

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
Е 24.0	Болезнь Иценко-Кушинга

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
БИК	–	Болезнь Иценко - Кушинга
СД	–	сахарный диабет

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, эндокринологи, нейрохирурги, невропатологи, офтальмологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической

	ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1]:

Болезнь Иценко-Кушинга – тяжелое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

1.8 Классификация [1,4]:

- Болезнь Иценко – Кушинга, обусловленная опухолью гипофиза;
- Болезнь Иценко – Кушинга, развившаяся в результате гиперплазии гипофиза.

* возможен эктопический синдром Кушинга у 10-15% [4].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,2]:

Диагностические критерии:

Жалобы на:

- прибавку массы тела и изменение внешности;
- общую слабость, слабость в мышцах рук и ног;
- снижение памяти;
- депрессию;
- боли в костях;
- головные боли.

При сборе анамнеза уточнить время появления и темпы прогрессирования симптомов, выяснить наличие сахарного диабета, косвенных признаков остеопороза (переломов позвонков, ребер), склонности к инфекциям, мочекаменной болезни, приема глюкокортикоидов.

Физикальное обследование [1,2]: направлено на обнаружение синдрома гиперкортицизма:

- диспластическое ожирение (по «кушингоидному» типу);
- лунообразное лицо (матронизм);
- трофические изменения кожи – сухость, истончение, мраморность, подкожные кровоизлияния, широкие багровые стрии с минус-тканью, гиперпигментация кожи (потемнение кожных складок, послеоперационных рубцов, смуглость кожных покровов);
- артериальная гипертензия, глухость сердечных тонов ;
- энцефалопатия;

- миопатия с мышечной атрофией;
- системный остеопороз, деформация позвоночника, пластоспондилия, раннюю остановку роста – при дебюте в детском и подростковом возрасте;
- нарушение углеводного обмена, СД;
- вторичный гипогонадизм;
- вторичный иммунодефицит.

Степени тяжести БИК:

- **легкая** – характеризуется умеренной выраженностью симптомов заболевания; некоторые симптомы (остеопороз, нарушение менструальной функции) могут отсутствовать;
- **средняя** – характеризуется выраженностью всех симптомов заболевания, но отсутствием осложнений;
- **тяжелая** – когда наряду с развитием всех симптомов заболевания наблюдаются различные осложнения: сердечно-легочная недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, стероидный диабет, прогрессирующая миопатия, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией, тяжелые психические расстройства.

Лабораторные исследования:

- исследование содержания свободного кортизола в суточной моче (2-3 определения);
- определение уровня кортизола в крови и слюне в ночное время (23:00-24:00);
- малая дексаметазоновая проба;

Малая дексаметазоновая проба: в первый день в 8.00 забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 забор крови для определения уровня кортизола проводится повторно.

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

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма:

- определение уровня АКТГ в сыворотке крови в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);
- большая дексаметазоновая проба;

Большая дексаметазоновая проба основана на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи, проводится при дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма.

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

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

По показаниям:

- тест с десмопрессином;
- тест с кортиколиберином.

Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений:

- биохимический анализ крови: калий (возможно снижение), натрий, кальций ионизированный (возможно повышение или нормальный уровень), щелочная фосфатаза (возможно повышение при наличии остеопороза);
- определение глюкозы в крови натощак: возможно повышение уровня гликемии;
- тест толерантности к глюкозе (при подозрении на развитие преддиабета - нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе);
- исследование липидного профиля: возможно нарушение липидного обмена;
- оценка коагулограммы: возможно снижение светываемости крови;
- уровни ТТГ, свТ4, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови, ДГЭА – С (при подозрении на нарушение выработки других тропных гормонов);
- посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры (при наличии воспалительных осложнений).

Инструментальные исследования[1,2]:

Топическая диагностика:

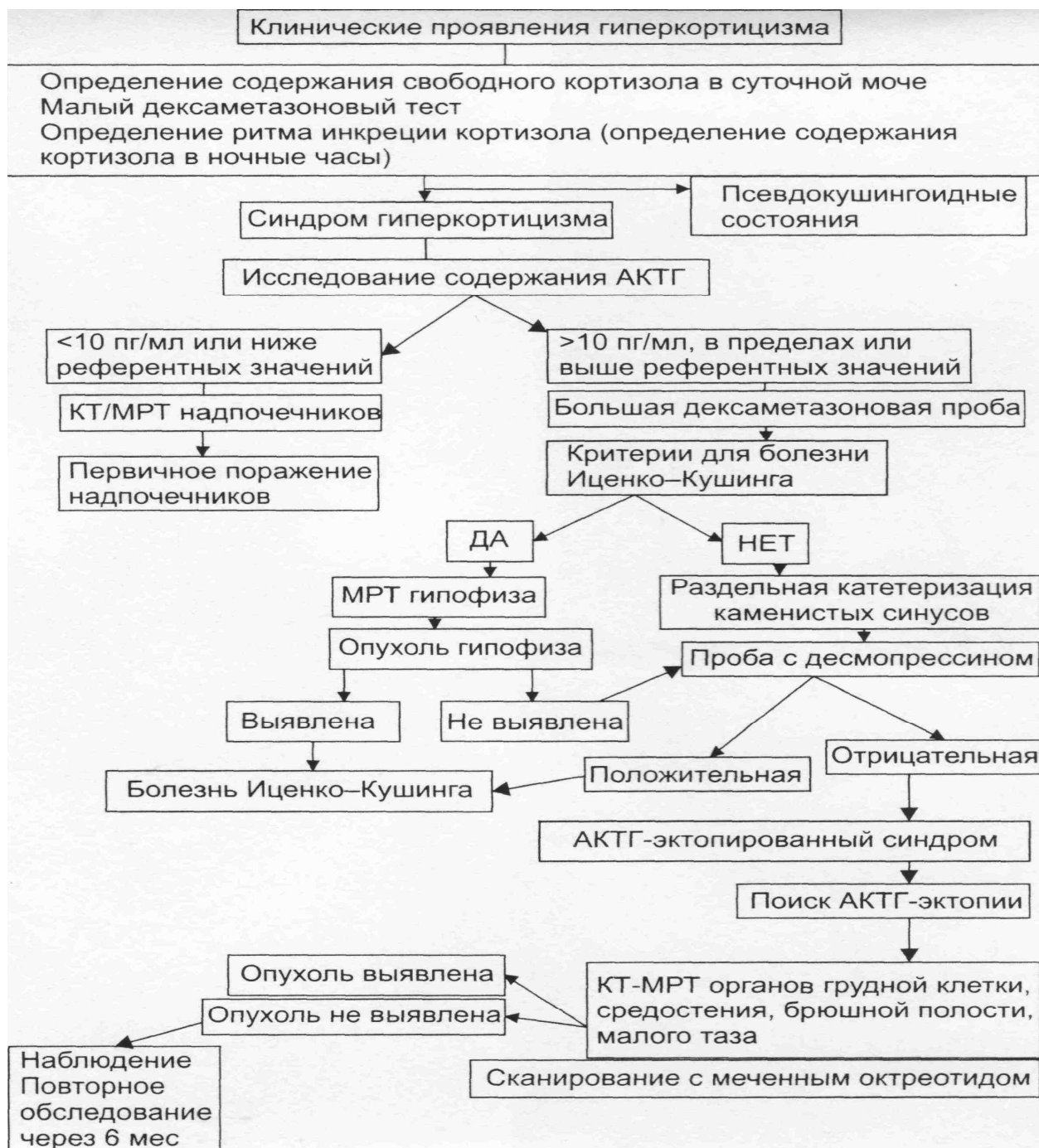
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- исследование уровней АКТГ (и пролактина) при отдельной катетеризации нижних каменистых синусов: для уточнения локализации источника повышенной продукции АКТГ;
- УЗИ надпочечников;
- КТ или МРТ надпочечников;
- МСКТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малотазы (при подозрении на эктопическую секрецию);
- сканирование с меченым октреотидом;
- ЭКГ, Эхо-КГ;
- рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника;
- денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра: для подтверждения наличия остеопороза и наблюдение за динамикой его развития на фоне лечения;
- ФГДС;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ органов малого таза.

Показания к консультациям специалистов:

- консультация офтальмолога: офтальмоскопия, периметрия;
- консультация нейрохирурга – для определения тактики ведения больного;

- консультация хирурга при АКТГ – для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больного;
- консультация кардиолога – при наличии осложнений со стороны сердца;
- консультация радиолога – для решения вопроса о целесообразности проведения лучевой терапии.

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Синдром экзогенного гиперкортицизма	Общность клинических проявлений гиперкортицизма	См алгоритм, представленный выше	Отсутствие указаний в анамнезе на прием глюкокортикоидных препаратов
Синдром Иценко-Кушинга	Общность клинических проявлений гиперкортицизма	См алгоритм, представленный выше	Доказанное отсутствие опухоли или изолированной гиперплазии надпочечника

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,2,4]: основное лечение заключается в оперативном удалении опухоли, секретирующей избыточное количество АКТГ и/или лучевой терапии, поэтому амбулаторно проводится лишь подготовка к оперативному лечению и послеоперационное ведение. Для этого используются аналоги соматостатина.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- **Диета:** гипокалорийная диета.

3.2 Медикаментозное лечение:

Хотя методом выбора лечения БИК считается селективная аденомэктомия, на амбулаторном уровне по показаниям возможно проведение патогенетической и симптоматической медикаментозной терапии.

Патогенетическая терапия заключается в применении аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) [1].

Показана при:

- подготовке к оперативному лечению;
- после проведения лучевой терапии дореализации ее эффекта;
- после не удачного оперативного лечения [1,4].

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Аналоги соматостатина	Пасиреотид	подкожно	II B

Перечень дополнительных лекарственных средств в составе патогенетической терапии (менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Агонисты дофамина*	Каберголин	внутри	III C

*- применение препарата после регистрации в РК

В качестве симптоматической терапии применяют ингибиторы стероидогенеза.

Ингибиторы стероидогенеза [1,2]:

<i>Группа препаратов</i>	<i>Название препарата</i>	<i>Путь введения</i>	<i>Разовая доза мг. суточная мг</i>	<i>Кратность Приема/сутки</i>
Ингибитор стероидогенеза в надпочечниках	Кетоконозол	Внутрь	400-2000 мг/сут.	1-4

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- в случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и (или) лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства;
- в период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови 1 раз в месяц, затем 1 раз в 2 месяца;
- для определения достижения ремиссии – отменить препараты на 1-2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей на нормальном уровне лечение можно прекратить;
- при достижении ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения – контроль кортизола 1 раз в 3- 6 месяцев и контрольная МРТ головного мозга 1 раз в год;
- лечение осложнений БИК – остеопороза, кардиопатии, энцефалопатии.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- регрессия симптомов гиперкортицизма;
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,2]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость верификации диагноза БИК и определение тактики ведения;
- проведение трансназальной аденомэктомии под контролем нейронавигации в условиях ВСМП;
- в рамках динамического наблюдения и лечения осложнений БИК;
- проведение курса лучевой терапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,2,4-6]: основное лечение заключается в оперативном удалении опухоли, секретирующей избыточное количество АКТГ и/или лучевой терапии.

5.1 Немедикаментозное лечение:

- **Диета:** гипокалорийная;
- Лучевая терапия в качестве второй линии терапии (иногда – первой линии).

Показания:

- возраст до 20 лет;
- отказ от нейрохирургического лечения;
- при наличии противопоказаний к нейрохирургическому лечению;
- доказанная БИК без четких признаков опухоли гипофиза при МРТ.

Наиболее успешно радиохирургическое лечение - облучение пучком протонов (эффективно у 88-92% пациентов в возрасте до 20 лет и 75-85 % пациентов среднего возраста).

Улучшение гормонального статуса и состояния больного отмечают уже через 2-3 мес после облучения. Ремиссия наступает через 6-12 месяцев. В период после облучения и формирования стойкой ремиссии заболевания возможно применения ингибиторов стероидогенеза.

5.2 Медикаментозное лечение (проводится на амбулаторном уровне, смотрите пункт 3.2).

5.3 Хирургическое вмешательство [1,2,4-6]:

1) Трансфеноидальной аденомэктомии:

Показания к аденомэктомии:

- четко локализованная по МРТ опухоль гипофиза;
- рецидив заболевания и подтвержденный на КТ или МРТ продолженный рост аденомы гипофиза в любые сроки после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства.

Противопоказания к аденомэктомии[1]:

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

2) Адреналэктомия:

Односторонняя адреналэктомия в сочетании с облучением гипофиза проводится при среднетяжелых формах болезни, если больному по каким-либо причинам не проводится аденомэктомия [1,2].

Двусторонняя тотальная адреналэктомия – проводится при тяжелой форме заболевания и прогрессировании гиперкортицизма [1,2] Двусторонняя адреналэктомия является операцией, направленной на спасение жизни больного, но не на устранение причины заболевания, поэтому ее надо сочетать с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников) [1] .

5.4 Дальнейшее ведение:

- в случае отсутствия ремиссии после оперативного лечения и/или лучевой терапии больной получает медикаментозную терапию под наблюдением эндокринолога по месту жительства;
- в период титрования дозы лекарственного препарата контроль уровня кортизола в крови производится 1 раз в месяц, затем - 1 раз в 2 месяца;
- для определения достижения ремиссии необходимо отменить препараты на 1-2 месяца под контролем уровней кортизола и АКТГ в крови. При сохранении показателей гормонов на нормальном уровне лечение прекратить;
- при достижении ремиссии заболевания после аденомэктомии или многоэтапного лечения – контроль кортизола 1 раз в 3- 6 месяцев и контрольная МРТ турецкого седла 1 раз в год;
- лечение осложнений БИК – остеопороза, кардиопатии, энцефалопатии.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- регрессия симптомов гиперкортицизма;
- стойкая нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормальной реакцией на малый тест с дексаметазоном;
- количество ремиссий после аденомэктомий;
- отсутствие осложнений после оперативного лечения (назальной ликвореи, синусита, гайморита, менингита);
- отсутствие осложнений при проведении терапии ингибиторами стероидогенеза (токсические реакции со стороны печени, почек).

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана»;

- 2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;
- 3) Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна – кандидат медицинских наук, руководитель отдела эндокринных нарушений АО «Национальный научно-медицинский центр»;
- 4) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М. Оспанова».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензент: Нурбекова Акмарал Асылевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Эндокринология: национальное руководство/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, - 1112 стр.
- 2) Д. Гарднер, Д. Шобек. Базисная и клиническая эндокринология, 2016.
- 3) Клинический протокол диагностики и лечения болезни Иценко-Кушинга, 2014.
- 4) Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко, Москва, 2011 г.
- 5) Тинсли Харрисон. Внутренние болезни. Книга шестая. – М, 2005, 415 стр.
- 6) Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, Antoine Tabarin Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab (2015) 100 (8): 2807-2831.