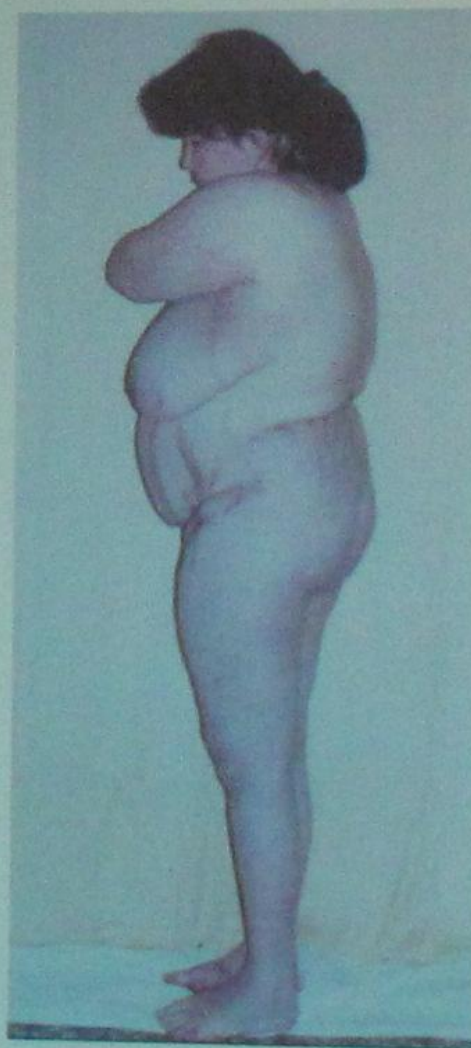


Клиническая картина и симптомы

- Избыточная масса тела с диспластическим ожирением (94%)
- Изменения кожи (стрии, сухость, акне) и гирсутизм - 77%
- Проксимальная миопатия - 75%
- Нарушение половой функции (нарушения менструального цикла у женщин и снижение либидо и потенции у мужчин) - 85%
- Системный остеопороз - 93%
- Артериальная гипертензия - 93%
- Стероидная кардиопатия - 73%
- Нарушения углеводного обмена (70%) сахарный диабет (20%)
- Нефролитиаз/мочекаменная болезнь - 65%
- Вторичный иммунодефицит - 70%
- Энцефалопатия - 75%



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БИК- одна из сложных проблем клинической эндокринологии

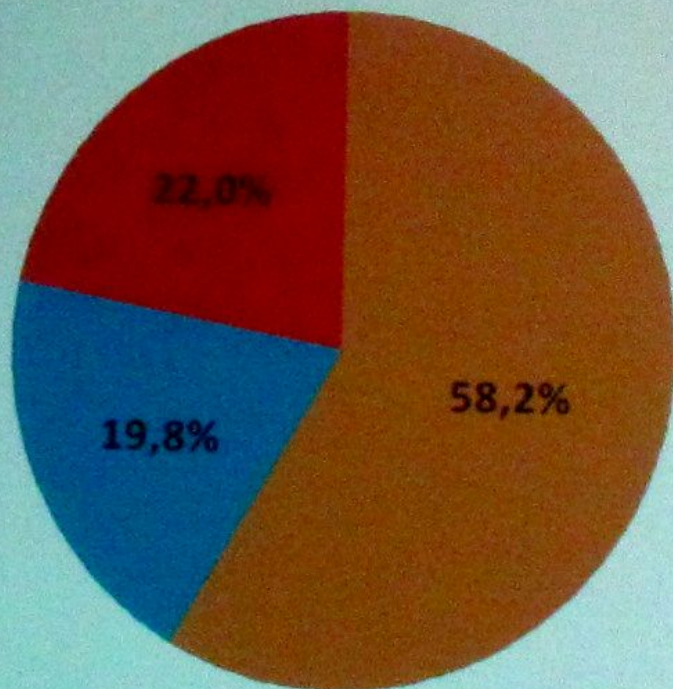
- Часто диагноз ставится с большим опозданием – (через несколько лет);
- У 67 % к моменту его постановки имеются осложнения;
- Смертность среди нелеченных больных превышает таковую в общей популяции в 4 – 5 раз (кардиоваскулярные осложнения, нарушения в системе гемостаза, ТЭЛА, хр. инфекции)
- В ремиссии заболевания смертность существенно не отличается от здоровой популяции

Марова Е.И. кн. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И. – М., 2011, стр. 150 – 153.

Clifton RN, *Neuroendocrinology*, 2010, 92 (suppl1), p. 71 – 76.

Первая линия лечения БИК – трансфеноидальная аденомэктомия

Селективный
забор крови из
нижних каменис-
тых синусов –
градиент по
АКТГ ≥ 2.3



По данным МРТ исследования с
контрастным усилением у 96
пациентов с установленным
диагнозом БИК

Аденома гипофиза по МРТ – 78 %

Из них микроаденома – 58.2%

макроаденома – 19.8%

Отсутствие аденомы МРТ – 22 %

- Макроаденома
- Микроаденома
- Отсутствие явной аденомы

По данным ЭНЦ – Воронцов А.В., в кн.
Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред.
Дедова И.И. – М., 2011, стр. 106 – 122

Показания к аденомэктомии

- Четко локализованная опухоль гипофиза по данным МРТ или отсутствие опухоли, но доказанном центральном генезе гиперкортицизма на основании селективного забора крови из нижних каменистых синусов

Оценка результатов аденомэктомии

- **Через 5 - 10 дней после операции**
(предварительная оценка эффективности операции по результатам кортизола и АКТГ)
- **Через 3 - 4 месяца после операции для определения начала ремиссии**
- **Через 6 месяцев для определения полной ремиссии заболевания**
- **Затем обследование проводят ежегодно в течение не менее 7 лет** (для выявления раннего рецидива)

Прогностические факторы развития ремиссии

- Низкий уровень кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде (5 – 10 дней) – кортизол менее 50 нмоль/л, АКТГ менее 10 пг/мл, временная заместительная терапия - прогностический фактор длительной ремиссии
- Микроаденома гипофиза
- Интраоперационная визуализация аденомы хирургом
- Восстановление нормального ответа кортизола при проведении малой пробы с дексаметазоном через 6 – 12 месяцев после операции
- Результаты ИГХ исследования с определением иммуноэкспрессии маркеров показателей пролиферации (Ki - 67) и ангиогенеза (CD 31)

Малая проба с дексаметазоном (1 мг в 24 часа) у пациентов с БИК до и через 1 год после аденомэктомии

Кортизол нмоль/л
(кровь)



МПД в норме считается положительной при снижении кортизола до 50 нмоль/л или менее

Вторая линия лечения БИК

При сохранении проявлений заболевания после оперативного вмешательства или при рецидиве

Повторное радикальное оперативное вмешательство (через 4 – 6 недель после 1-ой операции) при наличии аденомы по МРТ или при рецидиве опухоли

Лучевая терапия - радиохирургия

Лекарственная терапия

Двусторонняя адреналэктомия по тяжести состояния

Эффективность менее 65 %

Риск развития с-ма Нельсона – контроль МРТ

Радиохирургия

- В настоящее время в мире используются 3 основных радиохирургических метода:
 1. Облучение узкими пучками тяжелых заряженных частиц (протонов)
 2. Облучение узко-коллимированными фотонными пучками на аппарате типа Гамма-нож
 3. Использование высокоэнергетического рентгеновского излучения на линейном ускорителе типа «Novalis»

Радиохирургия и ее результаты при БИК

- **Результаты протонного облучения при БИК по данным ЭНЦ**
 1. *Доза 50 - 70 Грей, за один сеанс;*
 2. *Время наступления ремиссии от 1 года до 2 и более лет и зависит от тяжести заболевания*
 3. *Эффективность без визуализации аденомы гипофиза – 81%, при наличии аденомы - 69%;*
 4. *Основные побочные действия - развитие гипопитуитаризма;*

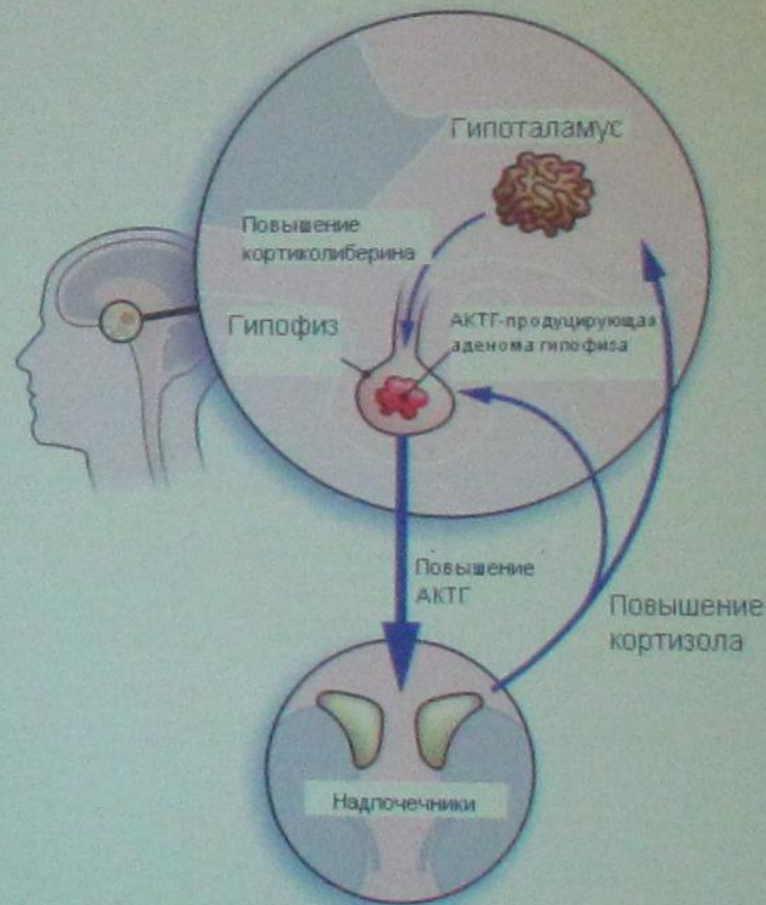
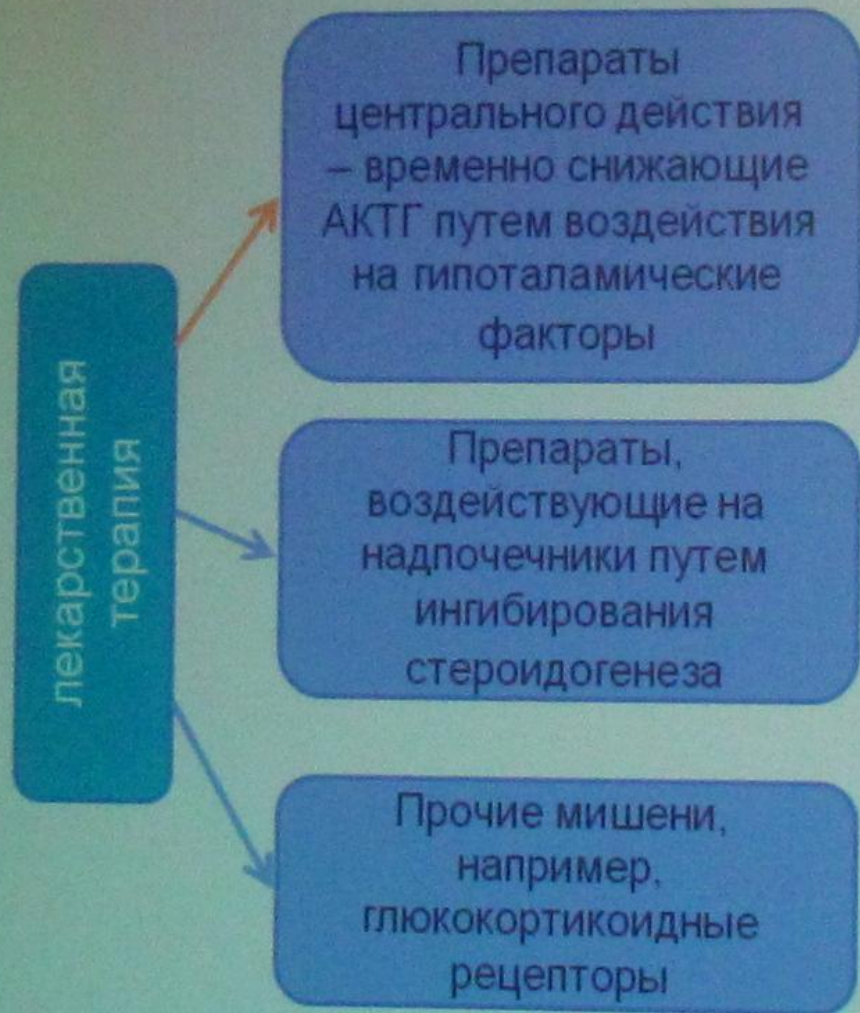
Радиохирургия является эффективным и адекватным методом лечения БИК при отсутствии ремиссии заболевания после аденомэктомии или при развитии рецидива.

У каких пациентов следует рассматривать возможность лекарственной терапии?

- В случае неэффективности оперативного вмешательства;
- В ожидании эффекта от лучевой терапии;
- Рецидивирующая форма БИК;
- Циклическое течение БИК;
- В качестве временной меры снижения уровня кортизола в процессе подготовки к хирургическому вмешательству, между началом лучевой терапии и достижения ее эффекта;

В настоящее время лекарственная терапия используется только как дополнение к основным методам лечения БИК при отсутствии ремиссии заболевания или рецидиве

Потенциальные мишени лекарственной терапии при БИК



Препараты направленные на снижение функции надпочечников (блокаторы стероидогенеза)

- **Производные аминоглутетимида:** блокируют стероидогенез на ранних стадиях образования кортикостероидов;
 1. **Мамомит** (Хорватия)- Средняя суточная доза-750мг, макс. суточная доза-2000мг;
 2. **Ориметен** (Швеция)- Средняя суточная доза -750 мг, макс.суточная доза -2000 мг;
- **Производные кетоконазола:** снижает кортизол через угнетение 11 β и 17 β гидроксилазы;
 1. **Низорал** (Бельгия-Швеция)- Средняя суточная доза-400мг, макс. .суточная доза-1200-1600мг;
- **Этамидат:** этиловый эфир, подавляет активность 11 β -гидроксилазы;
- **Производные о,рDDD:** обладают деструктивным влиянием на опухолевые клетки коры надпочечников;
 1. **Лизодрен** (США)-средняя суточная доза-2000мг, макс. сут. доза до 10г.
 2. **Митотан** (Франция) средняя суточная доза 500мг , макс.сут.доза до 12г
 3. **Хлодитан** (Украина) средняя суточная доза 500мг , макс.сут.доза до 3-5 мг
- **Метирапон:** подавляет гидроксилирование в положении 11, вмешивается в синтез кортизола и кортикостерона и вызывает секрецию 11-дезоксикортикостеронам (средняя суточная доза 2250 мг)

Препараты направленные на снижение функции надпочечников

(антагонист ГК рецепторов)

- Мифепристон (RU 486) – (Франция): первый антагонист ГК рецепторов – производный от синтетического прогестина (*норэтиндрона*)
- Первые исследования показали его антипрогестиновую активность, затем отмечена была антиглюкокортикоидная активность
- Механизм действия – блокирование действия прогестина на уровне гестогеновых рецепторов и блокирование действия кортизола на уровне ГК рецепторов
- К 2010 году описано 50 различных клинических случаев с его использованием при СИК, АКГГ-ЭС, БИК
- Длительность лечения от 3 - 5 мес., с хорошим клиническим эффектом (85 %), (начальная доза 200 - 400 мг/с, макс. доза 400 - 800 мг/с)
- Побочные действия: гипокалиемия, повышение АД (минералокортикоидная функция не блокируется) и гиперплазия эндометрия (за счет антипрогестинового эффекта) и развитие (в 17 %) надпочечниковой недостаточности
- В настоящее время имеется недостаточный опыт его клинического применения, но его использование уже показывает свою эффективность при гиперкортицизме

Castinetti F., Conte-Devolx B., Brue T., Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Glucocorticoid receptor Antagonists and Mifepristone – 2010.

Возможности применения каберголина при БИК

В большинстве АКТГ- продуцирующих аденомах (69% - 75%) была выявлена экспрессия допаминовых рецепторов 2 типа;

30 пациентов с БИК, начальная доза 1 мг в неделю, увеличение дозы каждые 1 – 2 мес. на 1 мг до стойкой нормализации уровня кортизола в моче. Средняя доза 3 мг в неделю, макс. доза 6 мг. Период наблюдения - от 1 до 3 лет;

у 8 пациентов из 30 (27%) – ответа на лечение не было;

у 22 пациентов из 30 (73%) - через 6 мес. нормализовался кортизол в моче;

- у 6 из них (27.3%) эффект был только 1 год, затем рецидив;

- у 2 (9,1%) - возникли побочные эффекты – препарат был отменен;

- у 14 (63,6%) – в течение 3 лет сохранялась нормальная секреция кортизола

Агонисты дофамина (каберголин) могут быть рекомендованы в лечении БИК при отсутствии эффекта от основных методов лечения и при наличии D2 рецепторов в удаленной кортикотропиноме.

Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности препарата при БИК

Возможности применения аналогов соматостатина при БИК

- 30 лет назад был открыт гипоталамический фактор-соматостатин (ССТ), действие которого осуществляется через 5 подтипов рецепторов
- В АКТГ - продуцирующих аденомах были обнаружены рецепторы ССТ подтипа 1 (экспрессия в 33 %), подтипов 3 и 5 (экспрессия от 50 до 83 %)
Дедов И.И., Марова Е.И., Проб. Эндокринологии 2010; том 56, стр. 3 – 8)
- Аналоги соматостатина длительного действия (сандостатин ЛАР) связываются преимущественно с подтипом 2 рецепторов ССТ, что показало малую эффективность их применения при БИК
- Аналог нового поколения ССТ - Пасиреотид (SOM230) обладает широким спектром связывания с рецепторами ССТ



Мультицентровые исследования применения Пасиреотида при БИК (предварительные данные)

- II фаза исследования, 29 пациентов, доза 600 мкг, п/к, 2 раза в день в течение 15 дней
 - ✓ Контроль кортизола в моче
 - ✓ Результаты: у 22 пациента (76 %) – снижение уровня кортизола, у 5 (17 %) нормализация кортизола
- III фаза исследования, 162 пациента, с титрованием дозы до 1200 мкг, п/к, 2 раза в день в течение 12 месяцев
 - ✓ Предварительные данные: снижение кортизола в суточной моче, снижение кортизола и АКТГ в плазме крови
 - ✓ Побочные эффекты: диарея, гипергликемия

Создание новых аналогов соматостатина (Пасиреотид (SOM230)) открывают новые возможности в лечении АКТГ- продуцирующих аденом при отсутствии эффекта от нейрохирургической операции или радиохирургии, а также при рецидиве заболевания

ВЫВОДЫ

- В настоящее время методом первой линии лечения БИК является транссфеноидальная аденомэктомия:
 - Эффективность у 80– 87 % пациентов с микроаденомой и у 65% при макроаденомах
- Повторная операция или радиохирurgia являются второй линией лечения БИК при рецидиве заболевания
- При крайне тяжелой форме БИК показана двусторонняя адреналэктомия для спасения жизни пациента
- Медикаментозная терапия используется в настоящее время как временный и вспомогательный метод до транссфеноидальной аденомэктомии или радиохирουργии, а также при их неэффективности или рецидиве
- При рецидиве заболевания перспективным методом медикаментозного лечения может стать применение аналогов соматостатина (Пасиреотида), как в качестве монотерапии так и в комбинации с каберголином и кетоконазолом
- Разработка комбинированных препаратов, снижающих секрецию АКТГ является приоритетной