

Особенности клинической картины, диагностики и лечения болезни Иценко—Кушинга у детей



А.В. Солнцева ¹, Н.В. Волкова ²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск

² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Болезнь Иценко—Кушинга редко встречается у детей. От своевременности постановки диагноза и лечения зависит ростовой прогноз, адекватность формирования пика костной массы, развитие метаболических осложнений заболевания. В статье представлены современные данные об особенностях клинической картины, диагностики и лечения болезни Иценко—Кушинга в детском возрасте.

Ключевые слова: болезнь Иценко—Кушинга, дети, кортизол, аденокортикотропный гормон, индекс массы тела, скорость роста.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — это нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников [39].

БИК является одной из основных причин синдрома гиперкортизолизма (синдрома Кушинга) в детском возрасте. Последний включает в себя группу заболеваний, для которых характерно длительное воздействие на организм избыточного количества глюкокортикоидов различного генеза. Наиболее часто синдром Кушинга развивается на фоне приема глюкокортикоидных препаратов [39]. Эндогенный гиперкортизолизм у детей встречается редко. Заболеваемость синдромом Кушинга составляет 2—5 случаев на 1 миллион человек в год, из них 10 % приходится на детский возраст. У детей младше 7 лет в структуре причин гиперкортизолизма преобладают АКТГ-независимые формы синдрома Кушинга: аденома, карцинома, узелковая гиперплазия коры надпочечников, синдром МакКьюна—Олбрайта. У пациентов старше 7 лет на первый план выходят АКТГ-секретирующие опу-

холи гипофиза (75 % случаев заболевания). В допубертатном возрасте частота встречаемости БИК у мальчиков в 1,5—2 раза выше, чем у девочек [27]. Эктопическая секреция АКТГ (при карциноидных опухолях бронхов, тимуса, медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, мелкоклеточном раке легких) составляет не более 1 % случаев гиперкортизолизма у детей [21].

Клиническая картина

Главными клиническими проявлениями БИК в детском возрасте являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела. Несмотря на то, что у большинства пациентов с гиперкортизолизмом ожирение сопровождается характерными изменениями внешности, родители и педиатры часто не связывают наблюдаемые симптомы с заболеванием. От появления первых признаков болезни до постановки диагноза в среднем проходит (2,5 ± 1,7) года [34].

Ожирение

При синдроме Кушинга отмечается перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу.

Стаття надійшла до редакції 2 березня 2018 р.

Характерно ее отложение на животе и груди, в височных ямках и щеках («лунообразное лицо»), формирование жировых подушек над ключицами и в области VII шейного позвонка [41]. У детей ожирение на фоне БИК имеет более равномерный характер с увеличением массы как висцерального, так и подкожного жира [10].

Скорость роста и костный возраст

Задержка роста — один из наиболее значимых и ранних признаков гиперпродукции кортизола в детском возрасте и может предшествовать появлению других симптомов заболевания [10]. Глюкокортикоиды подавляют рост посредством следующих механизмов:

- 1) увеличивают секрецию соматостатина гипоталамусом и снижают продукцию гормона роста;
- 2) уменьшают экспрессию рецепторов к соматотропину и выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [26];
- 3) обладают прямым действием на эпифизарные зоны роста (ингибируют пролиферацию хондроцитов, синтез коллагена и сульфатирование гликозаминогликанов хрящевой ткани) [37].

Для пациентов с БИК наряду со снижением скорости роста характерна задержка костного созревания [29]. Отставание костного возраста (КВ) при длительном воздействии высоких уровней глюкокортикоидов обусловлено несколькими факторами:

- 1) сниженной секрецией соматотропного гормона;
- 2) резистентностью к гормону роста вследствие уменьшения экспрессии рецепторов гормона роста в хондроцитах и соматотропин-связывающего белка, повышения уровня циркулирующих ингибиторов ИФР-1;
- 3) дефицитом половых стероидов при задержке полового развития;
- 4) подавлением продукции сосудистого эндотелиального фактора, что ведет к нарушению формирования сосудистой сети в хрящевой пластинке роста и замедлению эндохондральной оссификации;
- 5) уменьшением количества зрелых остеоцитов путем индукции апоптоза остеобластов;
- 6) стимуляцией остеокластов [29].

Результаты исследований, посвященных изучению особенностей костного созревания у пациентов детского возраста с синдромом Кушинга, переменны. Так, в работах С. J. Peters (2007) и S. V. Acharya (2010) отставание КВ от паспортного выявлено у большинства детей с БИК: 88 и 73 % соответственно [1, 29]. Степень задержки костного созревания положительно коррелировала с возрастом пациентов и длительностью заболевания, отрицательно — с коэффициентом стандартного отклонения (SDS) роста [29]. В исследовании M. B. Lodish и соавт. (2014) участвовали 124 ребенка с эндогенным синдромом Кушинга (91 пациент с БИК и 33 — с АКГТ-независимым гиперкортизолемией). Зарегистрировано отставание КВ у 3,2 %, опережение —

у 21 % и соответствие паспортному — у 76 % пациентов [19]. M. A. Magiakou и соавт. (1994) установили совпадение костного и фактического возраста у 81 %, отставание — у 11 %, ускорение — у 8 % детей с синдромом Кушинга [24]. Соответствие КВ паспортному и его опережение у части пациентов обусловлено стимулированием продукции предшественников андрогенов (дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростендиона) в сетчатой зоне коры надпочечников повышенным уровнем АКГТ. В периферических тканях надпочечниковые андрогены конвертируются при участии ароматазы в эстрогены. В противоположность вышеперечисленным эффектам глюкокортикоидов эстрогены ускоряют костное созревание и закрытие зон роста [29].

Кожные проявления

Появление акне, гипертрихоза и гирсутизма при БИК связано с конверсией предшественников надпочечниковых андрогенов в периферических тканях в тестостерон и дигидротестостерон. Последние стимулируют рост остевых волос в гормон-зависимых зонах и активируют сальные железы [4].

Лицевая плетора (гиперемия щек в сочетании с одутловатостью) — один из симптомов гиперкортизолемии. Термин происходит от греческого слова «pletho» — наполняю. Патопатология этого явления полностью не изучена. Предполагают, что покраснение щек связано с истончением кожи вследствие снижения синтеза коллагена и увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в крови [17]. Усиление эритропоэза происходит под действием надпочечниковых андрогенов. Известно стимулирующее влияние глюкокортикоидов на кроветворение за счет модуляции чувствительности клеток — предшественниц эритроцитов к ростовым факторам и увеличения продукции эритропоэтина [15]. A. Afshari и соавт. (2015) исследовали динамику изменения плеторы у пациентов с БИК в послеоперационный период методом мультиспектрального интрадермального сканирования в ближней инфракрасной области спектра. Авторы предложили использовать скорость редукции плеторы как ранний критерий ремиссии заболевания и прогностический признак вероятности рецидива БИК [2].

Мышцы

Большинство пациентов с БИК отмечают проксимальную мышечную слабость. Атрофия мышц развивается из-за катаболического эффекта глюкокортикоидов на белковый обмен, митохондриальной дисфункции и снижения уровня калия и фосфора в крови. В большей степени уменьшается количество «быстрых» (гликолитических) волокон 2b-типа [14].

Половое развитие

Для детей допубертатного возраста с синдромом Кушинга характерно изолированное преждевременное адренархе, связанное с действием надпочечниковых андрогенов [39]. У пациентов подросткового возраста часто наблюдается задержка

Таблица

Основные клинические проявления БИК у детей и взрослых [37, 39]

Симптомы	Процент встречаемости у детей	Процент встречаемости у взрослых
Увеличение индекса массы тела	92–98	71–96
Снижение скорости роста	86	—
Изменение черт лица	100	81
Общая и мышечная слабость	76	70
Вирилизация, гирсутизм	59	34–68
Эмоциональная лабильность, депрессия	59	41
Головная боль	51	31–38
Стрии	36–49 (чаще у подростков)	40–48
Артериальная гипертензия	49	63–88
Плетора	46	55
Акне	44–46	27
Низкорослость (рост < -2 SDS)	37–43	—
Формирование жировых подушек в области VII шейного позвонка	28	34–67

полового развития [11]. Установлено, что нейроны гипоталамуса, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг гормон, имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Повышенный уровень кортизола блокирует секрецию люлиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом [3]. С. Dupuis и соавт. (2007) отметили низкие концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), у подростков с БИК [11]. Уменьшение уровня ГСПГ связано со глюкокортикоид-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которая подавляет выработку этого белка в печени. ГСПГ обладает высоким сродством к тестостерону и практически не связывается с ДГЭА и андростендионом, поэтому его недостаток приводит к росту уровня свободных андрогенов и усилению вирилизации [35].

Остеопения

М.В. Lodish и соавт. (2010) выявили остеопению поясничного отдела позвоночника у 38 %, шейки бедра — у 23 % детей с БИК [20]. Снижение минеральной плотности скелета при гиперкортизолизме происходит вследствие:

1) прямого действия глюкокортикоидов на остеобласты и остеокласты, ведущего к активации резорбции и подавлению образования костной ткани [44];

2) уменьшения почечной реабсорбции и всасывания кальция в кишечнике [23];

3) недостатка физической активности пациентов из-за мышечной слабости и атрофии [20];

4) дефицита гормонов, которые имеют большое значение для остеогенеза (половых стероидов при задержке полового развития, гормона роста) [36].

Темпы прироста костной массы наиболее высоки в период раннего и среднего пубертата, поэтому манифестация синдрома Кушинга в этом

возрасте оказывает значительное влияние на конечную минеральную плотность костной ткани (МПК). В работе М.В. Lodish (2010) отмечена частичная обратимость остеопении поясничных позвонков и в меньшей степени — шейки бедра у детей с БИК через 18 месяцев после оперативного лечения [20]. Наблюдение за девочками-близнецами, у одной из которых в возрасте 14 лет диагностирована и удалена АКТГ-секретирующая аденома гипофиза, выявило долговременное отрицательное влияние гиперкортизолемии на формирование костной ткани. Через 27 месяцев после операции отмечено увеличение МПК поясничных позвонков с -3,2 до -1,9 SDS. Но этот показатель был значительно ниже, чем у сестры-близнеца (0 SDS), и пациентка оставалась в группе риска по развитию остеопороза [18].

У детей младшего возраста единственными клиническими проявлениями БИК могут быть снижение скорости роста и прогрессирующее ожирение. Этот феномен «ножниц» — отклонение SDS роста ниже нуля на фоне увеличения ИМТ — позволяет дифференцировать синдром Кушинга от экзогенно-конституционального ожирения, при котором большинство детей имеет высокое физическое развитие [39]. Основные симптомы БИК и частота их встречаемости у детей и взрослых представлены в таблице.

Диагностика

Диагностика БИК состоит из трех этапов [34].

1. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола.

1. Исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

2. Определение концентрации свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00.

При невозможности выполнения этих проб исследуют уровень кортизола в крови в 8:00 и 23:00. В норме утренний показатель более чем на 50 % выше вечернего. Данный тест позволяет выявить нарушение циркадности продукции кортизола.

3. Малая проба с дексаметазоном: определение уровня кортизола в сыворотке крови в 8:00 утра после приема 1 мг препарата в 23:00. У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневную малую пробу. В течение 48 часов каждые 6 часов пациент принимает 0,5 мг дексаметазона (для пациентов с массой тела менее 40 кг суточная доза препарата — 30 мкг/кг) [40]. На третий день в 8:00 определяют концентрацию кортизола в крови. Нормальный его уровень не превышает 50 нмоль/л. В норме в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи происходит подавление секреции АКТГ и кортизола [24].

В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола рекомендуется использовать как минимум два теста первой линии [24].

II. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортизолизма.

Для уточнения причины синдрома Кушинга определяют концентрацию кортизола и АКТГ в суточном ритме. При выявлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью менее 5 пг/мл) на фоне высокого уровня кортизола диагностируют АКТГ-независимый синдром Кушинга. Отсутствие подавления выработки АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (нормальные или повышенные показатели этого гормона) свидетельствует в пользу АКТГ-зависимого гиперкортизолизма [13, 40].

III. Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома.

Для АКТГ-эктопированного синдрома характерны высокие уровни АКТГ в вечернее время.

Тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма основаны на предположении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. При кортикотропиноме с большей вероятностью произойдет подавление секреции АКТГ в ответ на высокие дозы глюкокортикоидов. Эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами [43]. Большую пробу с дексаметазоном проводят следующим образом: прием 8 мг дексаметазона в 23:00 и определение уровня кортизола в 8.00. У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневный тест: прием 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 48 часов (пациентам с массой тела менее 40 кг — 120 мкг/кг/сут) с последующим определением концентрации кор-

тизола крови на третий день в 8.00 [40]. Проба считается положительной, если уровень кортизола снижается более чем на 50 % от исходного. При БИК в большинстве случаев проба положительная. Но иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона. Кроме того, продукция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями снижается под действием глюкокортикоидов [16].

В последние годы большую пробу с дексаметазоном реже используют в клинической практике [34, 40]. Вместо нее в европейских руководствах по диагностике БИК рекомендован тест с кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ) [13, 33, 34]. Препарат КРГ вводят внутривенно в дозе 1 мкг/кг, но не более 200 мкг. На 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 210 минутах производят забор крови для определения уровня АКТГ и кортизола. Для БИК характерно повышение концентрации АКТГ относительно базальной более чем на 35 % и кортизола — более чем на 20 % [45]. У детей с БИК подъем уровня кортизола в ответ на стимуляцию КРГ выше по сравнению со взрослыми пациентами, что повышает чувствительность этого метода в педиатрической практике [40].

Всем пациентам с подозрением на АКТГ-зависимый синдром Кушинга показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием. Оптимальная толщина среза составляет 2–3 мм. Т₂-взвешенные изображения позволяют визуализировать кистозные компоненты после введения контраста [13].

Большинство кортикотропином у детей — микроаденомы диаметром до 5 мм [33]. АКТГ-секретирующие макроаденомы в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых (2 и 15 % случаев соответственно) [40]. Аденомы обычно имеют гипозоногенный сигнал на фоне интактной ткани гипофиза и плохо накапливают контраст [4]. Согласно результатам двух крупных исследований частота выявления кортикотропином у детей с помощью МРТ составила 63 и 55 % [6, 40]. С другой стороны, выявление микроаденомы не всегда означает, что найдена причина заболевания. По данным Н. Вuurman и соавт. (2006), инциденталомы гипофиза выявляют у 10 % здоровых людей в популяции [8].

В случаях, когда результат МРТ головного мозга не позволяет верифицировать диагноз, рекомендовано проведение одномоментного двухстороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции аналогом кортиколиберина. Поскольку кровь от каждой половины гипофиза оттекает в нижний каменистый синус на той же стороне, с помощью катетеризации и взятия образца венозной крови одновременно из обоих синусов можно дифференци-

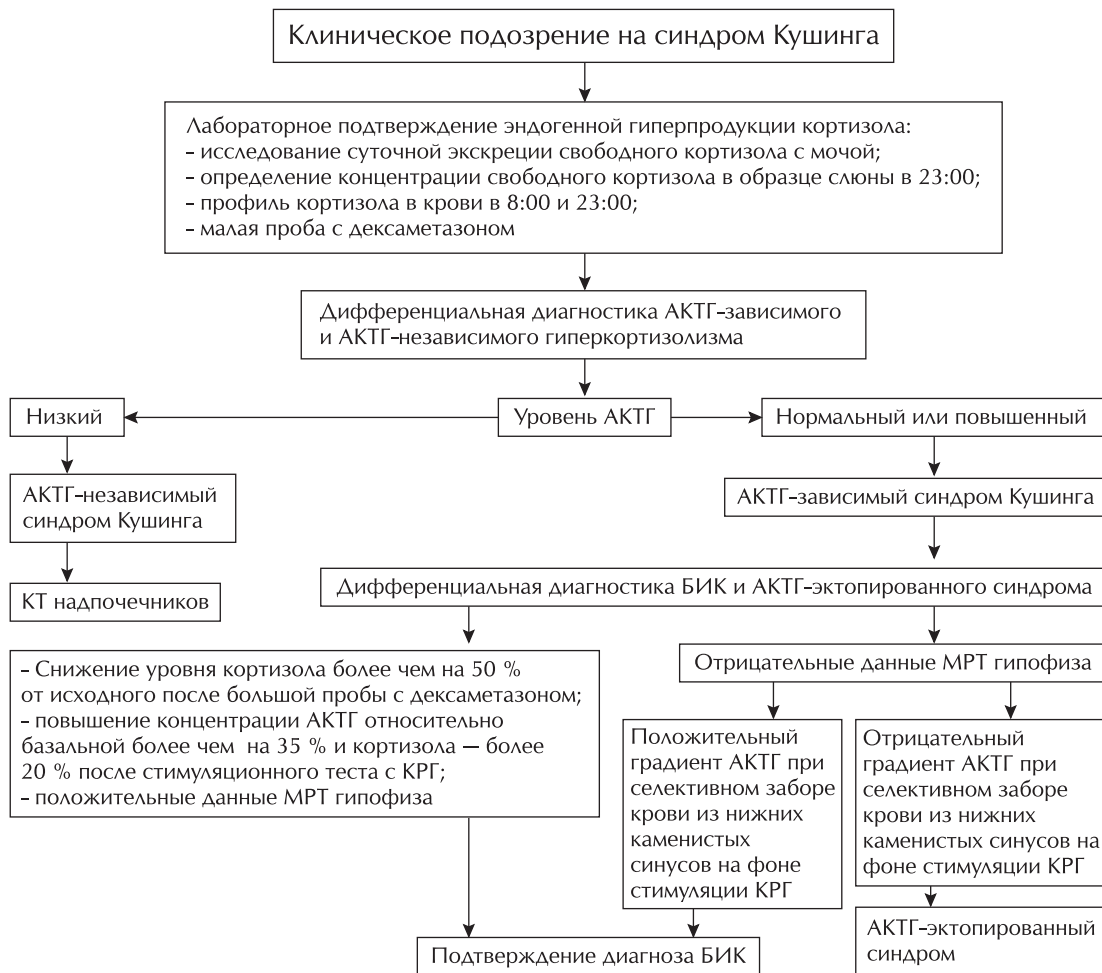


Рисунок. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Кушинга [13, 24, 34, 40]

ровать гипофизарную продукцию АКТГ от эктопической [43]. Отношение концентрации АКТГ к крови из каменистого синуса к его уровню в периферической крови более 3,0 после введения КРГ (положительный градиент АКТГ) свидетельствует в пользу БИК. Так как вероятность АКТГ-эктопического синдрома у детей очень низка, основной целью этого исследования в педиатрической практике является уточнение локализации аденомы путем выявления срединной или односторонней повышенной секреции АКТГ [40]. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов — это высокоспециализированный метод обследования. Его должен выполнять специалист с достаточным опытом проведения у взрослых пациентов [39].

Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Кушинга представлен на рисунке [13, 24, 34, 40].

Лечение

До недавнего времени для удаления аденомы гипофиза использовали два основных типа операций: микроскопические трансфеноидальные и транскраниальные вмешательства [40]. Малые

размеры аденомы и самой железы, низкая пневматизация клиновидной пазухи у детей делает микроскопическую операцию технически сложной [38]. В последние годы освоена и внедрена методика эндоскопического трансназального удаления аденомы гипофиза. Применение эндоскопов с различными углами зрения позволяет обеспечить широкий обзор зоны вмешательства [5]. Другие преимущества метода включают меньшую инвазивность, отсутствие риска повреждения зубных зачатков, снижение частоты развития недостаточности гормонов передней доли гипофиза и несахарного диабета [38, 39]. В настоящее время эндоскопическое трансназальное удаление микроаденомы является методом выбора при лечении БИК у детей [39].

Радиотерапию (РТ) применяют в качестве метода лечения второй линии. Решение о необходимости лучевой терапии обычно принимают в течение 2–4 недель после операции, если не достигнута ремиссия заболевания [33]. Согласно протоколам РТ, доза облучения составляет 45 Грей за 25 фракций на протяжении 35 суток [31]. Установлено, что дети с БИК отвечают на РТ быстрее, чем взрослые пациенты [42]. В результате лучевой

терапии ремиссия БИК наступает у 92 % детей в среднем через 0,83 года (0,13–2,86 года) после облучения. В течение 1 года у большинства пациентов развивается дефицит гормона роста, преимущественно транзиторного характера. Недостаточность гонадотропных гормонов и вторичный гипотиреоз после лучевой терапии встречаются редко [9].

Критерии ремиссии БИК

У пациентов с БИК высокий уровень кортизола по принципу отрицательной обратной связи ингибирует выработку кортиколиберина гипоталамусом и АКТГ — нормальными кортикотрофами гипофиза. После удаления кортикотропиномы сохраняется подавление секреции АКТГ и развивается транзиторный гипокортицизм [12]. Степень и длительность недостаточности надпочечников имеет большое значение как критерий ремиссии и прогностический фактор вероятности рецидива БИК [12].

Утренний уровень кортизола крови менее 50 нмоль/л в первую неделю после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10 % за 10 лет). Концентрация кортизола от 50 до 138 нмоль/л также указывает на ремиссию заболевания. Пациенты с уровнем более 138 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании и наблюдении. Даже при выходе на ремиссию они имеют более высокий риск рецидива БИК [7].

В качестве дополнительного исследования рекомендовано исследование суточной экскреции кортизола с мочой. Содержание гормона в моче менее 55 нмоль/сут свидетельствует о ремиссии; показатель в пределах нормы, но выше 55 нмоль/сут является сомнительным; уровень выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания [7].

А.М. Pereira и соавт. (2003) установили высокое прогностическое значение исследования утренней концентрации кортизола в более поздние послеоперационные сроки. Отмечено, что выявление уровня кортизола менее 138 нмоль/л через 6–12 недель после оперативного вмешательства характерно для стойкой ремиссии с чувствительностью 94 % и специфичностью 79 %. Определение концентрации кортизола ниже 50 нмоль/л через две недели после операции свидетельствует в пользу ремиссии БИК с чувствительностью и специфичностью 67 и 79 % соответственно [28].

Послеоперационное ведение пациентов

В послеоперационный период необходима заместительная терапия гидрокортизоном в физиологических дозах (8–12 мг/м²/сут в два приема)

[22]. Восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси может длиться несколько месяцев. Каждые 3–6 недель дозу гидрокортизона следует постепенно снижать под контролем артериального давления, гликемии, утреннего уровня кортизола крови [32].

Через 3–6 месяцев после операции рекомендуется проведение стимуляционной пробы с аналогом АКТГ на фоне отмены гидрокортизона в течение 24 часов для оценки восстановления функции надпочечников. В случае повышения уровня кортизола после стимуляции более 500 нмоль/л заместительную терапию можно прекращать [32].

В послеоперационный период необходим мониторинг функции передней и задней долей гипофиза. Частота развития гипопитуитаризма варьирует в пределах 3,1–68,8 % и зависит от размера опухоли (микро- или макроаденома), оперативного доступа и методики, опыта хирурга [30]. Преобладает недостаточность гормона роста и гонадотропных гормонов; центральный гипотиреоз и несахарный диабет встречаются реже [32]. Дефицит гипофизарных гормонов чаще носит транзиторный характер. Так, несахарный диабет развивается у 4,6–15 % взрослых пациентов с БИК, оперированных эндоскопическим способом; в 0,4–2,3 % случаев недостаточность антидиуретического гормона сохраняется. В среднем после эндоскопических операций персистирующая недостаточность гипофизарных гормонов формируется у 10 % взрослых и у 12 % детей с БИК [38].

В послеоперационный период необходимо контролировать скорость роста, динамику костного возраста. Через 1–2 года рекомендуется проведение стимуляционных проб для исключения дефицита соматотропного гормона. При отсутствии ускорения роста эти пробы следует проводить через 3–6 месяцев. В случаях низкого ростового прогноза у подростков возможно сочетание лечения гормоном роста с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона [39].

При выявлении остеопении рекомендовано назначение соответствующего лечения и регулярный контроль МПК [32].

Выводы

БИК редко встречается в детском возрасте. Главными клиническими проявлениями гиперкортизолизма у детей являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела. Поэтому пациенты, имеющие сочетание этих симптомов, должны быть обследованы для исключения синдрома Кушинга.

Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения, регулярный клинический и гормональный мониторинг в послеоперационный период, своевременное назначение заместитель-

ной терапии при развитии гипопитуитаризма у детей с БИК способствуют достижению стойкой ремиссии заболевания, улучшают ростовой про-

гноз, обеспечивают нормальное половое созревание и фертильность, помогают достижению высокого качества жизни.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Н.В. Волкова, А.В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н.В. Волкова; редактирование — А.В. Солнцева.

ЛИТЕРАТУРА

- Acharya S.V., Gopal R.A., Lila A., Menon P.S. Bone age and factors affecting skeletal maturation at diagnosis of paediatric Cushing's disease // *Pituitary*. — 2010. — 13 (4). — P. 355–360.
- Afshari A., Ardeshirpour Y., Lodish M.B., Gourgari E. Facial Plethora: Modern Technology for Quantifying an Ancient Clinical Sign and Its Use in Cushing Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 100 (10). — P. 3928–3933.
- Ahima R.S., Harlan R.E. Glucocorticoid receptors in LHRH neurons // *Neuroendocrinology*. — 1992. — 56. — P. 845–850.
- Auchus R.J. Adrenarche — Physiology, Biochemistry and Human Disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2004. — 60 (3). — P. 288–296.
- Bastos R.V., Silva C.M., Tagliarini J.V. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials // *Arch. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 60 (5). — P. 411–419.
- Batista D.L., Oldfield E.H., Keil M.F., Stratakis C.A. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 94 (8). — P. 2757–2765.
- Billir B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., Melmed S. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93 (7). — P. 2454–2462.
- Buurman H., Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154 (5). — P. 753–758.
- Chan L. et al. Long-term anterior pituitary function in patients with paediatric Cushing's disease treated with pituitary radiotherapy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — 156. — P. 477–482.
- Davies J.H., Storr H.L., Davies K., Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — 62 (4). — P. 466–472.
- Dupuis C.C., Storr H.L., Perry L.A., Ho J.T., Ahmed L. Abnormal puberty in paediatric Cushing's disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — 66 (6). — P. 838–843.
- Estrada J., García-Uría J., Lamas C., Alfaro J. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (12). — P. 5695–5699.
- Guaraldi F., Storr H.L., Ghizzoni L., Ghigo E. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change // *Horm. Res. Paediatr.* — 2014. — 81 (3). — P. 145–155.
- Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 17 (5). — P. 913–916.
- Gursoy A., Dogruk U.A., Ayturk S. Polycythemia as the first manifestation of Cushing's disease // *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — 29 (8). — P. 742–744.
- Katznelson L., Bogan J.S., Trob J.R. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — 83. — P. 1619–1623.
- Krieger D.T. Cushing's syndrome. — Berlin; New York: Springer-Verlag, 1982. — 142 p.
- Leong G.M., Mercado-Asis L.B., Reynolds J.C. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81 (5). — P. 1905–1911.
- Lodish M.B., Gourgari E., Sinaii N. Skeletal maturation in children with Cushing Syndrome is not consistently delayed: the role of corticotropin, obesity, and steroid hormones, and the effect of surgical cure // *J. Pediatr.* — 2014. — 164 (4). — P. 801–806.
- Lodish M.B., Hui-Pin Hsiao H.P., Sembis A., Sinaii N., Effects of Cushing Disease on Bone Mineral Density in a Pediatric Population // *J. Pediatr.* — 2010. — 156 (6). — P. 1001–1005.
- Lodish M. Cushing's syndrome in childhood: update on genetics, treatment, and outcomes // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2015. — 22 (1). — P. 48–54.
- Lodish M., Dunn S.V., Sinaii N. et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (5). — P. 1483–1491.
- Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — 112. — P. 352–364.
- Magiakou M.A., Chrousos G.P. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies // *The Journal of Endocrinological. Investigation*. — 2002. — 25 (2). — P. 181–194.
- Magiakou M.A., Mastorakos G., Oldfield E.H. Cushing's Syndrome in Children and Adolescents — Presentation, Diagnosis, and Therapy // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — 331. — P. 629–636.
- Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2013. — 9 (5). — P. 265–276.
- Paragliola R.M., Locantore P., Pontecorvi A., Corsello S.M. Pediatric Cushing's Disease and Pituitary Incidentaloma: Is This a Real Challenge? // *Case Rep. Endocrinol.* — 2014. — 851942.
- Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., Schutte P.J. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88 (12). — P. 5858–5864.
- Peters C.J., Ahmed M.L., Storr H.L., Davies K.M. Factors influencing skeletal maturation at diagnosis of paediatric Cushing's disease // *Horm. Res.* — 2007. — 68 (5). — P. 231–235.
- Pivonello R., Leo M., Cozzolino A., Colao A. The Treatment of Cushing's Disease // *Endocr. Rev.* — 2015. — 36 (4). — P. 385–486.
- Plowman P.N. Pituitary radiotherapy: techniques and potential complications // *Clinical Endocrine Oncology*. Oxford, Blackwell Scientific. — 1997. — P. 185–188.
- Ragnarsson O., Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — 169 (5). — P. 139–1152.
- Savage M.O., Chan L.F., Afshar F. Advances in the Management of Paediatric Cushing's Disease // *Horm. Res.* — 2008. — 69. — P. 327–333.
- Savage M.O., Storr H.L. Pediatric Cushing's disease: Management Issues Indian. *J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 16 (Suppl. 2). — P. 171–175.
- Selby C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance // *Annals of Clinical Biochemistry*. — 1990. — 27. — P. 532–541.
- Soyka L.A., Fairfield W.P., Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3951–3963.
- Sperling M.A. *Pediatric Endocrinology*. — 4th ed. — New York: Alan R. Liss, 2014. — 1080 p.
- Storr H.L., Drake W.M., Evanson J., Matson M. Endonasal endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: early experience and outcome in paediatric Cushing's disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2014. — 80 (2). — P. 270–276.
- Storr H.L., Savage M.O. Management of Endocrine Disease: Paediatric Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — 173 (1). — P. 35–45.
- Storr H.L., Alexandraki K.I. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 164 (5). — P. 667–674.
- Sulentic P., Grossman A. Cushing's Syndrome // *Endotext*. [Internet]. — Last Update: July 17, 2017.
- Thoren M. et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by stereotactic pituitary irradiation // *Acta Paediatr. Scand.* — 1986. — 75. — P. 388–395.
- Utz A., Billir B. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 51. — P. 1329–1338.
- Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., Manolagas S.C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone // *J. Clin. Invest.* — 1998. — 102. — P. 274–282.
- Yanovski J.A. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // *JAMA*. — 1993. — 269 (17). — P. 2232–2238.

Особливості клінічної картини, діагностики та лікування хвороби Іценка—Кушинга в дітей

А.В. Солнцева ¹, Н.В. Волкова ²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Хвороба Іценка—Кушинга рідко трапляється в дітей. Від своєчасності встановлення діагнозу й лікування залежить ростовий прогноз, адекватність формування піку кісткової маси, розвиток метаболічних ускладнень захворювання. У статті представлено сучасні дані про особливості клінічної картини, діагностики та лікування хвороби Іценка—Кушинга в дитячому віці.

Ключові слова: хвороба Іценка—Кушинга, діти, кортизол, адренокортикотропний гормон, індекс маси тіла, швидкість росту.

Characteristics of clinical picture, diagnosis and treatment of Cushing's disease in children

A.V. Solntsava ¹, N.V. Volkava ²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

In children Cushing's disease is rare. Growth prognosis, adequacy of development of peak bone mass, development of metabolic complications of the disease all depend on timeliness of diagnosis and treatment. Presented in this article are contemporary data on peculiarities of clinical picture, diagnosis and treatment of Cushing's disease in childhood.

Key words: Cushing's disease, children, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, body mass index, growth rate.