., Nikonova L. V., Davydchik E. V., Gulinskaya O. V., Doroshkevich I. P.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The study topicality of the differential diagnosis of various forms of endogenous hypercortisolism is due to the difficulty of topical diagnosis of neuroendocrine tumors of various localization, which produce ACTH, glucocorticoids, despite the significant improvement of existing methods of investigation that determines further treatment.

Only a thorough search for the primary source of the tumor, which produces glucocorticoids or ACTH, enables to clearly identify the method of treatment and to significantly reduce subsequently the morbidity and mortality of patients with hypercortisolism.

Keywords: Cushing's syndrome, hypercorticism, hypercortisolism, diagnosis, treatment.

Поступила: 22.02.2018

Отрецензирована: 14.03.2018