ОБЗОРЫ

Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы)

А.М. Сатыбалдыев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Глюкокортикоиды (ГК) используют для лечения различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний благодаря их противовоспалительным и иммунорегуляторным свойствам. Однако ГК могут приводить к развитию многих нежелательных реакций (НР): артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, апноэ сна, остеопороз, миопатия и нарушения коагуляции и фибринолиза, которые являются компонентами синдрома Иценко – Кушинга (СК). Известно, что НР, индуцированные ГК, зависят от их состава, способа введения, дозы и продолжительности лечения. Однако основные патогенетические механизмы НР четко не определены. Имеются доказательства, указывающие на роль дисбаланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, а также возможную связь с оксидом азота, простаноидами (простагландины, простациклин и тромбоксан), ангиотензином II, вазопрессином, аргинином, эндотелинами, катехоламинами, нейропептидами Y и предсердным натрийуретическим пептидом. Также свой вклад вносят усиление окислительного стресса, активизация системы ренин – ангиотензин, эскалация прессорного ответа, метаболический синдром и апноэ сна. Идеальным могло бы стать прерывание лечения ГК, но чаще всего это невозможно из-за последующего обострения заболевания. Кроме того, необходимо тщательно планировать выбор дозы, времени и способа введения ГК и оценивать каждую НР. Центральное место в исследованиях должна занимать разработка ГК с выраженным противовоспалительным действием и незначительными метаболическими эффектами.

Ключевые слова: *эндогенный и экзогенный синдром Иценко – Кушинга; глюкокортикоиды; нежелательные реакции.*
Контакты: *Азамат Махмудович Сатыбалдыев* ***azamatsat@yandex.ru***
Для ссылки: *Сатыбалдыев АМ. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы). Современная ревматология. 2013;(4):78–84.*

Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (A review of literature)

A.M. Satybaldyev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Glucocorticoids (GCs) are used to treat different inflammatory and autoimmune diseases due to their anti-inflammatory and immunoregulatory properties. However, GC may lead to the development of many adverse reactions (ARs): hypertension, diabetes mellitus, lipid metabolic disturbances, sleep apnea, osteoporosis, myopathy, and coagulation and fibrinolysis disorders, which are components of the Itsenko – Cushing syndrome. ARs induced by GCs are known to depend on their composition, route of administration, dose, and duration of treatment. However, the major pathogenic mechanisms of ARs are not clearly defined. There is evidence suggesting a role for imbalance between vasoconstriction and vasodilation, and its possible association with nitric oxide, prostanoids (prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane), angiotensin II, vasopressin, arginine, endothelins, catecholamines, neuropeptides Y, and atrial natriuretic peptide. Enhanced oxidative stress, activated reninangiotensin system, escalating pressor response, metabolic syndrome, and sleep apnea also make their contribution. It could be ideal to discontinue GC treatment; but this is most commonly impossible because of a further disease exacerbation. In addition, it is necessary to carefully plan the choice of the dose, time, and route of administration of GCs and to evaluate each AR. The design of a GC with marked anti-inflammatory activity and insignificant metabolic effects must hold a central position in its researches.

Key words: *endogenous and exogenous Itsenko – Cushing syndrome; glucocorticosteroids; adverse reactions.*
Contact*: Azamat Makhmudovich Satybaldyev* ***azamatsat@yandex.ru***
For reference: *Satybaldyev AM. Cushing's glucocorticoid syndrome in the practice of a rheumatologist (a review of literature). Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):78–84.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2443*

Синдром Кушинга (СК, или синдром Иценко – Кушинга, синдром гиперкортицизма, кушингоид) объединяет группу заболеваний, развивающихся вследствие длительного хронического воздействия на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников, независимо от причины, которая вызвала повышение их уровня в крови. В основе патогенеза патологических изменений большинства органов и систем лежит в первую очередь гиперпродукция кортизола. Синдром чаще развивается при избыточном применении синтетических глюкокортикоидов (ГК).

Классификация. Различают ***эндогенный*** СК – ЭнСК (избыточный уровень кортизола вырабатывает организм хо-

зяина) и ***экзогенный*** СК – ЭкСК (в организм извне поступает избыточное количество, как правило, синтетических ГК – ***лекарственный, ятрогенный СК***).

Гиперкортицизм оказывает отрицательное воздействие на организм. ЭнСК развивается примерно в 10–15 случаях на 1 млн ежегодно, обычно поражает взрослых в возрасте 20–50 лет. Об ЭнСК говорят при избыточной продукции кортизола в случае микроаденомы гипофиза (***гипофизарный СК***) или эктопированной злокачественной кортикотропиномы, локализующейся в бронхах, яичках, яичниках (***эктопический СК***). Реже ЭнСК возникает при первичном поражении коры надпочечников доброкачественной или злокачественной опухолью, или при ее гипертрофии (***надпочечниковый СК***). Гормонально-активная опухоль коры надпочечников называется кортикостеромой. Из-за поступления в кровь избыточного количества кортизола снижается продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ), а оставшаяся ткань надпочечников подвергается атрофическим изменениям [1, 2].

Наиболее распространенной причиной СК является длительный прием синтетических ГК, которые назначают ревматологи, аллергологи, эндокринологи и врачи другого профиля. Ревматологи используют преднизолон и его аналоги при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), системных васкулитах и других аутоиммунных заболеваниях, при которых иммуноциты организма воздействуют на ткани и/или органы хозяина. При этом ГК используются для подавления иммунного ответа и уменьшения повреждения организма. В клинической практике СК наиболее часто наблюдается при лечении различных заболеваний и передозировке ГК. Знание причин и проявлений ЭкСК важно для ревматолога, нередко назначающего как повышенные дозы ГК, так и низкие на длительный срок. При воспалительных и аутоиммунных ревматических заболеваниях ГК обычно дают быстрый клинический эффект, но при этом отсутствует возможность быстрой отмены препарата. Это часто приводит к нежелательным реакциям (НР) и развитию ЭкСК. В проведенном в США крупном исследовании, посвященном лечению РА, выявлена ассоциация РА и ЭкСК при высоком относительном риске (RR=3,2) [3].

В МКБ-10 СК отведено место в IV классе болезней («Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ» – E00-E90) в блоке «Нарушения других эндокринных желез» – E20-E35 под кодом E24 «Синдром Иценко – Кушинга». В блок входят: E24.0 – «Болезнь Иценко – Кушинга гипофизарного происхождения»; E24.1 – «Синдром Нельсона»; E24.2 – «Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга»; E24.3 – «Эктопический АКТГ-синдром»; E24.4 – «Кушингоидный синдром, вызванный алкоголем»; E24.8 – «Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом»; E24.9 – «Синдром Иценко – Кушинга неуточненный» [2].

Настоящий обзор посвящен ЭкСК, связанному с использованием ГК и кодируемому в МКБ 10 как E24.2 – «Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга».

Применение ГК. ГК широко используются во всем мире. В США около 0,5% населения получает ГК по поводу различных хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [4], ежегодно регистрируется примерно для 10 млн новых назначений ГК. Нередко пациенты не знают о том, что препараты, которые они принимают, содержат ГК [5]. Описаны случаи ЭкСК, развившегося вследствие применения препаратов, в состав которых входили неупомянутые (скрытые) ГК [6]. Противовоспалительный эффект и иммунорегуляция делают ГК средством выбора при различных ревматических заболеваниях.

Клинические проявления СК часто усиливаются при применении высоких доз ГК [4]. Наблюдаются полнокровие, висцеральное ожирение, кровоподтеки от легкой травмы, истончение кожи, стрии, миопатия, депрессия или психоз, плохое заживление ран, учащение случаев инфицирования, глаукома и другие болезни глаз, артериальная гипертония (АГ). Осложнения: остеонекроз, остеопороз и спинальный эпидуральный липоматоз. Уровень андрогенов при ЭкСК возрастает нечасто, поэтому признаки вирилизации (гирсутизм и др.) развиваются редко [4].

НР и ЭкСК могут наблюдаться при приеме всех синтетических дериватов ГК: преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона (ДМ), бетаметазона и триамцинолона [4]. Остается неясным, какой из них имеет наибольший потенциал в отношении развития СК. Это зависит от состава ГК, формы, фармакокинетики, афинности к рецепторам, биологических возможностей организма, продолжительности применения и разного уровня чувствительности у отдельных пациентов [4]. Прием ГК внутрь хорошо коррелирует с ЭкСК. Большинство врачей осознают эту опасность и, прежде чем назначить ГК, оценивают соотношение «польза – вред» у конкретного пациента [4]. Любая форма (локальная, аэрозольная, ингаляционная, инъекционная) введения этих препаратов может привести к НР (включая ЭкСК) [4, 7–11].

Доза ГК, необходимая для контроля заболевания, является важнейшим фактором, определяющим развитие ЭкСК и других НР. СК обусловлен приемом (даже краткосрочным) высоких доз ГК или длительным использованием их низких доз (даже с коротким периодом полувыведения – гидрокортизон и кортизон) [4].

Состояния, связанные с ЭкСК (индуцированным ГК):

АГ – характерна для больных с ЭкСК и дозозависимо развивается примерно в 20% случаев [4, 12, 13]. Наиболее доказательна теория дисбаланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией и усиления вазоконстрикции, приводящей к АГ [12, 13]. Основные звенья патогенеза АГ, связанной с ГК, показаны на рис. 1. Результатом представленных изменений являются нарушения гемодинамики в различных отделах сосудистого русла.

Использование ДМ в дозе 0,5 мг/кг в сутки внутрь у собак сопровождалось уменьшением сердечного выброса и увеличением общего сопротивления периферических сосудов [17], при исследованиях у людей ДМ (3 мг/сут в течение 7 дней) повышал центральное и общее сопротивление периферических сосудов, не изменяя сердечного выброса [18]. Ограниченные исследования подтверждают влияние ДМ на региональную гемодинамику: 24-часовая инфузия (125 мг/кг в час) повышала среднее давление крови и снижала кровоток в почках и брыжейке и их проходимость [24].

Метаболические нарушения способствуют развитию и ухудшению течения АГ, индуцированной ГК. Ожирение связано со снижением экскреции натрия, увеличением объема плазмы и внеклеточной жидкости и усугублением АГ [12, 13]. Инсулинорезистентность (ИР) приводит к задержке натрия и воды, повышает активность симпатико-адреналовой системы, активирует локально систему ренин – анги-

отензин, сосудистую гипертрофию, повышает сосудистое сопротивление и приводит к АГ [12, 13].

ГК регулируют кровяное давление, влияя на ЦНС. При подкожном введении крысам меченного тритием ДМ изотопы были выявлены в таламусе (боковое ядро), гипоталамусе (переднемедиальное, перивентрикулярное, паравентрикулярное, дугообразное ядра), клетках голубоватого пятна, самого заднего поля и ядре одиночного пучка. При системном назначении ДМ проникает в мозг и цереброспинальную жидкость [25].

Остеопороз (ОП) – важный компонент ЭкСК [4]. Потеря кости наиболее быстрая в первые 6 мес лечения, затем замедляется, развиваются остеопения и ОП. Трабекулярная кость и корковый слой тел позвонков более чувствительны к воздействию ГК и после их отмены быстро восстанавливаются. Переломы происходят у 30–50% больных, леченных ГК, независимо от минеральной плотности костной ткани [26] и отличаются по локализации: например, при бронхиальной астме длительный прием ГК ассоциируется с частыми переломами ребер и позвоночника [27]. Ретроспективное когортное исследование 244 235 больных РА, принимающих ГК внутрь, показало дозозависимое увеличение частоты переломов шейки бедра, предплечья и позвонков (даже при низких дозах – 2,5 мг/сут) [28]. Прямую связь при приеме ГК между потерей костной ткани и реальным риском переломов трудно оценить из-за многофакторного происхождения изменений костного метаболизма. ГК замедляют метаболизм кальция и ремоделирование кости, снижая костеобразование и повышая резорбцию кости (рис. 2), уменьшают всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбцию в почках. Это приводит к гиперкальциурии, вторичному гиперпаратиреозу и повышенной резорбции кости [26].

ГК тормозят остеобластогенез, снижая синтез коллагена 1 типа и инсулиноподобного фактора роста, изменяя анаболический эффект трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), ингибируя Wnt-передачу и индуцируя апоптоз остеобластов и остеоцитов [26]. Циркуляция провоспалительных цитокинов снижает активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа и повышает активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, оказывает противоположный ГК эффект на паратгормон и тестостерон и является основным механизмом патогенеза повышенной резорбции кости. Другой ее механизм – стимуляция пролиферации остеокластов через подавление синтеза остеопротегерина, продукция активатора рецептора ядерного фактора κB и снижение продукции эстрогена и андрогенов [26, 28, 29].

Нарушения системы коагуляции/фибринолиза – тромбоэмболия является серьезным осложнением у больных с СК и ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью [4, 30]. Клинические исследования больных с СК показали активацию системы коагуляции (более высокие плазменные уровни фактора Виллебранда, факторов VIII, IX и XII), сниженную фибринолитическую активность (более низкие уровни PAI-1, tPA, или время лизиса сгустка эуглобина) и повышенные уровни факторов VIII, IX, XII и XI плазминогена и a_2-антиплазмина [31]. Эти эффекты связаны с ГК и полностью исчезают после хирургического лечения (при ЭнСК). ГК вызывают нарушения фибринолитической системы и коагуляции: повышение синтеза/секреции PAI-1, уровня комплекса тромбин – антитромбин и плазменных факторов VII, VIII, XI и фибриногена [32].

Скелетно-мышечные расстройства (миопатия) – характерны для СК и проявляются такими НР, как неспособность подняться с корточек из-за слабости проксимальных мышц ног и плечевого пояса [4, 33]. ГК влияют на мышечные волокна быстрого сокращения (тип 2В – фазические), вызывая атрофию (но не некроз) – следствие сниженного мышечного протеинового синтеза. Это опосредуется через повышенное окислительное фосфорилирование, ингибицию синтеза протеинов и нарушение возбудимости мышечной мембраны. Острая форма миопатии с проксимальной и дистальной мышечной слабостью коррелирует с повышен-

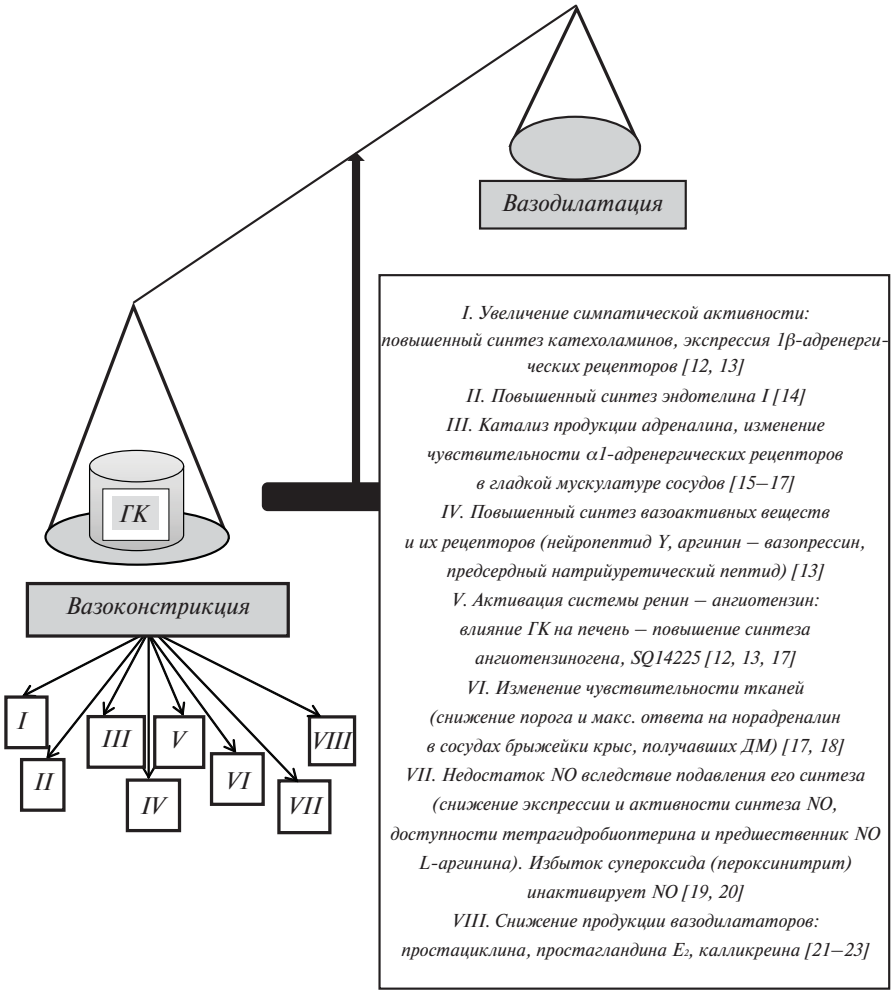

Рис. 1. *ГК и АГ*

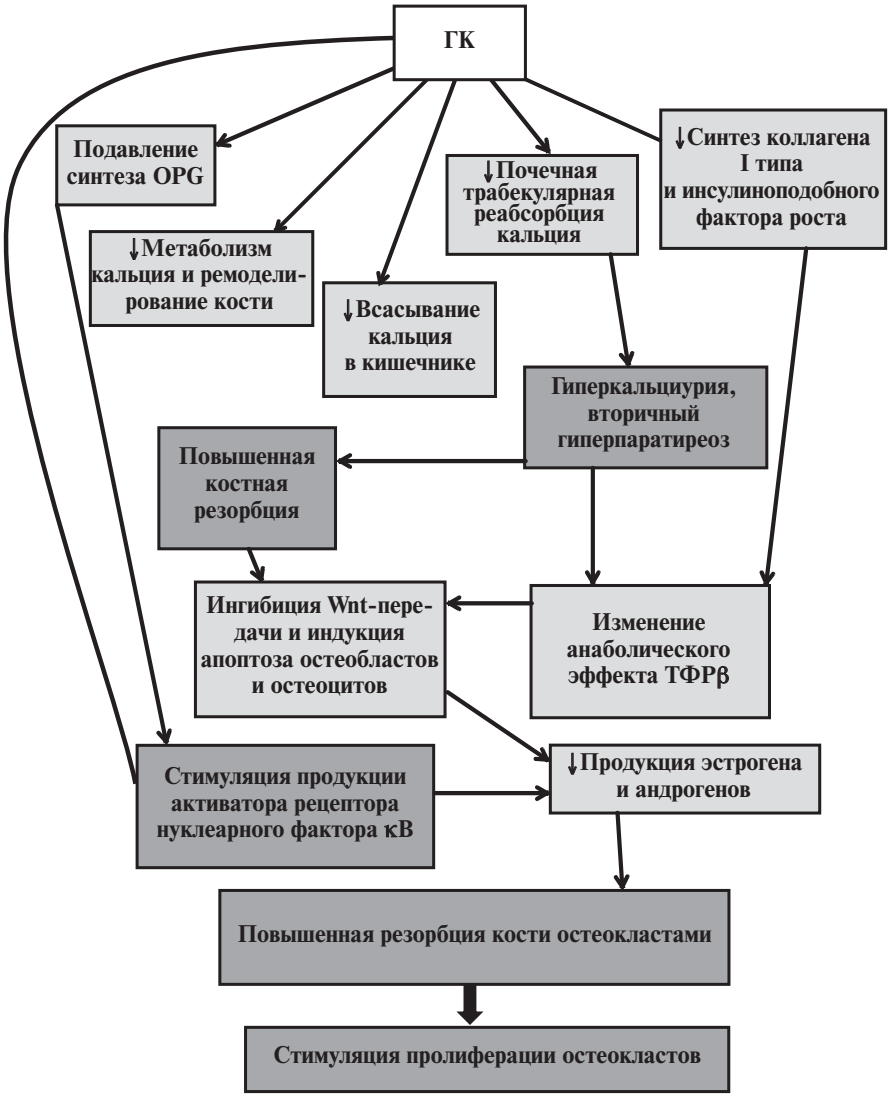

Рис. 2. *СК, индуцированный ГК, и ОП*

ным уровнем сывороточной КФК и является индикатором фокального или диффузного мышечного некроза, опосредуется гипокалиемией и рассматривается как результат прямого влияния ГК на скелетную мышцу. Она может сохраняться от 6 нед до нескольких месяцев даже после прекращения терапии ГК. Хроническая форма проявляется уже в начале использования ГК: первично вовлекаются проксимальные мышцы (уровень КФК нормальный или слегка повышенный), при этом не выявляются признаки фокального или диффузного мышечного некроза. Прямой корреляции миопатии с дозой ГК нет – миопатия может развиться у больных, которые получали всего 10 мг/сут преднизона [34].

Метаболический синдром – сниженная толерантность к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия и жировая дистрофия печени являются характерными НР при лечении ГК [35]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают теорию влияния ГК на различные стороны белкового, липидного и углеводного обмена, включая скелетную мускулатуру, печень и жировую ткань. ГК индуцируют ИР, непосредственно воздействуя на инсулиновый сигнальный каскад. В биоптатах скелетной мышцы у здоровых добровольцев после приема ДМ в дозе 4 мг/сут и у больных после трансплантации почки, получавших высокие дозы ГК, обнаружено снижение активности гликогенсинтазы [36, 37]. ГК индуцируют катаболизм белка, способствуя атрофии, уменьшению мышечной массы и повышению катаболизма аминокислот [38], которые негативно влияют на сигнальный инсулин [39], накопление глюкозы и синтез гликогена в мышце [40].

ГК индуцируют процесс липолиза в организме [40] и ИР печени, приводя к повышению уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме [41] и печени с НР инсулиновой чувствительности в мышцах и нарушениями углеводного обмена, повреждая инсулиновый сигнал непосредственно и опосредованно [42]. После кратковременного использования ГК у здоровых выявлено повышение уровня эндогенной глюкозы [43, 44]. ГК повышают содержание жира и изменяют его распределение посредством регуляции ГК-чувствительной липазы и активности липопротеиновой липазы [45], модулируют биологию жировой ткани, изменяя секрецию адипокиназ через ИР либо непосредственно [46].

Также ГК могут тормозить функцию β-клеток поджелудочной железы, которая зависит от длительности использования этих препаратов, их дозы, восприимчивости к ним пациента. ИР, индуцированная ГК, нарушение метаболизма глюкозы, ожирение и висцеральное ожирение – компоненты метаболического синдрома, ассоциирующегося с повышенной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания – у пациентов с доказанным ЭкСК отмечается повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [4, 47–49]. О повышенной смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний сообщалось у больных с воспалительным артритом, гигантоклеточным артериитом, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких [50, 51]. Популяционное исследование показало, что пациенты, принимавшие системно ГК (>7,5 мг/сут преднизолона), имели более высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, остановка сердца и цереброваскулярная болезнь) в течение 1–5 лет наблюдения [49]. Ассоциация не была очевидной у пациентов, принимавших или низкие дозы ГК, или ГК «несистемно» (т.е. локально и ректально). Прослеживается прямая причинно-следственная связь между приемом ГК и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При этом имеют значение доза, кумулятивная доза, продолжительность приема и путь введения. Сегодня нет ответа на вопросы: 1) опосредуется ли развитие сердечно-сосудистой патологии предрасположенностью

Клинические признаки ЭкСК и ЭнСК

Клинические признаки	Выраженность или зависимость признака	
	ЭкСК	ЭнСК
Гирсутизм	±	++
Степень выраженности АГ	+	+++
Асептический некроз	++	±
Спинальный эпидуральный липоматоз	++	±
Связанные с фармакокинетикой ГК	Связывание с альбумином	Связывание с кортизол-зависимым глобулином
Афинность к ГК-рецепторам	+++	+
Развитие АГ при сверхфизиологических дозах ГК или кортизола	ДМ: у человека – 1–2 дня; у крыс и собак – 1–2 дня	Кортизол 80 и 200 мг: у человека – 24 ч
Минералокортикоидная зависимость	Не зависит	Не зависит
Задержка натрия в организме	Не зависит	Не зависит
Избыток натрия	Не усугубляет АГ	Может усугублять АГ
Повышение супероксидной продукции	+	+
АГ вследствие низкой биоактивности NO	+	+
Снижение АД в ответ на лечение аргинином	–	+
Снижение АД в ответ на лечение аспирином (антиоксидант)	–	+
Снижение АД в ответ на лечение антагонистом рецептора вазопрессина V1	+	–
Предупреждение АГ дегидроандростероном	+	–

Примечание. (+) – выраженный признак, (±) – слабовыраженный признак, (–) – отсутствие признака.

больного и индукцией нескольких факторов риска и 2) что преобладает, прямое негативное влияние ГК на сердечно-сосудистую систему или их позитивный противовоспалительный и антипролиферативный эффект [52, 53]?

ЭкСК и фетальное программирование

Нередко женщины, страдающие СКВ и РА и длительно принимающие ГК, беременеют и рожают детей. Какое влияние могут оказывать ГК на возникновение заболеваний в будущем, а не только на развитие плода? Большой интерес в последние 5 лет вызывает использование ГК при планировании беременности [4, 53]. Ключевую роль здесь играют ГК-рецепторы, ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники и экспрессия гена 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы 2 типа. Назначение ГК беременным для обеспечения развития органов плода и предотвращения угрозы жизни матери и плода, уменьшения эффектов врожденной гиперплазии надпочечников и предупреждения преждевременных родов связано как с текущим преимуществом, так и с потенциально долгосрочными НР [54, 55]. Ряд доказательств, полученных при экспериментальных и клинических исследованиях, поддерживают теорию дозозависимого влияния ГК на развитие плода и болезни, возникающие в последующем у взрослых [56]. АГ у взрослого проявляется вследствие влияния ГК на созревание тканей плода, контролирующих кровяное давление (число клубочков, размер почек, экспрессия рецепторов катехоламина и вторая сигнальная система в почечной и сосудистой ткани, связанные с факторами роста и углеводным и жировым гомеостазом). Кроме того, ГК потенцируют вазоконстрикторное влияние на сосудистую сеть и регулируют синтез катехоламинов, оксида азота (NO) и ангиотензиногена [57, 58]. АГ сопряжена с тканеспецифическим повышением экспрессии ГК-рецепторов и снижением регуляции активности 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы 2 типа в плаценте, почках и надпочечниках, повышая чувствительность и избыточное влияние ГК на органы. ГК также вовлекаются в эмбриональное программирование сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии, других проявлений метаболического синдрома, некоторых функций ЦНС и психических синдромов. Однако полностью основные механизмы этого влияния еще не объяснены и нуждаются в дальнейшем изучении.

ЭкСК (сравнение с ЭнСК) и АГ

Хотя клинические проявления ЭкСК и ЭнСК не имеют существенных различий, наблюдается ряд особенностей при использовании больших доз ГК [4]. Основные клинические признаки этих видов СК, их сходство и различия представлены в таблице. По-видимому, при ЭкСК и ЭнСК в развитие АГ вовлекаются разные механизмы патогенеза или одни и те же, но вклад их неодинаков.

Лечение

У пациентов с ревматическими заболеваниями, длительно использующих ГК, могут развиться АГ и другая патология, связанная с ЭкСК. В этих случаях идеально было бы отказаться от ГК еще до появления НР, но чаще всего это нельзя сделать из-за возможности обострения заболевания, поэтому ГК отменяют постепенно. Прием ГК в низких дозах снижает метаболические эффекты и помогает профилактике НР. К лечению каждого пациента необходимо подходить с осторожностью, индивидуально: назначать ГК с повышенной противовоспалительной и меньшей минералокортикоидной активностью (преднизолон), в формах, позволяющих доставлять ГК к месту воспаления (внутрисуставно, внутримышечно, ректально, наружно, глазные капли), оптимизировать режим дозирования (достаточная, но минимальная доза) и время приема ГК [59].

Для оптимизации лечения ГК и уменьшения НР разрабатываются новые формы этих препаратов, например, комбинированный препарат преднизон/дипиридамол, инновационные формы в виде лиганд ГК-рецепторов, экспериментальный селективный агонист ГК-рецепторов (SEGRA) с выраженными противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами и низкой вероятностью НР (атрофия кожи) [59]. Появилась новая хронотерапевтическая форма преднизона, высвобождаемого после приема внутрь через 4 ч благодаря поздней пенетрации. Использование этой формы сопровождается меньшим числом НР, она одобрена в 16 странах Европы, Австралии, Израиле и США [59].

В большинстве случаев пациенты нуждаются в лечении НР, связанных с ГК. Для терапии АГ рекомендуется эплеренон (относительно селективный препарат, блокирующий рекомбинантные минералокортикоиды, прогестероновые и андрогенные рецепторы), антагонисты рецепторов ангиотензина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Приветствуется изменение образа жизни (снижение массы тела) [60].

У пациентов с ИР используют бигуаниды и активаторы пероксисомных пролифераторов ядерных рецепторов. Лечение апноэ сна с помощью длительного поддержания положительного давления в воздухоносных путях эффективно при одышке, АГ, ИР и повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний [60]. Бисфосфонаты (средства первой линии) или терипаратид (препарат второй линии) в сочетании с кальцием и витамином D должны назначаться большинству пациентов.

Пациентам, длительно получающим ГК, у которых развивается мышечная слабость, рекомендуется биопсия мышцы. Для лечения ГК-миопатии предлагают использовать фенитоин (миорелаксант, антиаритмический и противосудорожный препарат), но это нуждается в дальнейшем изучении. В настоящее время терапия СК строится на тех же принципах, что и лечение тромботических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования типа, интенсивности и длительности профилактики тромбозов у пациентов с ЭкСК и ЭнСК [60].

Заключение

ЭкСК, вызванный приемом ГК, является серьезной медицинской проблемой. Оценка состояния больного затруднена из-за несовершенства трактовки симптомов СК. План лечения ГК, их формы, пути введения, дозу и длительность использования нужно определять для каждого больного индивидуально еще до начала терапии, а эффективность и переносимость терапии необходимо оценивать при каждом посещении врача. Обязательно лечение выраженных НР, индуцированных ГК. Стратегия ведения больного должна охватывать не только предупреждение НР, но и изменение образа жизни. Усилия ученых должны быть направлены на создание ГК с выраженным противовоспалительным действием и незначительными метаболическими эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman A, Nieman L. Cushing's syndrome. Lancet. 2006;367(9522):1605–17. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2806%2968699-6.
2. Международная классификация болезней МКБ-10. Электронная версия. Класс: Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. Доступ по ссылке: http://www.mkb10.ru/ [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney MKB-10. Elektronnaya versiya. Klass: Bolezni endokrinnoy sistemy, rasstroystva pitaniya i narusheniya obmena veshchestv. Available from: http://www.mkb10.ru/]
3. Pivonello R, de Martino MC, de Leo M et al. Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(1):135–49. ix. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ecl.2007.10.010.
4. Chrousos GP. Glucocorticoid therapy. In: Felig P, Frohman L, editors. Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York: McGraw-Hill Incorporated; 2001. pp. 609–632.
5. Andersen FA, Bergfeld WF, Belsito DV et al. Final amended safety assessment of hydroquinone as used in cosmetics. Int J Toxicol. 2010;29 Suppl 4:274S–87. DOI: http://dx.doi.org/10.1177%2F1091581810385957.
6. Azizi F, Jahed A, Hedayati M et al. Outbreak of exogenous Cushing's syndrome due to unlicensed medications. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(6):921–5. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03290.x. Epub 2008 May 6.
7. Ermis B, Ors R, Tastekin A, Ozkan B. Cushing's syndrome secondary to topical corticosteroids abuse. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58(6):795–6.
8. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 1999;159(9):941–955. DOI: http://dx.doi.org/10.1001%2Farchinte.159.9.941.
9. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. Arch Dis Child. 2002;87(1):45–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fadc.87.1.45.
10. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's syndrome after intra-articular and intra-dermal administration of triamcinolone acetonide in three pediatric patients. Pediatrics. 2004;113(6):1820–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1542%2Fpeds.113.6.1820.
11. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. Endocr Pract. 2009;15(3):225–8. DOI: http://dx.doi.org/10.4158%2FEP.15.3.225.
12. Saruta T, Suzuki H, Handa M et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1986;62(2):275–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1210%2Fjcem-62-2-275.
13. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20(3):467–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.beem.2006.07.006.
14. Kirilov G, Tomova A, Dakovska L et al. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2003;149(6):549–53. DOI: http://dx.doi.org/10.1530%2Feje.0.1490549.
15. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. J Clin Invest. 1991;88(2):385–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI115315.
16. Haigh RM, Jones CT. Effect of glucocorticoids on alpha 1-adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. J Mol Endocrinol. 1990;5(1):41–8.
17. Nakamoto H, Suzuki H, Kageyama Y et al. Characterization of alterations of hemodynamics and neuroendocrine hormones in dexamethasone induced hypertension in dogs. Clin Exp Hypertens A. 1991;13(4):587–606. DOI: http://dx.doi.org/10.3109%2F10641969109045071.
18. Pirpiris M, Sudhir K, Yeung S et al. Pressor

responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans. Hypertension. 1992;19(6 Pt 1):567–74. DOI: http://dx.doi.org/10.1161%2F01.HYP.19.6.567.
19. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev. 2007;87(1):315–424. DOI: http://dx.doi.org/10.1152%2Fphysrev.00029.2006.
20. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. Circ Res. 2003;92(1):81–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1161%2F01.RES.0000050588.35034.3C.
21. Zhang Y, Hu L, Mori TA, Barden A et al. Arachidonic acid metabolism in glucocorticoid-induced hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35(5–6):557–62. DOI: http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1440-1681.2007.04839.x.
22. Falardeau P, Martineau A. Prostaglandin I2 and glucocorticoid-induced rise in arterial pressure in the rat. J Hypertens. 1989;7(8):625–32.
23. Nasjletti A, Erman A, Cagen LM, Baer PG. Plasma concentrations, renal excretion, and tissue release of prostaglandins in the rat with dexamethasone-induced hypertension. Endocrinology. 1984;114(3):1033–40. DOI: http://dx.doi.org/10.1210%2Fendo-114-3-1033.
24. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Effects of dexamethasone and SB 209670 on the regional haemodynamic responses to lipopolysaccharide in conscious rats. Br J Pharmacol. 1996;118(1):141–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.1996.tb15377.x.
25. Wang LL, Ou CC, Chan JY. Receptor-independent activation of GABA ergic neurotransmission and receptor-dependent nontranscriptional activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway in short-term cardiovascular actions of dexamethasone at the nucleus tractus solitarii of the rat. Mol Pharmacol. 2005;67(2):489–98.
26. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(2):341–56. VIII–IX. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ecl.2005.01.014.
27. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med. 1983;309(5):265–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM198308043090502.
28. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000;15(6):993–1000. DOI: http://dx.doi.org/10.1359%2Fjbmr.2000.15.6.993.
29. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE et al. Osteoblastic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. J Bone Miner Res. 2002;17(6):979–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1359%2Fjbmr.2002.17.6.979.
30. La Brocca A, Terzolo M, Pia A et al. Recurrent thromboembolism as a hallmark of Cushing's syndrome. J Endocrinol Invest. 1997;20(4):211–4.
31. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. J Endocrinol Invest. 2009;32(2):169–74.
32. Brotman DJ, Girod JP, Posch A et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. Thromb Res. 2006;118(2):247–52. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.thromres.2005.06.006.
33. Hasselgren PO. Glucocorticooids and muscle catabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2(3):201–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1097%2F00075197-199905000-00002.
34. Van Marle W, Woods KL. Acute hydrocortisone myopathy. Br Med J. 1980;281(6235):271–72. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.281.6235.271-a.
35. Larsson H, Ahren B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. Diabetologia. 1999;42(8):936–43. DOI: http://dx.doi.org/10.1007%2Fs001250051251.
36. Henriksen JE, Alford F, Vaag A et al. Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients. Metabolism. 1999;48(9):1128–35. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0026-0495%2899%2990126-9.
37. Ekstrand A, Schalin-Jäntti C, Löfman M et al. The effect of (steroid) immunosuppression on skeletal muscle glycogen metabolism in patients after kidney transplantation. Transplantation. 1996;61(6):889–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1097%2F00007890-199603270-00008.
38. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol. 2008;197(1):1–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1677%2FJOE-07-0606.
39. Krebs M, Krssak M, Bernroider E et al. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. Diabetes. 2002;51(3):599–605. DOI: http://dx.doi.org/10.2337%2Fdiabetes.51.3.599.
40. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Effects of the normal nocturnal rise in cortisol on carbohydrate and fat metabolism in IDDM. Am J Physiol. 1995;268(4 Pt 1):E595–603.
41. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21(6):697–738. DOI: http://dx.doi.org/10.1210%2Fer.21.6.697.
42. Parekh S, Anania FA. Abnormal lipid and glucose metabolism in obesity: implications for nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2007;132(6):2191–207. DOI: http://dx.doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2007.03.055.
43. Nielsen MF, Caumo A, Chandramouli V et al. Impaired basal glucose effectiveness but unaltered fasting glucose release and gluconeogenesis during short-term hypercortisolemia in healthy subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;286(1):E102–10. DOI: http://dx.doi.org/10.1152%2Fajpendo.00566.2002.
44. Rooney DP, Neely RD, Cullen C et al. The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(5):1180–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1210%2Fjc.77.5.1180.
45. Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. Front Horm Res. 2008;36:146–64. DOI: 10.1159/0000115363.
46. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia. 2003;46(12):1594–603. DOI: http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00125-003-1228-z.
47. Mancini T, Kola B, Mantero F et al. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(6):768–77. DOI: http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2265.2004.02168.x.
48. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2004;141(10):764–70. DOI: http://dx.doi.org/10.7326%2F0003-4819-141-10-200411160-00007.
49. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. Heart. 2004;90(8):859–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fhrt.2003.020180.
50. DeMaria AN. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Am J Cardiol. 2002;89(6A):33D–8D. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0002-9149%2802%2902235-X.
51. Uddhammar A, Eriksson AL, Nystrom L et al. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. J Rheumatol. 2002;29(4):737–42.
52. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? Am J Med. 1986;80(5):925–29. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2F0002-9343%2886%2990639-X.
53. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Postgrad Med J. 1994;70(830):863–70. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fpgmj.70.830.863.
54. Bertram CE, Hanson MA. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. Reproduction. 2002;124(4):459–67. DOI: http://dx.doi.org/10.1530%2Freprod%2F124.4.459.
55. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? J Soc Gynecol Investig. 2000;7(5):269–78. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS1071-5576%2800%2900075-7.
56. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28(11):957–61. DOI: http://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1440-1681.2001.03559.x.
57. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ et al. Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. Biochem Soc Trans. 1999;27(2):88–93.
58. Benediktsson R, Lindsay R, Noble J et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. Lancet. 1993;341(8841):339–41. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2F0140-6736%2893%2990138-7.
59. Buttgereit F. A Fresh Look at Glucocorticoids. How to Use an Old Ally More Effectively. Bulletin of theNYU Hospital for Joint Diseases. 2012;70 Suppl 1:S26-9.
60. Peppa M, Krania M, Raptis SA. Hypertension and other morbidities with Cushing's syndrome associated with corticosteroids: a review. Integr Blood Press Control. 2011;4:7-16. DOI: 10.2147/IBPC.S9486. Epub 2011 Mar 3.