



ФГУ ЭНЦ,
Москва

Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга

Д.м.н., проф. Е.И. Марова, к.м.н. С.Д. Арапова

Первые описания синдрома Кушинга относятся к концу XIX – началу XX вв. Отдельные симптомы этого заболевания были известны задолго до его «официального» открытия. В 1932 г. выдающийся американский нейрохирург Харви Уильямс Кушинг опубликовал работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления (гипофизарный базофилизм)», где описал 12 пациентов с характерной клинической картиной синдрома, связав ее с наличием базофильной аденомы в передней доле гипофиза. Однако известно, что еще в 1924 г. воронежский невропатолог Николай Михайлович Иценко опубликовал свои наблюдения за больными, клиническая картина заболевания которых характеризовалась, как описывал Иценко, багрово-цианотичной окраской лица с изменением его очертаний, перераспределением жира, «мраморностью» кожных покровов, наличием атрофических стрий на передней стенке живота и в области бедер, повышением артериального давления и нарушением менструального цикла. При патологоанатомическом исследовании были обнаружены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер и в других отделах гипоталамуса. Выявленные изменения позволили Н.М. Иценко считать, что поражение гипоталамической области является ведущим в патогенезе описанного синдрома. Именно поэтому в отечественной литературе заболевание, связанное с поражением гипоталамо-гипофизарной области, называется «Болезнь Иценко-Кушинга».

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) относится к АКТГ-зависимой форме гиперкортицизма, является тяжелым многосистемным заболеванием гипоталамо-гипофизарного происхождения. БИК является редким заболеванием и встречается с частотой 2–3 новых случая на миллион населения с преобладанием женщин над мужчинами в соотношении 3:1 [1]. Опухоли гипофиза, по данным различных авторов, встречаются у 75–80% пациентов БИК. Они относятся к микроаденомам и характеризуются небольшими размерами (до 10 мм), располагаясь в пределах турецкого седла. Так, по данным магниторезонансной томографии (МРТ) средний диаметр кортикотропином обычно составляет 5–6 мм. Однако у части пациентов, кортикотропиномы могут представлять собой скопления мелких образований аденоматозной ткани в виде «гнезд», визуализация которых очень сложна. В некоторых случаях встречаются совсем маленькие аденомы (менее 1–2 мм), диагностика которых затруднена, еще реже могут встречаться макроаденомы гипофиза. У небольшого количества пациентов БИК (20–25%) имеет место диффузная гиперплазия аденогипофиза или гиперфункция кортикотрофов без формирования аденомы. В работе, проведенной А.В. Воронцовым на базе ЭНЦ, было по-



казано, что 72% всех выявленных с помощью МРТ кортикотропного располагались эндоселлярно и размеры их не превышали 1 см; 20% имели эндосупраселлярную локализацию, а 8% опухолей имели пара- и инфраселлярное распространение [2]. Таким образом, исследование показало высокую ценность МРТ в диагностике кортикотропином.

Как в опухолевых кортикотрофах, так и в гиперплазированных, иммуногистохимическое исследование определяет содержание одного адренкортикотропного гормона (АКТГ) или нескольких гормонов гипофиза. Ультраструктурно в гипертрофированных кортикотрофах наблюдается увеличение размера органелл и секреторных гранул до 400–600 нм [3].

В основе патогенеза кортикотропином лежат хромосомные мутации, вследствие которых происходит повышение экспрессии гипофизарных протоонкогенов и снижение экспрессии генов-супрессоров в стволовых и высокодифференцированных клетках аденогипофиза, что приводит к клональному росту трансформированных клеток. Наравне с этим нарушаются клеточного цикла способствуют ростовые факторы, ангиогенез, цитокины. Эта цепь заканчивается усиленной клеточной пролиферацией и неконтролируемой гиперсекрецией гормонов [3].

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин, дофамин и глюкокортикоиды (по механизму обратной связи), вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации цАМФ. В опухолевом образовании эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (мутации гена Gsp) и изменения функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами.

Таким образом, комплексное морфофункциональное изучение кортикотропином и/или гиперплазии кортикотрофов позволяет расширить понимание клинического течения заболевания, проникнуть в

суть патогенеза, разработать новые направления медикаментозного лечения БИК и определить прогноз дальнейшего течения заболевания.

Лечение болезни Иценко-Кушинга представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики патологического процесса, правильной оценки активности гиперкортицизма, тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов лечения.

Крайне важное значение для выбора метода лечения БИК имеет выявление аденомы гипофиза. В последние годы частота обнаружения аденомы гипофиза при БИК возрастает по мере появления и совершенствования высокотехнологичных методов визуализации гипофиза, таких как магниторезонансная и мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ) с контрастным усилением. С помощью этих методов можно диагностировать микроаденому гипофиза (кортикотропиному) на самых ранних этапах развития заболевания, установить ее точную локализацию, размеры, направление роста, взаимоотношение с окружающими тканями [4]. В данной связи изменились и подходы к лечению этого тяжелого заболевания. Это стало возможным не только благодаря ранней диагностике кортикотропином, но и внедрению в клиническую практику новых патогенетических методов лечения: микрохирургической техники для удаления аденомы гипофиза и нового вида лучевой терапии – радиохирургии (протонотерапия, «гамма-нож» (Gamma-Knife), техника линейного ускорителя на аппарате «Novalis»).

Внедрение выше перечисленных методов лечения существенно повысило эффективность лечения, а у эндокринолога появилась возможность выбрать оптимальный в каждом конкретном случае метод терапии [6–14].

Современная стратегия лечения болезни Иценко-Кушинга направлена прежде всего на нормализацию уровня АКТГ и кортизола, уменьшение имеющихся симпто-

мов гиперкортицизма и восстановление гипоталамо-гипофизарных нарушений. Все пациенты с верифицированным диагнозом, даже при мягком проявлении заболевания, должны как можно раньше подвергаться лечению, так как гиперкортицизм вызывает тяжелые сопутствующие осложнения, которые определяют неблагоприятный прогноз. Главная цель лечения БИК – обратное развитие симптомов гиперкортицизма, стойкая нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализация уровня кортизола в суточной моче.

На сегодняшний день за рубежом и в России широко используются два основных патогенетических метода лечения болезни Иценко-Кушинга – нейрохирургический метод и лучевая терапия (радиохирургия). Нейрохирургический и радиохирургия методы могут быть использованы как самостоятельные методы лечения БИК у взрослых, а также у детей и подростков. Вопрос о выборе метода в каждом конкретном случае решается врачом индивидуально, но основными факторами, определяющими его выбор, должны быть наличие аденомы гипофиза по данным МРТ или МСКТ головного мозга, размеры аденомы, характер ее роста. При выборе метода лечения должны учитываться тяжесть заболевания, наличие тяжелых сопутствующих осложнений, которые связаны с основным заболеванием, и желание пациента.

Транссфеноидальная аденоэктомия

Учитывая, что болезнь Иценко-Кушинга обусловлена наличием АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, успехи в лечении БИК в последние годы связывают с внедрением в клиническую эндокринологию транссфеноидальной микрохирургии. Этот метод, открывший новую эру в лечении практически любой формы БИК, признан всеми ведущими центрами Европы, Америки и России, так как считается наиболее безопасным и эффективным методом лечения этого заболевания, особен-

Эндокринология



но при наличии аденомы гипофиза, определяемой при МРТ или МСКТ. При радикально проведенной операции достигается быстрая и стойкая ремиссия заболевания. В случае рецидива заболевания и подтвержденной на МРТ или МСКТ опухоли гипофиза нейрохирургическое вмешательство может быть проведено повторно. По мнению большинства исследователей, результаты трансфеноидальной аденомэктомии во многом зависят от размеров и топографического расположения опухоли, а также правильности диагностики, позволяющей установить точный дифференциальный диагноз между БИК и другими формами гиперкортицизма [6, 8, 10].

Главным преимуществом оперативного вмешательства, по сравнению с другими методами лечения, является быстрое наступление ремиссии заболевания в случае радикального удаления кортикотропиномы. При успешно проведенной операции уже в ранний послеоперационный период (5–14-й дни) может наблюдаться снижение уровня кортизола и АКТГ в плазме крови и суточной моче. Примерно через 3 месяца происходит регрессия основных клинических симптомов заболевания, а через 6 месяцев развивается полная клиничко-гормональная ремиссия. В многочисленных исследованиях было показано, что при интраоперационном и гистологическом подтверждении опухоли гипофиза быстрая и стойкая ремиссия заболевания после трансфеноидального удаления эндоселлярных кортикотропином наступает у 78–92% пациентов [8, 10, 17].

Аденомэктомия редко сопровождается серьезными осложнениями (около 3–5%) и послеоперационной (0–1%) летальностью. Из осложнений встречаются воспалительные процессы в придаточных пазухах носа и несахарный диабет, которые купируются в течение короткого времени после назначения патогенетической терапии. Более серьезные осложнения в виде назальной ликвореи и менингита встречаются редко и чаще связаны с характером роста макрокортикотропиномы. Риск развития гипо-

пангипопитуитаризма после первичного удаления кортикотропиномы минимален.

У 59% пациентов радикальное удаление АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза сопровождается вторичной надпочечниковой недостаточностью, требующей заместительной гормональной терапии. Дозы заместительной гормональной терапии подбираются индивидуально, а ее длительность обычно составляет 6–12 месяцев. Развитие надпочечниковой недостаточности, по мнению ряда авторов, является хорошим прогностическим критерием длительной ремиссии заболевания [7, 8, 10, 16].

Результат операции считается неэффективным, если в клинической картине заболевания нет положительной динамики и через 6 месяцев отсутствует нормализация ритма кортизола и АКТГ в плазме крови и свободного кортизола в суточной моче.

Противопоказанием к проведению трансфеноидальной аденомэктомии являются тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз, и крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания.

За рубежом трансфеноидальная аденомэктомия при подтвержденном диагнозе БИК иногда проводится и при отсутствии на МРТ или МСКТ признаков опухоли гипофиза, однако эффективность операции при этом ниже (только 57%), чем при верифицированной аденоме. Во многом эффективность таких операций зависит от опыта нейрохирурга [9, 17].

Несмотря на очевидные успехи в нейрохирургическом лечении БИК, по данным литературы, у 15–25% пациентов возникают рецидивы в течение 10-ти лет. Основными факторами риска развития рецидива являются неполное удаление опухоли, чаще всего связанное с ее инвазией в окружающие структуры (в кавернозные синусы), и повышенный уровень клеточной пролиферации при иммуногистохимическом исследовании. Таким образом, трансфеноидальная аденомэктомия – эффективный самостоятельный метод лече-

ния БИК, который приводит к быстрой и стойкой ремиссии заболевания у 80–85% пациентов.

Адреналэктомия

Говоря об адреналэктомии, мы имеем в виду тотальную одностороннюю или двустороннюю адреналэктомию. Сочетание односторонней адреналэктомии с лучевой терапией может проводиться при средней и среднетяжелой формах БИК, если пациенту по каким-либо причинам не удается провести аденомэктомию. Односторонняя тотальная адреналэктомия может быть проведена, если у пациента отсутствует ремиссия заболевания после аденомэктомии и лучевой терапии.

При тяжелой и крайне тяжелой форме заболевания проводится двусторонняя тотальная адреналэктомия. Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение патогенетической причины заболевания, поэтому ее также надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста кортикотропиномы при отсутствии надпочечников).

Лучевая терапия

Радиохирургия является самостоятельным патогенетическим методом лечения БИК. Радиохирургия может осуществляться облучением аденомы узкими пучками ускоренных частиц (протонов), мегавольтным тормозным излучением медицинских ускорителей, гамма-излучением на установке «гамма-нож». Эти виды нейрохирургического лечения являются перспективными, поскольку эффективность их достигает 80%.

Протонотерапия действенна в лечении пациентов с БИК, как с выявленной аденомой гипофиза, так и при ее отсутствии по данным МРТ с контрастом.

Известно, что у 80% пациентов с БИК при МРТ или МСКТ обнаруживается аденома передней доли гипофиза. Однако наибольшие трудности для диагностики и лечения составляют большие, у которых при доказанной АКТГ-



зависимой форме гиперкортицизма на МРТ выявляются лишь косвенные признаки аденомы гипофиза в виде диффузной неоднородности структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков аденомы (20%). Выбор тактики лечения таких пациентов во всем мире остается неоднозначным. Как правило, отсутствие признаков аденомы на МРТ при БИК расценивается как показание для тотальной или субтотальной гипофизэктомии, заведомо ведущей к развитию гипопитуитаризма – полного или парциального, – но при этом не всегда приводящей к ремиссии БИК.

До назначения протонотерапии пациентам без явных признаков аденомы гипофиза по данным МРТ необходимо провести расширенный диагностический поиск для исключения АКГГ-эктопического синдрома (магниторезонансное исследование головного мозга с контрастным усилением, забор крови на АКГГ из каменистых синусов в ходе проведения пробы с десмопрессинном). Протонотерапия использует энергию протонов, генерируемых в больших ядерных ускорителях, исходно созданных для исследовательских целей в области ядерной физики. Метод многопольно-конвергентного облучения гипофиза протонным пучком с бипланарной ротацией головы (протонотерапия) используется в ФГУ ЭНЦ для лечения гормонально-активных опухолей гипофиза более 25 лет. Как правило, всю дозу (50–70 Гр) пациент получает за один сеанс; она зависит от объема облучения, активности заболевания, предполагаемого гистологического строения опухоли, предшествующего лечения, возраста, данных о наличии или отсутствии микроаденомы по результатам МРТ головного мозга [12–14]. Анализ зависимости клинического эффекта от применяемых доз облучения позволил заключить: поглощенная доза излучения при БИК должна быть не менее 50 Гр в точке конвергенции. При этом сроки наступления клинической и гормональной ремиссии варьируют в достаточно широких преде-

лах (от 3–6 месяцев до 2 лет) и зависят от степени тяжести заболевания и возраста больных.

Процедура протонного облучения обычно легко переносится пациентами. При этом никогда не наблюдается местных лучевых реакций, присущих гамма-терапии (гиперемия кожи в зоне облучения, алопеция). Примерно у трети пациентов в первые сутки после облучения отмечается чувство «тяжести» в голове, реж – тошнота, головная боль. Это обусловлено локальным постлучевым отеком области турецкого седла, раздражающим твердую мозговую оболочку. Подобные состояния носят преходящий характер, легко купируются дегидратационной терапией в сочетании с анальгетиками.

В отличие от гамма-терапии эффективность которой не превышает 60%, результаты протонотерапии очень высоки, особенно у пациентов молодого возраста (10–25 лет) с легкой формой заболевания (96%), в этом случае протонотерапия может быть использована как самостоятельный метод лечения [12, 18, 19].

При средней и среднетяжелой формах заболевания протонотерапию следует применять в комбинации с односторонней адреналэктомией, а при крайне тяжелой форме – с двусторонней адреналэктомией. Первые клинические признаки улучшения могут наблюдаться уже через 1–1,5 месяца – примерно 60% пациентов отмечается уменьшение частоты головных болей, улучшение общего самочувствия. У женщин обычно в эти сроки восстанавливается нарушенный во время заболевания менструальный цикл, что является благоприятным прогностическим фактором. В первые 3–6 месяцев после облучения примерно у половины пациентов начинается снижение веса и / или перераспределение подкожно-жировой клетчатки, что сопровождается побледнением стрий и нормализацией АД. При оценке отдаленных результатов протонотерапии у пациентов с БИК, проведенной в ФГУ ЭНЦ (максимальный период наблюдения 25 лет), установлена высокая эффективность данного ме-

тода: положительный клинический эффект через год после протонотерапии наблюдается более чем у 90% пациентов. При этом клинко-гормональная ремиссия с нормализацией уровня гормонов отмечается более чем у 80% пациентов. Основным побочным действием протонотерапии, как и других методов лучевого воздействия, является постепенное развитие гипопитуитаризма. Это связано с дегенеративно-дистрофическими постлучевыми процессами, с течением времени возникающими в ткани гипофиза. Причем из-за медленной постлучевой инволюции гипофиза появление данного осложнения сначала может быть скрытым (в частности СТГ-недостаточность), а по прошествии 3–5-ти лет иметь субклинический характер течения и манифестировать. Со временем процент пациентов, требующих заместительной терапии, увеличивается.

Можно полагать, что гипогонадизм в какой-то мере обусловлен избыточным количеством пролактина, ингибирующего продукцию гонадотропинов. Постлучевая гиперпролактинемия вызвана радиационными повреждениями воронки гипофиза и склерозом диафрагмы турецкого седла. Это состояние обычно компенсируется приемом небольших доз агонистов рецепторов дофамина (абергина или парлодела) или агонистов каберголина (достинекс).

По данным ФГУ ЭНЦ, сочетание гипокортицизма, гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии в разных комбинациях наблюдалось у 46,1 % всех больных, отклонение от нормы только одной функции отмечалось у 28,0% больных, 4,5% пациентов имели гипопитуитаризм, у 21,6% больных не было указанных осложнений [12–14].

Таким образом, протонотерапия является адекватным методом лечения болезни Иценко-Кушинга, позволяющим добиться выздоровления у 83,6% пациентов. Вместе с тем в разные сроки после протонотерапии (от 5 до 10 лет) у пациентов возникают нарушения гипотензивных функций в различных сочетаниях, что требует длитель-

Эндокринология



ного наблюдения за такими больными и назначения соответствующей терапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования аналога соматостатина – пазиреотида, – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с каберголином и низкими дозами кетоконазола.

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективных фармакологических препаратов, способных привести к ремиссии БИК, поскольку все они обладают весьма существенным недостатком: при отмене препарата вновь быстро развиваются все симптомы БИК, а значения кортизола и АКТГ возвращаются к исходному уровню. В связи с этим медикаментозная терапия как самостоятельный метод лечения болезни Иценко-Кушинга не применяется. Фармакологические средства при БИК используются в качестве вспомогательной терапии к основным методам лечения (к хирургическому и радиохирургическому лечению) при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве.

В зависимости от механизма действия выделяют три группы препаратов: нейромодуляторы (ципрогептадин (перитол), бромкриптин, каберголин, соматостатин, вальпроат натрия) блокируют секрецию АКТГ аденомой гипофиза; ингибиторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглютетимид, митотан, метирапон) снижают уровень кортизола за счет прямого ферментного ингибирования синтеза надпочечниками или подавления адреналитической активности; антагонисты глюкокортикоидов (мифепристон RU-486) блокируют действие кортизола на уровне рецепторов.

Точный механизм действия нейромодуляторов пока до конца неясен: вероятнее всего, снижение секреции АКТГ происходит за счет воздействия на гипоталамо-гипофизарную ось. Но несмотря

на центральные механизмы действия, нейромодуляторы обладают низкой эффективностью при БИК: по данным различных авторов, лишь у 40–50% пациентов наблюдается временный положительный эффект в виде снижения уровня АКТГ и кортизола в плазме.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования таких новых средств, как розиглитазон и ретиноидная кислота, которые, связывая различные гормональные рецепторы, участвующие в гипоталамо-гипофизарной регуляции, способны подавлять секрецию АКТГ. Однако опубликованные начальные результаты говорят о том, что использование данных препаратов приводит к временной нормализации секреции АКТГ и кортизола.

Недавно были получены данные о наличии в удаленных кортикотропинах экспрессии рецепторов соматостатина 1–5-го подтипов и рецепторов дофамина 2-го типа. Коэкспрессия двух и более подтипов рецепторов соматостатина определялась в 80% кортикотропином с преобладанием 1-го и 3-го подтипов, рецепторы дофамина 2-го типа экспрессировали около 30% опухолей гипофиза.

Перспективным медикаментозным методом лечения при БИК может стать применение аналогов соматостатина, имеющих сродство к рецепторам соматостатина 1–5-го субтипов и агонистов дофамина. В настоящее время проводятся клинические исследования аналога соматостатина – пазиреотида, – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с каберголином и низкими дозами кетоконазола [20].

При исследовании биоптатов удаленных кортикотропином при помощи методов количественной ПЦР в режиме реального времени и иммуногистохимических исследований были обнаружены рецепторы соматостатина (подтипы 1–5) и дофамина [21]. Так, по данным различных авторов рецепторы субтипа 1 экспрессируются в 33% кортикотропином, тогда как рецепторы субтипа 3 и 5 – в 50–83% этих опухолей. Эта инфор-

мация подтверждается и тем, что при введении мультитигового аналога соматостатина – пазиреотида – с высоким сродством к субтипам рецепторов 2, 3 и 5 значительно снижаются уровни АКТГ и кортизола в крови у лабораторных животных, что позволяет предположить эффективность этого препарата у пациентов с БИК (в настоящее время проводятся испытания препарата в клинических условиях). В исследовании D.L. Batista [22] изучался антипролиферативный эффект пазиреотида при использовании культурального метода на клетках кортикотропином человека *in vitro*. В результате показана выраженная супрессия клеточной пролиферации и секреции АКТГ.

Роль рецепторов к соматостатину и дофамину в кортикотропинах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор недостаточно изучена. Однако авторы полагают, что экспрессия этих рецепторов в кортикотропинах связана с ослаблением воздействия факторов, ингибирующих рост опухоли. Таким образом, наличие рецепторов к соматостатину и дофамину дает возможность воздействовать на опухоль медикаментозными средствами.

По структуре и функции рецепторы соматостатина подразделяются на 5 подтипов, обладающих различными ингибирующими эффектами на процессы, протекающие в организме человека.

Соматостатин является эндогенным ингибитором различных секретируемых гипофизом пептидов, включая гормон роста и адреноркортicotропный гормон. Аналоги соматостатина действуют как агонисты рецепторов соматостатина (РС), что приводит к ингибированию высвобождения гормонов.

В настоящее время отсутствуют эффективные лекарственные препараты, действующие на опухоль гипофиза (кортикотропином), которая вызывает БИК. Изучается несколько препаратов, в числе которых новый аналог соматостатина – пазиреотид (SOM 230), который действует на несколько подтипов рецепторов, но с высокой

эндокринология



аффинностью к рецепторам соматостатина субтипов 2, 3 и 5. Этот препарат является единственным аналогом соматостатина, действующим на три подтипа рецепторов. При этом именно рецептор субтипа 5 является основным рецептором, который экспрессируется в кортикотропных аденомах. Этот препарат специально разрабатывался как действующий на кортикотропному для лечения БИК. Пазиреотид (SOM 230), действующий на рецепторы субтипа 2, 3 и 5, может снижать уровень кортизола и в результате приводить к клинически значимому снижению АКТГ. К настоящему времени завершена II фаза рандомизированного проспективного слепого исследования по действию пазиреотида (SOM 230) у 39 пациентов с БИК, у которых отсутствовала ремиссия заболевания после нейрохирургического лечения или лучевого лечения. Вводили препарат подкожно в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 15-ти дней. На момент окончания исследования уровень свободного кортизола в моче снизился у 76% пациентов, а у 17% он достиг нормального значения. Наблюдалось также достоверное снижение уровня кортизола и АКТГ в плазме крови. Препарат в целом хорошо переносился, но были зафиксированы легкие нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и повышение гликемии. Сейчас проводится исследование III фазы эффективности пазиреотида (SOM 230) в лечении БИК при введении препарата в дозе 600 или 900 мкг 2 раза в день в течение 6-ти месяцев. Результаты исследования помогут определить роль этого многообещающего препарата в лечении БИК, в случаях когда не достигнута ремиссия заболевания после нейрохирургической операции или радиохирургического лечения. Другим возможным вариантом медикаментозной терапии у пациентов с кортикотропными опухолями, экспрессирующими рецептор D2, является агонист дофаминовых рецепторов каберголин [23]. Применение препаратов третьей группы – антагонистов действия

глюкокортикоидов, в частности мифепристона, – в настоящее время находится на стадии клинических испытаний. При этом предполагается, что наилучший их эффект может быть достигнут в лечении АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Данные об использовании этих препаратов в лечении БИК – единичны. Показано, что мифепристон, блокируя глюкокортикоидные рецепторы, ведет к повышению уровня АКТГ и кортизола, и тем самым вызывает гипокортицизм [20].

Препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках (кетоконазол, аминоглютетимид, хлодитан), применяются при подготовке к проведению основных методов лечения БИК (аденомэктомия или лучевая терапия) или как дополнение к ним с целью сокращения срока наступления ремиссии (после курса лучевой терапии), а также при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве. Не рекомендуется применять терапию блокаторами стероидогенеза как самостоятельный метод лечения БИК. Выбор препарата зависит от степени выраженности гиперкортицизма, тяжести клинических проявлений и его переносимости.

Кетоконазол – дериват имидазола – в адекватных дозах снижает стероидную продукцию в надпочечниках, ингибируя многие стероидные ферменты: 11 β -, 17 β - и 18 β -гидроксилазу, снижает продукцию кортизола при гиперкортицизме различной этиологии у 50–70% пациентов [24]. Как показали недавние исследования, кроме воздействия на надпочечники, кетоконазол может также оказывать прямое действие на опухолевые кортикотрофы *in vitro* и снижать секрецию АКТГ. Помимо этого было показано, что добавление при инкубации опухоли аналога соматостатина – пазиреотида – приводит к более значительному снижению роста опухолевых клеток и секреции АКТГ. Предполагается, что совместное использование кетоконазола и пазиреотида может быть более эффективным для медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга.

Кроме того, кетоконазол обычно хорошо переносится больными. При его использовании в качестве монотерапии получены наилучшие результаты – около 70% положительного эффекта. Некоторые авторы предлагают применять кетоконазол как основной метод лечения БИК у пожилых пациентов и при рецидивах БИК.

Аминоглютетимид (мамомит, ориметен, элиптен) ингибирует синтез всех предшественников кортизола и других стероидов, блокируя конверсию холестерина в прегненолон. Это приводит к снижению всех конечных продуктов стероидогенеза (кортизола, половых стероидов, минералкортикоидов), что в свою очередь ведет к дополнительной стимуляции АКТГ-секретирующей аденомы. Этим, вероятно, объясняется невысокая эффективность данного препарата в отношении БИК, что предполагает комбинирование аминоглютетимида с другими видами лечения [23].

Сейчас проводится исследование III фазы эффективности пазиреотида (SOM 230) в лечении БИК при введении препарата в дозе 600 или 900 мкг 2 раза в день в течение 6-ти месяцев. Результаты исследования помогут определить роль этого многообещающего препарата в лечении БИК, в случаях когда не достигнута ремиссия заболевания после нейрохирургической операции или радиохирургического лечения.

Хлодитан (митоган, o,p'-DDD) является адренолитическим препаратом: он вызывает токсическое повреждение митохондрий клеток коры надпочечников, что приводит к дегенерации и атрофии их секреторных элементов. Несмотря на хорошие результаты в лечении БИК применение хлодитана в России ограничено: во-первых, из-за выраженных побочных эффектов в виде рвоты, депрессии



и др., а во-вторых, данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Необходимо знать, что передозировка препаратов, блокирующих биосинтез стероидов в надпочечниках, может приводить к развитию надпочечниковой недостаточности.

Хотя в настоящее время медикаментозная терапия не является основной в лечении БИК, ее роль повышается с разработкой новых нейрорегуляторов АКГТ и блокаторов биосинтеза стероидов в надпочечниках.

Помимо нейромодуляторов и блокаторов стероидогенеза при БИК применяют симптоматическую терапию для снижения выраженности симптомов гиперкортицизма. К ней прежде всего относится лечение артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторы в сочетании с калийсберегающими диуретиками), стероидной кардиопатии, гипокальциемии, стероидного диабета, иммунодефицитного состояния.

Под патогенетическим видом лечения стероидного остеопороза подразумевают в первую очередь достижение клинической ремиссии заболевания и нормализацию продукции кортизола надпочечниками. При этих условиях достигается снижение степени потери костной массы и уменьшается риск переломов. Однако восстановительный процесс при стероидном остеопорозе протекает медленно – от года до нескольких лет. Кроме того, скорость этого процесса зависит от исходной степени потери костной массы и возраста пациента. Чем больше потеря костной массы, чем старше пациент (или находится в возрасте пубертета), тем труднее получить положительные результаты восстановления костной массы. В этих условиях требуется до-

полнительное лечение стероидного остеопороза, направленное на подавление резорбции и стимуляцию костеобразования, повышение всасывания солей кальция в желудочно-кишечном тракте и регуляцию реабсорбции кальция в канальцах почки.

Препаратами первой линии лечения стероидного остеопороза являются бисфосфонаты и кальцитонины, которые снижают резорбцию костной ткани. Из бисфосфонатов в настоящее время в клинической практике наиболее распространен алендронат (фосамакс) и препарат алендроновой кислоты. Внутривенная форма препарата Бонвива может иметь преимущество у пациентов с поражением ЖКТ.

Кальцитонин, в частности миокальцик, наряду с торможением костной резорбции обладает выраженным анальгетическим действием. Одновременно с препаратами кальцитонина больным надо рекомендовать дополнительный прием препаратов кальция (500–1000 мг в сутки) и активных метаболитов витамина Д3. Основным механизмом действия этого витамина является усиление кишечной абсорбции кальция, стимуляция костной резорбции, улучшение минерализации костной матрицы. Анаболические стероиды уменьшают костную резорбцию и индуцируют положительный кальциевый баланс благодаря увеличению абсорбции кальция из кишечника и реабсорбции кальция почками. Симптоматическое лечение стероидного остеопороза включает в себя обезболивающую терапию: анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также центральные миорелаксанты, так как в генезе боли при стероидном остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц.

Таким образом, современные методы первичного самостоятельного патогенетического лечения болезни Иценко-Кушинга представлены транссфеноидальной аденомэктомией и радиохирургией. При отсутствии эффекта от применения этих методов лечения возможна их комбинация. Хотя в

настоящее время медикаментозная терапия не является основной, ее роль повышается с разработкой новых нейрорегуляторов АКГТ и блокаторов биосинтеза стероидов в надпочечниках.

Прогноз лечения болезни Иценко-Кушинга зависит от длительности, тяжести заболевания и выраженности гиперкортицизма. Ранняя диагностика заболевания улучшает прогноз. При небольшой длительности заболевания, легкой форме и возрасте пациента до 30 лет прогноз благоприятный. После успешного лечения наблюдается выздоровление. У больных со средней формой заболевания и нерезко выраженными осложнениями также может наступить выздоровление, если лечение начато рано и проведено правильно. У больных со среднетяжелой формой и длительным течением заболевания после нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции часто остаются необратимые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена и остеопороз. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адреналэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. После проведения лечения качество жизни пациентов улучшается, однако остается ниже, чем у людей без БИК такого же возраста и пола.

В заключение следует сказать, что болезнь Иценко-Кушинга является тяжелым хроническим заболеванием у лиц трудоспособного возраста, смертность от которого, при отсутствии своевременного и адекватного лечения, превышает этот показатель в общей популяции. Преждевременному летальному исходу при БИК могут способствовать острые сердечно-сосудистые осложнения, тромбозы, нарушение мозгового кровообращения, выраженные эндокринно-обменные нарушения, тяжелые соматические и неспецифические инфекционные заболевания.☼

эндокринология

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ ПРЕПАРАТОМ САНДОСТАТИН® ЛАР

ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО¹⁻⁴



Сандостатин® ЛАР эффективен при применении один раз в месяц:

- в контроле уровня соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1)
- в уменьшении размеров опухоли¹⁻³
 - У **68%** пациентов — снижение уровня СТГ < 2,5 нг/мл и нормализация уровня ИФР-1*²
 - У **72%** пациентов происходит снижение уровня СТГ*²
 - У **75%** пациентов происходит нормализация уровня ИФР-1*²
 - **Уменьшение размера опухоли отмечается уже в первые 6 месяцев терапии**⁴
 - у **75%** пациентов уменьшение опухоли достигалось через **12 месяцев терапии**⁴
 - Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности^{1,3}
 - Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире^{†1}
 - Более **6 000** опубликованных статей^{††1,5}
 - Более **600** клинических исследований^{††1,5}

* По результатам клинических исследований при длительном сроке наблюдения.

[†] Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

^{††} Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

Лекарственная форма: октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг / в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии — до полного развития эффекта последней.

• Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золингера-Эллисона; инсулиномы, соматостатинпродуцирующие опухоли.

Дозы и способ применения: по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозу β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина B12 в анамнезе — контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, хеликопсия, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стеноз, послабление/изменение цвета стула, головное головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, аллергия, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилактика, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаза, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинтрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

Перед назначением препарата, пожалуйста, прочтите полную инструкцию по медицинскому применению.
Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.
Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.

Литература: 1. Data on file, Novartis Pharma. 2. Crozzi R, Attanasio R, Montini M et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 100 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3090-3098. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR [long-acting repeatable octreotide] in the primary therapy of patients with acromegaly. J Clin Endocrinol. 2007;66:859-868. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

 **Сандостатин® ЛАР**
октреотид/микросферы для приготовления
суспензии для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новартис Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

© 2010 Novartis
SAS LAR/A-(JA)-07-2010



Литература

- Y.T. *Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2618–2623.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2003. Т. 2. № 3. С. 9–12.
7. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1059–1062.
8. Vernet D., Cai L., Garban H., Babbitt M., Murray F.T. et al. Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WOR (type 1) and BBZ/WOR (type 2) rats with erectile dysfunction // *Endocrinology.* 1995. Vol. 136. P. 5709–5717.

Е.И. Марова, С.Д. Арапова

Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга

1. Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 117–123.
2. Воронцов А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001. С. 10–18.
3. Reuss W.A., Saeger W., Lüdecke D.K. Electron microscopical morphometry of well differentiated and undifferentiated ACTH secreting adenomas in Cushing's disease and Nelson's syndrome // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1991. Vol. 419. № 5. P. 395–401.
4. Lapshina A.M., Marova E.I., Yushkov P.V. Immunohistochemical investigation of adenomas in patients with Cushing's disease // Thesis 12th meeting of the European Neuroendocrine Assotiation. Athens, 2006. P. 57.
5. Марова Е.И., Арапова С.Д. Достижения в лечении болезни Иценко-Кушинга // *Избранные лекции по эндокринологии* / Под ред. А.С. Аметова. М.: МИА, 2009. С. 196–216.
6. Bochicchio D., Losa M., Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 11. P. 3114–3120.
7. Lamberts S.W., van der Lely A.J., de Herder W.W. Transsphenoidal selective adenomectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. № 11. P. 3111–3113.
8. Chee G.H., Mathias D.B., James R.A., Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001. Vol. 54. № 5. P. 617–626.
9. 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. Vol. 336. № 3. P. 172–177.
10. Арапова С.Д., Марова Е.И., Трунин Ю.К. и др. Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при болезни Иценко-Кушинга // *Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии»*. М., 2003. С. 139–148.
11. Арапова С.Д., Марова Е.И., Манченко О.В. и др. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения опухолей гипофиза при болезни Иценко-Кушинга // *Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии»*. М., 2006. С. 385–386.
12. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Рожинская Л.Я., Манченко О.В., Арапова С.Д., Жимирикина М.Л. Радиохирургия с применением пучков протонов при болезни Иценко-Кушинга: гормональный мониторинг отдаленных результатов // *Проблемы эндокринологии.* 2010. № 3. С. 3–10.
13. Кирпатовская Л.Е. Облучение пучком протонов в лечении опухолей гипофиза // *Нейроэндокринология. Клинические очерки* / Под ред. проф. Е.И. Маровой. Ярославль: ДИА-пресс, 1999. С. 185–505.
14. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Манченко О.В. Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза // *Проблемы эндокринологии.* 2008. № 3. С. 21–27.
15. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга // *Клиническая эндокринология: руководство* / Под ред. Н.Т. Старковой. Спб., 2002. С. 62–81.
16. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Трунин Ю.К., Арапова С.Д. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга // *Проблемы эндокринологии.* 2006. № 4. С. 16–21.
17. Jan M., Francois P., Trouillas J. et al. Indications for total hypophysectomy in Cushing's disease // *Neurochirurgie.* 2002. Vol. 48. № 2. P. 266–270.
18. Hoshi M., Hayashi T., Kagami H. et al. Late bilateral temporal lobe necrosis after conventional radiotherapy // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2003. Vol. 43. № 4. P. 213–216.
19. Levy R.P., Fabrikant J.I., Lyman J.T. et al. Clinical results of stereotactic heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland / In Steiner L. (ed). *Radiosurgery: Baseline and Trends.* New York: Raven Press, 1992. P. 149–154.
20. Hofland L.J., van der Hoek J., Feelders R. et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5 // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 4. P. 645–654.
21. Дедов И.И., Марова Е.И. и др. Экспрессия рецепторов соматостатина и дофамина в АКГТ-продуцирующих опухолях // *Проблемы эндокринологии.* 2010. № 1. С. 14–18.
22. Batista D.L., Zhang X., Gejman R. et al. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 11. P. 4482–4488.
23. Morris D., Grossman A. The medical management of Cushing's syndrome // *Ann. New York Acad. Sci.* 2002. Vol. 970. P. 119–133.
24. Feelders R.A., Hofland L.J., de Herder W.W. Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal-blocking drugs and ketaconazole // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 92 (Suppl. 1). P. 111–115.
25. Castinetti F., Conte-Devolx B., Brue T. Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and Mifepristone // *Neuroendocrinology.* 2010. Vol. 92 (Suppl. 1). P. 125–130.