

Современные подходы к терапии болезни Иценко—Кушинга

А.В. АНДРЕЕВА^{1,2}, к.м.н. Н.В. МАРКИНА¹, д.м.н. М.Б. АНЦИФЕРОВ¹

¹ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

В 2012 г. болезни Иценко—Кушинга (БИК) в РФ был официально присвоен статус орфанного заболевания. Ее распространенность в мире колеблется от 1,5 до 3,9 случаев на 1 млн. Причиной БИК является аденома гипофиза (кортикотропинома), обуславливающая симптомокомплекс эндогенного гиперкортицизма. «Золотым стандартом» терапии пациентов с БИК является трансназальная аденомэктомия. Однако в 20% случаев после радикальной операции ремиссии заболевания достичь не удается. Среди медикаментозных средств лечения БИК особое внимание уделяется препаратам центрального действия — аналогам соматостатина. Одним из них является пасиреотид, доказавший свою эффективность в международных мультицентровых клинических исследованиях. В обзоре рассматриваются современные подходы к лечению БИК с использованием аналогов соматостатина.

Ключевые слова: гиперкортицизм, болезнь Иценко—Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, лечение болезни Иценко—Кушинга, аналоги соматостатина, пасиреотид.

Modern approaches to the treatment of Cushing's disease

A.V. ANDREEVA^{1,2}, N.V. MARKINA¹, M.B. ANTSEFEROV¹

¹Endocrinological dispensary Health Care Department, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow, Russia

Traditionally the Cushing's disease (CD) is considered a rare disease. Since 2012 CD has the official status of an orphan disease in the Russian Federation. Now prevalence of this disease in the world are from 1,5 to 3,9 cases of CD on 1 million people of the population. The reason of CD is the adenoma of a hypophysis (corticotropinoma). The "gold" standard of therapeutic tactics of patients with CD is the transsphenoidal surgery. However in 20% of cases after the radical treatment fail to achieve remission of pathological process. Now in an arsenal of the neuroendocrinologist we have various methods of therapy, including various methods of drug therapy. The focus of preparations are central type action: analogs of a somatostatin. The representative of this group of preparations is Pasireotid who has proved the efficiency by results of the multicenter clinical trials. This review focuses of the current state of knowledge about methods of treatment of CD, about new therapeutic opportunities with application of analogs of a somatostatin.

Keywords: hypercortisolism, Cushing's disease, ACTH-dependend hypercortisolism, treatment of Cushing's disease, analog of somatostatin, pasireotid.

doi: 10.14341/probl201662450-55

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое заболевание, обусловленное опухолью гипофиза (85%) или гиперплазией кортикотрофов и характеризующееся повышенной секрецией АКТГ [1, 2]. Увеличение секреции АКТГ приводит к хронической гиперпродукции кортизола корой надпочечников с развитием симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [3, 7].

В 65—70% случаев ЭГ обусловлен именно БИК [3], причиной которой в 80—85% случаев является аденома гипофиза (кортикотропинома) [2, 5—7].

Эпидемиология

В Европе распространенность БИК составляет 1,2—2,4 случаев на 1 млн населения [1—3]. В последнее время во всем мире отмечается значительное увеличение числа пациентов с данной патологией. Так, в 2013 г. выявлялось от 1,5 до 3,9 новых случаев БИК на 1 млн населения [2, 4].

БИК манифестирует, как правило, в молодом возрасте. У женщин заболевание диагностируется в 8 раз чаще, чем у мужчин, и развивается в возрасте от 20 до 40 лет. Заболеваемость зависит от числа беременностей и родов, а также от травм головного мозга и наличия нейроинфекций. Нередко БИК начинается в период полового созревания [6].

В РФ в настоящее время зарегистрирован 431 пациент с БИК (Регистр ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ). Наибольшее количество больных зарегистрировано в Северо-Кавказском Федеральном округе (ФО) —

Сведения об авторах:

Анциферов Михаил Борисович — д.м.н., проф., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Россия.

Маркина Наталья Викторовна — к.м.н., зав. специализированным эндокринологическим отд., ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Россия
Андреева Анна Владимировна — зав. эндокринологическим отд., ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». Адрес: Москва, ул. Штурвальная, 6-162.
e-mail: _1410_@rambler.ru.

25%, Центральном регионе — 12%, Южном ФО — 10%, Дальневосточном и Приволжском ФО — по 7%. До 85% пациентов составляют женщины (отношение женщины/мужчины — 5,7:1), что соответствует европейским и американским данным. Средний возраст пациентов с БИК — 47 лет (от 20 до 60 лет), средний возраст на момент диагностики — 35 лет. Период от первичного обращения к врачу до постановки окончательного диагноза — от 3,8 до 4,3 года [1—3].

Клинические проявления БИК

Симптомы гиперкортицизма чрезвычайно разнообразны и могут проявляться в разной комбинации и с разной выраженностью [5, 9].

Клинические признаки заболевания можно разделить на специфические и неспецифические. При этом специфические симптомы гиперкортицизма могут отсутствовать у 50% больных.

Среди специфических симптомов принято выделять:

- матронизм (лунообразное лицо) — 75%;
- кожные проявления в виде плеторы — 70%;
- жировые отложения на шее и особенно выраженные в надключичной области и на затылке — 62%;
- мышечная слабость — 65%;
- стрии багрового цвета шириной более 1 см — 50%, геморрагии — 35% [3, 10];
- геморрагический синдром, частые синяки на коже [2, 6].

Основными неспецифическими проявлениями являются:

- избыточная масса тела или ожирение — 80—96% [3, 6, 10], в ряде случаев диспластическое ожирение;
- артериальная гипертензия — 60—88% [3, 6, 10];
- нарушения менструального цикла — 38—69% [3], импотенция, ослабление либидо — до 85% [3, 6];
- гирсутизм — 75%, акне — 37—67% [3, 6], склонность к фурункулезу, грибковое поражение кожи и ногтей;
- депрессия и/или изменения настроения (эмоциональная лабильность, эйфория, психоз) — до 85% [3, 6];
- нарушения углеводного обмена: сахарный диабет 2-го типа — 20—41%, нарушение толерантности к углеводам — 70% [3, 10];
- снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ): остеопения, остеопороз, переломы — 21—80% [3, 6];
- нарушения липидного обмена — 70%;
- замедление или полная остановка роста, особенно у детей [2, 3];
- более редко: полиурия, мочекаменная болезнь — 15%.

Преобладание неспецифических признаков и симптомов затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Среди причин смертности пациентов с БИК лидирующую позицию занимают сердечно-сосудистые заболевания (34%). На долю цереброваскулярных заболеваний приходится 8%, на долю злокачественных образований — 8%, инфекционных заболеваний — 8%. Другие причины, включая неизвестные, обуславливают 34% всех случаев смерти пациентов с БИК [2, 11].

Алгоритм диагностики БИК

Для первичной диагностики ЭГ используются следующие стандартизованные методы: определение свободного кортизола в суточной моче, определение кортизола в слюне в 23 ч, малая проба с дексаметазоном (1 мг) [2, 3, 5, 9, 12].

После подтверждения ЭГ дифференцируют АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый гиперкортицизм, определяя уровень АКТГ и его ритм (в 8 и 23 ч) в плазме крови. Нормальный или повышенный уровень АКТГ (>10 пг/мл) исключает наличие кортикостеромы. У пациентов с БИК утренний уровень АКТГ может быть как выше нормы, так и нормальным. Это часто останавливает врача от дальнейшего диагностического поиска и является ошибкой.

Для дифференциальной диагностики АКТГ-эктопированного синдрома (АКТГ-ЭС) и БИК возможно проведение большой пробы с дексаметазоном (БПД), пробы с кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ) и десмопрессинном.

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС принято считать метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимулирующих проб с КРГ или десмопрессинном. В РФ используется стимуляция десмопрессинном. Правый и левый каменистый синус катетерируют через бедренные вены, забирая кровь для определения АКТГ из каждого синуса, а также из периферической вены до после внутривенного введения десмопрессина. Затем рассчитывают градиент концентрации АКТГ как в базальных условиях, так и на фоне стимуляции. У пациентов с БИК градиент концентрации АКТГ центр/периферия превышает 2 и 3 соответственно, а при АКТГ-ЭС этот градиент не достигает 2 [2, 3]. Максимальный градиент между правым и левым синусом $\geq 1,4$ указывает на сторону поражения, а градиент $< 1,4$ с точностью до 70% свидетельствует о срединном расположении опухоли

Для визуализации аденомы гипофиза используют в основном МРТ головного мозга с контрастированием, что позволяет получить информацию о распространении аденомы и степени вовлечения окружающих структур.

Современные методы лечения БИК

Смертность среди пациентов с БИК крайне высока и коррелирует с уровнем кортизола в крови. Основными целями лечения БИК являются: быстрое купирование клинических проявлений, нормализация уровня кортизола в крови и моче, удаление объемного образования при сохранении функций гипофиза. Необходимо не только быстро купировать гиперкортицизм, но и обеспечить длительное поддержание уровня кортизола в пределах нормы.

С 2000 г. первое место в терапии БИК занимает нейрохирургическая операция — трансфеноидальная аденомэктомия [13]. По данным разных авторов [13, 14], первичная ремиссия развивается в 65—90% случаев после резекции микроаденом (до 1 см) и в 50—70% случаев после резекции макроаденом (более 1 см). В 20—25% случаев в течение 2—4 лет возникают рецидивы [11, 14].

Основным осложнением хирургического лечения является назальная ликворея (3,1—4,6%). Парезы глазодвигательных нервов, зрительные расстройства, кровоизлияния в ложе удаленной опухоли, субарахноидальные кровоизлияния встречаются крайне редко.

Повторная операция может быть успешной только в случае четкой визуализации остаточной ткани опухоли с помощью МРТ. Однако при этом высок риск послеоперационного гипопитуитаризма [14]. По данным Р. Valdegrábano и соавт. [15], рецидив после повторной операции наблюдается чаще, чем после первой, что позволяет усомниться в ее целесообразности.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации радиохирургов (2004), при неэффективности нейрохирургического лечения БИК следует использовать радиохимию. К лучевым видам терапии относятся: гамма-нож, протонотерапия, дистанционная стереотаксическая радиотерапия. Последний вид лучевого лечения связан с развитием частичного или полного гипопитуитаризма у 50% пациентов [14]. Частота ремиссий после обычной лучевой терапии составляет 55—70% в течение 3—5-летнего периода. Применение стереотаксических методов лечения повышает этот показатель до 65—75%.

Наиболее радикальным подходом к лечению БИК является двусторонняя адреналэктомия, которая устраняет гиперкортицизм, оставляя при этом прогрессирующую опухоль гипофиза. Такой подход — терапия выбора у пациентов с выраженной клинической картиной гиперкортицизма при безуспешности всех вышеперечисленных методов лечения [9].

Медикаментозная терапия: вчера и сегодня

Применение консервативных методов терапии позволяет предупредить тяжелые осложнения и улучшить качество жизни пациентов с БИК [2, 11]. В настоящее время спектр препаратов для консерва-

тивной терапии достаточно широк. Их можно разделить на три группы (**таблица**).

Основной целью медикаментозной терапии является нормализация уровня кортизола в крови и суточной моче. Принципиальным эффектом терапии препаратами, блокирующими синтез кортизола и глюкокортикостероидные рецепторы, является способность контролировать негативные эффекты избытка глюкокортикоидов без влияния на рост аденомы гипофиза [8]. Подобная терапия не позволяет восстановить нормальную секреторную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Эти препараты чаще всего применяются при подготовке к операции, в связи с отсрочкой ее проведения или в ожидании эффекта лучевой терапии.

1. Препараты, блокирующие синтез кортизола

Ингибиторы стероидогенеза реализуют свой эффект путем прямого ингибирования цитохрома P450. Высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта ограничивает их использование.

а) Кетоконазол — противогрибковый препарат, ингибитор нескольких ферментативных систем, в том числе P450, 17,20-лиазы, 11 β -гидроксилазы, 17 α -гидроксилазы. В дозе 600—1200 мг/сут этот препарат ингибирует стероидогенез. Он остается самым распространенным медикаментозным средством терапии БИК. Побочные эффекты включают гинекомастию (13% у мужчин), психические расстройства (8%), аллергические реакции (6%), сыпь (2%), а также повышение ферментативной активности печеночных ферментов (15%) [17]. Последнее обычно исчезает после окончания терапии [17]. У некоторых пациентов блокада стероидогенеза не достигается.

б) Метипрапон блокирует цитохром P450c11. В дозах 250—750 мг/сут он нормализует уровень кортизола в плазме у 75% пациентов. Дозозависимые побочные эффекты часто ограничивают его использование. К побочным эффектам относятся кожная сыпь (4%), головокружение и атаксия (15%), тошнота (5%), отеки (8%), гипокалиемия, прогрессирование акне или гирсутизма (у 70% женщин) [8]. Еще одним побочным действием является ингибирование синтеза альдостерона и накопление его предшественников со слабой минералокортикоидной активностью.

в) Митотан (500—3000 мг/сут) — вызывает атрофию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников и используется в лечении адренокортикального рака. Ремиссия достигается почти у 80% пациентов. У пациентов часто проявляются такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, сонливость, дислипидемия [6, 8].

г) Этомидат ингибирует 11 β -гидроксилазу. Его вводят внутривенно в дозе 0,04—0,05 мг/кг/ч. В более высоких дозах (0,3 мг/кг/ч) обладает седативным эффектом [8].

Препараты, блокирующие синтез кортизола	Препараты, блокирующие глюкокортико-стероидные рецепторы	Препараты центрального действия
Кетоконазол (С) Метирапон (С) Аминоглютетемид (D) Этомидат (С) Митотан (С)	Мифепристон (В)	Каберголин (С) Соматостатин (С) Пасиреотид (А)

Примечание. В скобках — уровень доказанности лечебного эффекта.

А — метаанализы с достаточной статистической мощностью; В — метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования с ограничениями или субоптимальной статистической мощностью; С — хорошо организованные исследования случай—контроль. Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серии клинических наблюдений. Проспективные когортные исследования; D — мнение экспертов.

2. Модуляторы глюкокортикостероидных рецепторов (GR)

Мифепристон (RU-486) блокирует действие кортизола, андрогенов и прогестерона. В дозе 6—25 мг/кг/сут препарат блокирует рецепторы GR-II. Его аффинность к этим рецепторам в 3—4 раза выше, чем у дексаметазона и в 18 раз выше, чем у эндогенного кортизола [16, 18]. Препарат не только не нормализует уровень АКТГ и кортизола в крови, а приводит к еще большему увеличению их концентрации. Побочными эффектами являются усиление гипокалиемии и задержка натрия и жидкости.

3. Препараты центрального действия

Препараты центрального действия являются основными средствами лечения гормонально-активных аденом гипофиза.

Соматостатин и дофамин играют важнейшую роль в регуляции функции гипофиза. Воздействуя на соответствующие рецепторы в тканях-мишенях, они снижают секрецию гормонов и тормозят пролиферации клеток [2].

Выделено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR), различающихся структурой и распределением в органах и тканях [19]. Клетки кортикотропином в 89% случаев экспрессируют как эти рецепторы, так рецепторы дофамина (DR2).

D. Batista и соавт. [20] сравнили экспрессию разных подтипов рецепторов соматостатина и DR2 в клетках кортикотропином и опухолей с эктопической продукцией АКТГ. В кортикотропиномах преобладали SSTR5 (90%), SSTR2 (70%) и SSTR1 (60%). Коэкспрессия двух и более подтипов SSTR установлена в 81% кортикотропином, в 50% АКТГ-эктопических опухолей. Полученные результаты легли в основу разработки таргетной терапии БИК агонистами дофамина и SSTR.

В клинической практике хорошо известен каберголин, с успехом использующийся при лечении пролактином. Эффект каберголина напрямую коррелирует с экспрессией DR2 на клетках АКТГ-секретирующих аденом. Снижение кортизола в суточной моче было выявлено у 40% пациентов с БИК, кортикотрофы которых экспрессировали DR2 [8]. Доза каберголина титруется от 1 до 7 мг в нед [8].

Первичный ответ проявляется через 3 мес. Препарат хорошо переносится большинством пациентов. Среди побочных эффектов отмечают артериальную гипотонию [8]. Описан также феномен ускользания из-под действия препарата. Использование агонистов дофамина позволяет улучшить состояние пациента при рецидиве БИК.

Соматостатин блокирует выработку ГР, ПРЛ, ТТГ и АКТГ в передней доле гипофиза. Он обладает также антипролиферативным эффектом, активируя апоптоз клеток. Основой таргетной терапии является использование аналога соматостатина, селективного в отношении специфических рецепторов, отвечающих за определенную биологическую реакцию. Это позволяет уменьшить взаимодействие с другими подтипами рецептора, которое могло бы привести к нежелательным эффектам [19]. В кортикотропиномах доминируют SSTR5 [26, 27].

Пасиреотид: эффективность, безопасность и побочные эффекты

Пасиреотид мультилиганд обладает чрезвычайно высоким сродством к SSTR5 и достаточно высокой аффинностью к другим подтипам SSTR [19, 20]. Препарат особенно эффективно тормозит секрецию АКТГ и кортизола через 72 ч после введения. Его применение гораздо реже сопровождается тахифилаксией, чем применение средств, преимущественно связывающихся с SSTR2. Сродство пасиреотида к SSTR1 в 20—30 раз, а к SSTR5 в 40—100 раз выше, чем у октареотида и ланреотида.

Эффективность, переносимость и безопасность пасиреотида были показаны в клиническом исследовании III фазы [22]. У большинства пациентов достигалось быстрое и стойкое снижение уровня кортизола, а у части пациентов уровень кортизола полностью нормализовался, что сопровождалось ослаблением основных проявлений заболевания — снижением артериального давления, уровня холестерина и индекса массы тела.

L. Trementino и соавт. [21] определяли уровень кортизола в слюне в качестве показателя раннего ответа на терапию пасиреотидом. Содержание кортизола в вечерней слюне коррелировало с уровнем свободного кортизола в суточной моче. В исследо-

вание были включены 7 пациентов с БИК, получавших пасиреотид (600 мкг 2 раза в сут в течение 15 сут). Наибольшее снижение уровня кортизола в слюне (на 58%) было достигнуто на 5 сут. К 15-м суткам концентрация кортизола в слюне и моче снижалась у всех 7 пациентов. У тех, кто получал препарат в дозе 600 мкг 2 раза сут, объем опухолевой ткани уменьшился на 9,1%, а у получавших по 900 мкг 2 раза в сут — на 48,3% [22]. Профиль безопасности пасиреотида аналогичен таковому других аналогов соматостатина. Отмечались такие побочные эффекты, как диарея (58%), тошнота (52%), прогрессирование желчекаменной болезни (30%), головная боль (28%), боли в животе (24%), сосудистые нарушения (приливы крови к лицу, гипотензия), повышение активности печеночных ферментов (29%) [22]. На фоне приема пасиреотида наблюдалось повышение уровня глюкозы, но в меньшей степени, чем при применении октреотида.

Для β -клеток поджелудочной железы человека характерна преимущественная экспрессия SSTR2 и SSTR5. Блокируя SSTR5, пасиреотид тормозит синтез и секрецию инсулина и ингибирует инкретиновый ответ [24, 25]. Гипергликемия развивается почти сразу после введения препарата. В течение последующих 8 ч уровень глюкозы нормализуется. Через несколько дней гипергликемический эффект пасиреотида становится менее выраженным.

В исследовании II фазы гипергликемия была зарегистрирована у 36%, а в исследовании III фазы — у 73% пациентов. В 6% случаев она была причиной отмены лечения [24]. У 46% пациентов в ходе исследования была начата сахароснижающая терапия [24, 25]. При 5-летнем наблюдении за пациентами с БИК и сахарным диабетом (СД), принимающих пасиреотид, выяснилось, что углеводный обмен оставался стабильным; в ряде случаев удавалось отменить инсулинотерапию, переводя пациентов на пероральные сахароснижающие препараты [23].

На основании результатов исследований разработан алгоритм сахароснижающей терапии пациентов с БИК, принимающих пасиреотид. Учитывая наличие инсулинорезистентности, рекомендуется использовать метформин в качестве терапии первой линии с последующим добавлением ингибиторов дипептилпептидазы IV типа (иДПП-4) или агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [24]. Наибольшей эффективностью обладают видаглиптин и лираглутид [25].

Показаниями для проведения терапии пасиреотидом являются:

- невозможность проведения нейрохирургического вмешательства как метода терапии первой линии: при тяжелом общем состоянии пациента, высоком анестезиологическом риске, категоричном отказе пациента от проведения нейрохирургического вмешательства;

- неэффективность ранее использованных методов терапии (до адреналэктомии);
- рецидивирующее течение БИК;
- непереносимость других лекарственных препаратов;
- после лучевой терапии до наступления эффекта;
- подготовка к оперативному вмешательству.

При отсутствии противопоказаний рекомендуемая начальная доза препарата 600 мкг 2 раза/сут п/к. При адекватной переносимости пасиреотида в течение 3-х месяцев и слабом положительном эффекте в снижении уровня свободного кортизола в моче дозу повышают до 900 мкг 2 раза/сут с продолжением мониторинга клинико-лабораторных показателей. Следует осуществлять индивидуальный подбор дозы. При возникновении нежелательных явлений может потребоваться временное снижение дозы препарата до 300 мкг 2 р/сут п/к.

Основными противопоказаниями к применению пасиреотида являются тяжелые нарушения функции печени и индивидуальная непереносимость препарата. Однако учитывая профиль безопасности и весь спектр нежелательных явлений, следует провести ряд диагностических процедур для решения вопроса об инициации терапии: оценить степень компенсации углеводного обмена, функцию печени, риски удлинения интервала QT. При умеренных нарушениях функции печени, а также при подтвержденном СД рекомендуемая начальная доза пасиреотида 300 мкг 2 раза/сут с максимальным увеличением дозы до 600 мкг 2 раза/сут.

В связи с дозозависимым гипергликемическим действием пасиреотида предложено использовать различные дозировки для начала терапии в зависимости от состояния углеводного обмена. Так, для пациентов с уже имеющимся СД 2-го типа или нарушением толерантности к углеводам рекомендуют начинать лечение пасиреотидом с дозы 300 мкг 2 раза/сут п/к; для пациентов без нарушений углеводного обмена — 600 мкг 2 раза/сут с последующим увеличением дозы до 900 мкг 2 раза/сут.

Если у пациентов не отмечено ответа на терапию пасиреотидом после 2-х месяцев лечения, следует рассмотреть вопрос о его прекращении.

Заключение

Лечение БИК представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики, правильной оценки активности гиперкортицизма и тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов лечения. Внедрение в клиническую практику пасиреотида (Сигнифор, Novartis) позволяет достигнуть клинико-лабораторной ремиссии БИК и уменьшения размеров опухоли. Таким образом, па-

сиреотид является эффективным препаратом для специфического лечения кортикотропных аденом у пациентов с БИК.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(4):479-484.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Болезнь Иценко—Кушинга*. / Методические Рекомендации. — М.: Министерство Здравоохранения Российской Федерации; 2012. [Dedov II, Melnichenko GF. *Cushing Disease*. Clinical Guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation. 2012]. (In Russ.).
3. Беляя Ж.Е. *Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический WNT сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе*: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М.; 2014. [Belaya ZE. *Rannnyaya Diagnostika Endogennoego Giperkortitsizma. Kanonicheskiy Wnt Signal'nyy Put' I Izmenenie Kostnogo Metabolizma Pri Glyukokortikoidnom Osteoporoze*. [Phd Dissertation Moscow; 2014]. (In Russ.).]
4. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):385-402, IX-X. doi: 10.1016/j.ecl.2005.02.001
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:41. doi: 10.1186/1750-1172-7-41
6. Gardner D, Shoback D. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. New York: McGraw-Hill. 2007;156-165.
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier Health Sciences. 2015.
8. Praw SS, Heaney AP. Medical treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *Int J Gen Med*. 2009;2:209-217. PMC2840568
9. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125
10. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):199-208. doi: 10.3122/jabfm.2012.02.110227
11. Ferone D, Pivonello C, Vitale G, et al. Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease. *Endocrine*. 2014;46(2):181-198. doi: 10.1007/s12020-013-0098-5
12. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма. // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т.58. — №4. — С. 35-41. [Belaia ZE, Rozhinskaya LI, Mel'nichenko GA, Dedov II. Current views of the screening and diagnostics of endogenous hypercorticism. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2012;58(4):35-41. (In Russ.).] doi: 10.14341/probl201258435-41
13. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549-559. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x
14. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(6):571-578.
15. Valderrabano P, Aller J, Garcia-Valdecasas L, et al. Results of repeated transphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(4):176-183. doi: 10.1016/j.endonu.2013.10.008
16. Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, et al. Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(3):639-643. doi: 10.1210/jcem-63-3-639
17. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):91-99. doi: 10.1530/EJE-07-0514
18. Korlym (mifepristone) tablets prescribing information [Internet]. Corcept Therapeutics Inc. 2012. Available On: http://www.corcept.com/news_events/view/pr_1329524335
19. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228-252. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005
20. Van Der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ. Preclinical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:Suppl 1:S45-S51. doi: 10.1530/eje.1.02350
21. Trementino L, Cardinaletti M, Concettoni C, et al. Salivary cortisol is a useful tool to assess the early response to pasireotide in patients with Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(1):60-67. doi: 10.1007/s11102-014-0557-x
22. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):914-924. doi: 10.1056/nejmoa1105743
23. Trementino L, Cardinaletti M, Concettoni C, et al. Up-to 5-year efficacy of pasireotide in a patient with Cushing's disease and pre-existing diabetes: literature review and clinical practice considerations. *Pituitary*. 2015;18(3):359-365. doi: 10.1007/s11102-014-0582-9
24. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K, et al. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):458-465. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.011
25. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab*. 2013;39(1):34-41. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.005
26. Анциферов М.Б., Пронин В.С. Противоопухолевый эффект аналогов соматостатина при соматотропиномах: обзор последних исследований // *Фарматека*. — 2014. — №5. — С. 26-31. [Antsiferov MB, Pronin VS. Protivoopukholevyy effekt analogov somatostatina pri somatotropinomakh: obzor poslednikh issledovaniy // *Farmateka*. 2014;(5):26-31. (in Russ.).]
27. Анциферов М.Б., Пронин В.С. Использование клинко-лабораторных предикторов в прогнозировании антисекреторного и антипролиферативного действия аналогов соматостатина при лечении акромегалии: обзор последних исследований // *Фарматека*. — 2015. — №5. — С. 53-60. [Antsiferov MB, Pronin VS. Ispol'zovanie kliniko-laboratornykh prediktorov v prognozirovani antisekretornogo i antiproliferativnogo deystviya analogov somatostatina pri lechenii akromegalii: obzor poslednikh issledovaniy. *Farmateka*. 2015;(5):53-60. (in Russ.).]