

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13151-59>

Научная статья

## ЭКЗОГЕННЫЙ СИНДРОМ КУШИНГА ВСЛЕДСТВИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НАЗАЛЬНО КАПЕЛЬ ДЛЯ ГЛАЗ С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

© А.С. Оленев, Л.В. Тыртова, Н.В. Паршина, М.Е. Туркунова, О.К. Горкина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

*Для цитирования:* Оленев А.С., Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Туркунова М.Е., Горкина О.К. Экзогенный синдром Кушинга вследствие применения назально капель для глаз с дексаметазоном (клинические наблюдения) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 51–59. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13151-59>

Синдром Кушинга часто развивается вследствие избыточного поступления глюкокортикоидов при пероральном, внутривенном, внутримышечном введении, однако возможно получить подобное осложнение и при интраназальном применении. В статье представлены два случая с детьми, которые получали назально капли для глаз с дексаметазоном. Использование препаратов на протяжении 5–6 мес. в одном случае и 3 лет в другом привело к формированию типичной клинической картины синдрома. У пациентов наблюдались прогрессирующее диспластическое ожирение с лунообразным лицом, атрофические изменения кожи с появлением красно-фиолетовых, багровых стрий, снижение скорости роста. Имели место особенности в результатах лабораторно-инструментального обследования, обусловленные возрастными особенностями и длительностью приема дексаметазона. По совокупности анамнестических, клинико-лабораторных показателей, инструментального исследования диагностирован медикаментозный кушингоидный синдром. Последующее после отмены препарата наблюдение подтвердило диагноз. Представленные клинические случаи подчеркивают, что глазные капли содержат высокие дозы стероидов и могут привести к развитию синдрома Кушинга, особенно у детей при интраназальном использовании. При использовании капель в нос следует учитывать, что глюкокортикоиды будут попадать в рот и всасываться через желудочно-кишечный тракт. Следует учитывать возможность психологической зависимости от подобных капель и, как следствие, бесконтрольное потребление их детьми подросткового возраста.

**Ключевые слова:** синдром Кушинга; гиперкортицизм; глазные капли; интраназально; дексаметазон.

Поступила: 04.12.2021

Одобрена: 10.01.2022

Принята к печати: 25.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13151-59>

Research Article

## CUSHING'S SYNDROME AS A RESULT OF NASAL DROPS FOR THE EYES WITH DEXAMETHASONE (CLINICAL OBSERVATIONS)

© Aleksey S. Olenev, Lyudmila V. Tyrtova, Nataliia V. Parshina, Maria E. Turkunova, Oksana K. Gorkina

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Olenev AS, Tyrtova LV, Parshina NV, Turkunova ME, Gorkina OK. Cushing's syndrome as a result of nasal drops for the eyes with dexamethasone (clinical observations). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):51-59. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13151-59>

Cushing's syndrome often develops due to an excessive intake of glucocorticoids with oral, intravenous, intramuscular administration, but it is possible to get a similar complication with intranasal administration. In this article, we present two cases of children who received nasal eye drops with dexamethasone. The use of drugs for 5–6 months in one case, and 3 years in another led to the formation of a typical clinical picture of the syndrome. The patients showed progressive dysplastic obesity with a moon-shaped face, atrophic skin changes with the appearance of red-violet, crimson stretch marks, and a decrease in the growth rate. There were some peculiarities in the results of laboratory and instrumental examination, due to age-sex characteristics and the duration of taking dexamethasone. According to the totality of anamnestic, clinical and laboratory parameters, instrumental examination, a drug-induced cushingoid syndrome was diagnosed. Subsequent follow-up after discontinuation of the drug confirmed the diagnosis. The presented clinical cases emphasize that the eye drops contain high doses of steroids and can lead to the development of Cushing's syndrome, especially in children with intranasal use. When using nasal drops, it should be borne in mind that glucocorticoids will enter the mouth and be absorbed through the gastrointestinal tract. One should take into account the possibility of psychological dependence on such drops and, as a result, uncontrolled consumption by adolescent children.

**Keywords:** Cushing's syndrome; hypercorticism; eye drops; intranasal; dexamethasone.

Received: 04.12.2021

Revised: 10.01.2022

Accepted: 25.02.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром Кушинга (СК) — это группа клинических симптомов, обусловленных гиперандренокортицизмом. Свое название синдром берет от Х. Кушинга, который в 1912 г. сообщил о пациенте с признаками гиперкортицизма [13]. Синдром может быть обусловлен эндогенными причинами (опухоль гипофиза, надпочечников, эктопической продукции адренокортикотропного гормона — АКТГ) или экзогенными (использование препаратов, обладающих глюкокортикоидной или адренокортикотропной активностью). Наиболее частой причиной появления признаков СК становится прием медикаментозных препаратов [5, 7, 27, 28], причем если их назначает врач, то говорят о ятрогенном, а если врачебных рекомендаций не было — о медикаментозном СК. Для обозначения экзогенного СК в отечественной литературе может использоваться термин кушингоидный синдром [8].

Наиболее часто экзогенный СК возникает при приеме препаратов через рот, однако возможны и другие пути поступления, которые следует учитывать [25]. Описывают развитие СК даже после однократной инъекции глюкокортикоидов [21].

Интраназальные кортикостероиды — классическое средство лечения больных аллергическим ринитом и хроническим риносинуситом [10, 20]. Обычно интраназально используют спреи, содержащие: беклометазона дипропионат, будесонид, циклесонид, флунизол, флутиказона фураат, флутиказона пропионат, мометазона фураат и триамцинолона ацетонид [15]. Продолжается использование капель с глюкокортикоидами для глаз и для носа [1, 6].

В литературе описывают развитие СК после применения капель с дексаметазоном (для глаз) интраназально. Сделаны выводы, что при использовании капель вместо назального спрея увеличивается количество препарата, который проглатывается и всасывается из желудочно-кишечного тракта, особенно при закапывании в положении лежа. Рекомендуются тщательный контроль за ростом и массой тела, периодическое исследование уровня кортизола крови у пациентов, получающих такое лечение [4, 9, 16, 17, 22, 24].

Развитие медикаментозного СК зависит от дозы, продолжительности и силы кортикостероида. Некоторые симптомы, такие как повышение внутриглазного давления, доброкачественная внутричерепная гипертензия, катаракта, остеопороз, асептический некроз головки бедренной кости, панкреатит чаще встречаются при экзогенном, чем при эндогенном СК, тогда как гипертония, гирсутизм, олигоменорея/аменорея — реже [19]. Клинически наиболее

часто СК проявляется прогрессирующим диспластическим («абдоминальным») ожирением, но в педиатрической практике у детей раннего возраста ожирение может быть равномерным. Задержка роста, ассоциированная с прибавками в весе, — один из наиболее важных клинических признаков СК у детей. Среди признаков атрофических изменений кожи патогномичным будет появление красно-фиолетовых, багровых стрий, чаще всего на животе, груди. Гиперпигментации при медикаментозном СК обычно нет в связи с угнетением секреции АКТГ. Артериальная гипертензия наблюдается в 75 % случаев [26].

Около 50 % пациентов имеют психоневрологические нарушения (стероидную энцефалопатию), которая проявляется в виде: депрессии, апатии, паранойи, психоза, бессонницы, эмоциональной лабильности, раздражительности, тревожности и панических атак [11]. Могут наблюдаться: миопатия (мышечная слабость, гипотония, проксимальная атрофия мышц), остеопения, иммунодефицит, задержка полового развития и нарушение менструального цикла [8, 9]. Часто можно выявить нарушение толерантности к глюкозе, реже — стероидный сахарный диабет [18, 26].

Клинические проявления медикаментозного СК развиваются быстро, однако предсказать их развитие трудно, потому что играют роль всевозможные факторы, такие как состав и способ введения глюкокортикоидов, различные уровни индивидуальной чувствительности больных [23].

Важно отметить, что кортикостероиды метаболизируются в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450, в основном изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [14, 15]. Ингибиторы цитохрома P450 могут увеличивать биодоступность глюкокортикоидов, что приводит к увеличению уровня стероидов в системном кровотоке и увеличивает риск развития системных побочных эффектов. К ингибиторам цитохрома P450 относятся: антибиотики (макролиды, кларитромицин); противогрибковые (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, вориконазол); антиаритмические средства (амиодарон, лидокаин); блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил); препараты, используемые при лечении ВИЧ (ритонавир, индинавир); селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (аторвастатин); нейрореплептические/антидепрессанты (амитриптилин, галоперидол, рисперидон, клозапин, флуоксетин); кардиологические препараты (флекаинид, пропafenон, карведилол, метопролол) [2, 23]. Возможно влияние других лекарственных средств на уровень гормонов в крови [3].

Диагностика СК начинается с лабораторного подтверждения гиперкортизолизма: повышение базального уровня кортизола и нарушения суточного ритма секреции кортизола в сыворотке; увеличение суточной экскреции кортизола с мочой и ночного уровня в слюне; отсутствие снижения кортизола после приема дексаметазона. Определение уровня АКТГ в плазме позволяет выявить АКТГ-зависимый СК [8]. Однако у пациентов с медикаментозным СК могут быть получены совершенно другие результаты: снижение суточной экскреции кортизола с мочой, очень низкие уровни кортизола в сыворотке крови и подавление плазменного уровня АКТГ. Самым информативным из лабораторных тестов считают обнаружение синтетических глюкокортикоидов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [12, 29].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка С., 14,5 лет, поступила с подозрением на надпочечниковую недостаточность. В течение 6 мес., предшествующих госпитализации, отмечались: нарушение менструального цикла, слабость, головная боль, головокружение, тошнота, лабильность артериального давления, периодический субфебрилитет в вечернее время. Данная симптоматика сопровождалась избыточной прибавкой массы тела (на 16 кг за 6 мес.), появлением на коже выраженных множественных багровых стрий. Родители подтверждали периодический прием ибупрофена для купирования головных болей, но отрицали использование каких-либо других препаратов, в том числе с гормональной активностью. Перед госпитализацией выявлено снижение уровня утреннего кортизола в крови: 0,5 нмоль/л, повторно 1,27 нмоль/л (референсные значения 83–580 нмоль/л), АКТГ менее 0,5 пмоль/л (референсные значения 0–9,2 пмоль/л). На рентгенограмме кистей «костный возраст» соответствует паспортному.

При поступлении: среднего роста, 160 см, избыточного питания (масса тела 61,5 кг, избыток 22%), отложение подкожно-жирового слоя по висцеральному типу с преимущественной локализацией на груди и животе. Лунообразное лицо, гиперемия щек, множественные широкие багровые стрии (живот, бедра, ягодицы, грудь, подмышечные впадины). Слизистая у входа в нос умеренно гиперемирована, носовое дыхание свободное. Артериальное давление 80/60 мм рт. ст. Половое развитие по Tanner: АIII PIV MaIV Me (+) с 12 лет, последние 4 мес. назад.

Настораживала диссоциация клинической картины и данных гормонального амбулаторного об-

следования. Висцеральное ожирение, выраженные багровые стрии, лунообразное лицо клинически свидетельствовали в пользу СК, что предполагает гиперкортизолемию, однако амбулаторно неоднократно зафиксирована гипокортизолемия. В связи с неоднозначностью клинической картины и отсутствием жизненных показаний начало гормональной заместительной терапии решено отложить до получения результатов обследования.

При поступлении в анализе крови уровень кортизола 394,6 нмоль/л, АКТГ 1,79 пмоль/л, при повторном исследовании через 17 дней — 429,2 нмоль/л и 13,2 пмоль/л соответственно. Ультразвуковое исследование органов малого таза, щитовидной железы, надпочечников: размеры и структура эндокринных желез в пределах возрастной нормы. При магнитно-резонансной томографии головного мозга и гипофиза признаков патологических объемных образований и очаговых изменений в тканях не выявлено.

Со второй недели нахождения в стационаре появились жалобы на заложенность носа. Консультирована отоларингологом: вазомоторный ринит, хронический тонзиллит. По рекомендации ЛОР-врача отменены сосудосуживающие препараты в нос.

На третьей неделе пребывания в стационаре самочувствие улучшилось, девочка стала активнее, похудела на 2 кг, стрии побледнели, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пришли *mensis*. Повторное исследование гормонов тиреоидной и половой группы, кортизола и АКТГ показало результаты, соответствующие физиологической норме.

На 23-й день обследования получены дополнительные анамнестические данные (ранее родителями предоставлены не были): в течение последних 5–6 мес. девочка получала в нос смесь, состоящую из глазных капель дексаметазона (1 мг/мл) и нафазолина (в соотношении 1 : 1) до 8 мл (!) в сутки. При пересчете получается, что назально вводилось до 4 мг дексаметазона. Записей в медицинской документации о назначении подобной смеси не предоставлено. Признаков острой надпочечниковой недостаточности за период наблюдения не отмечалось. Пациентка выписана на 28-й день нахождения в стационаре с массой тела 57 кг, в гормональной терапии на момент выписки не нуждалась. Через 3 мес. у девочки на фоне отсутствия приема дексаметазона вес, самочувствие и артериальное давление нормализовались, стрии побледнели.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент К., 14 лет, поступил с жалобами на избыточные прибавки массы тела и задержку роста в течение 8 мес., головные боли, перио-

дические подъемы артериального давления до 145/104 мм рт. ст., сухость кожи и появление стрий. С 9 лет наблюдается и получает лечение по поводу бронхиальной астмы и аллергического ринита. По поводу астмы получал сальбутамол, в периоде обострения ингаляционный аэрозоль фенотерол + ипратропия бромид. В течение последних трех лет получал бесконтрольно сложные капли в нос, состоящие из смеси в равной пропорции аминокaproновой кислоты, нафазолина и капель для глаз с дексаметазоном (1 мг/мл). С учетом содержания в каплях за сутки мог получать от 3 до 6 мг дексаметазона. Перед госпитализацией в крови зарегистрировано снижение АКТГ (0,73 пмоль/л) и кортизола (27,6 нмоль/л).

При поступлении: ниже среднего роста, 150 см (коэффициент стандартного отклонения 1,9), избыточного питания (избыток 81,6 %), индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>. Особо выделялись распределение подкожно-жирового слоя по андрондному типу, лунообразное лицо с гиперемией щек, атрофичного характера багровые стрии на туловище, плечах и бедрах, повышенное отложение подкожно-жирового слоя в области седьмого шейного позвонка. Артериальное давление 140/105 мм рт. ст. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см. Половое развитие по Tanner API, половой член 4,5 см, яички в мошонке, D = S = 7 мл. При осмотре на щелевой лампе стероидная катаракта исключена.

В анализе крови утром: снижение АКТГ до 0,83 пмоль/л (референсные значения 0–9,2 пмоль/л) и кортизола до 8,84 нмоль/л (референсные значения 83–580 нмоль/л), в 20.00 кортизол 16,9 нмоль/л. Тиреоидная группа гормонов, глюкоза крови после нагрузки углеводами в пределах нормальных значений. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, брюшной полости и сердца — без патологии. На рентгенограмме кистей «костный возраст» соответствовал 13 годам, были выявлены признаки умеренного остеопороза. При магнитно-резонансной томографии гипоталамо-гипофизарной области в ткани гипофиза визуализировался участок неоднородной структуры (размерами 5 × 3 мм).

Отоларингологом диагностирован субатрофический ринит (эрозия носовой перегородки), назначено орошение полости носа солевым раствором, масляный раствор витамина А местно; рекомендовано исключить использование сосудосуживающих средств и туалет носа пальцем или палочками. Пульмонолог рекомендовал ингаляционно будесонид + формотерол по 160 мкг 2 раза в сутки, при спастическом кашле и/или свистящем дыхании сальбутамол 100 мкг до четырех толчков в течение часа, каждые 20 мин через спейсер.

В условиях стационара на фоне вышеуказанных препаратов и физиотерапевтического лечения, направленного на стимуляцию работы надпочечников (ультравысокочастотная индуктотермия области надпочечников), капли в нос с дексаметазоном были отменены. После отмены капель у пациента отмечалось временное ухудшение самочувствия, боли в животе, однократная рвота, что могло указывать на синдром отмены глюкокортикоидов. В связи с быстрым (2–3 дня) улучшением самочувствия, отсутствием симптома артериальной гипотензии и повторения диспептических жалоб, показаний для назначения глюкокортикоидов не было. Через 3 нед. в утренней крови кортизол 169,1 нмоль/л, АКТГ 2,18 пмоль/л (в пределах допустимых значений). Выписан с рекомендациями: при появлении признаков надпочечниковой недостаточности (резкой слабости, снижении артериального давления, рвоте) вводить внутримышечно гидрокортизон сукцинат натрия 15 мг/м<sup>2</sup> с последующей экстренной госпитализацией.

В течение 4 мес. после выписки пациента из отделения признаков надпочечниковой недостаточности не было, похудел на 10 кг, вырос на 2 см, общее самочувствие улучшилось, старые стрии стали бледнее и новых не появилось. Артериальное давление нормализовалось. В анализе крови кортизол 36,9 нмоль/л, АКТГ 33,7 пмоль/л. Диагностирована субклиническая первичная надпочечниковая недостаточность (как проявление синдрома отмены длительной глюкокортикоидной терапии). К терапии добавлена аскорбиновая кислота в дозе 0,1 мг 3 раза в день в течение 10 дней ежемесячно на протяжении 6 мес. с целью стимуляции коры надпочечников. В течение последующего года кризов надпочечниковой недостаточности у подростка не отмечалось, самочувствие было нормальным, вырос на 4 см, похудел на 5 кг, стрии стали белыми.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали два клинических наблюдения медикаментозного СК у детей вследствие бесконтрольного длительного применения назально глазных капель с дексаметазоном. Обычное ежедневное производство кортизола в надпочечниках колеблется от 10 до 30 мг/сут, у детей около 12,5 мг/м<sup>2</sup> [8]. Обсуждаемые пациенты получали в пересчете на кортизол (гидрокортизон) от 80 до 160 мг в сутки. В первом случае сложность диагностики заключалась в первоначальном отрицании использования каких-либо препаратов, содержащих глюкокортикоиды. По совокупности анамнестических, клинико-лабораторных показателей, инструментального обследования у девочки имел место медикаментозный СК,

с развитием надпочечниковой недостаточности на фоне резкой отмены капель дексаметазона. За время наблюдения в отделении функция надпочечников восстановилась. Во втором клиническом наблюдении дексаметазон применяли более длительное время, и восстановление функции коры надпочечников продолжалось длительно (более 4 мес.). Подобные сроки (4–6 мес.) для восстановления сопоставимы с данными других исследований, описанных в литературе [16, 22].

Возможной причиной бесконтрольного использования капель, содержащих глюкокортикоиды, могут быть, с одной стороны, положительные отзывы потребителей, совпадающие с личными ощущениями пациентов при начале терапии, с другой — пренебрежение к рекомендациям, указывающим на использование данных капель в течение ограниченного времени.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование капель с глюкокортикоидами интраназально может привести к развитию СК, особенно у детей, так как препарат будет попадать в рот и всасываться через желудочно-кишечный тракт. Следует учитывать возможность психологической зависимости от подобных капель и, как следствие, бесконтрольное потребление детьми подросткового возраста.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Не требуется.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.Н., Бржеский В.В., Бровкина А.Ф., и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: руководство для практикующих врачей. Т. 7. / под ред. Е.А. Егорова. Москва: Литтерра, 2004. 954 с.
2. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А., и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: руководство для практикующих врачей. В 2-х кн. Т. 15. Кн. 1. Москва: Литтерра, 2007. 1163 с.
3. Гузева В.В., Одинак М.М., Эрман Л.В., Тыртова Л.В. Анализ показателей уровня гормонов в крови у детей пубертатного возраста, больных эпилепсией, в зависимости от характера противозепилептической терапии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 3(43). С. 89–95.
4. Постников С.С., Карманов М.Е., Кувалдина Е.В., и др. Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. Т. 6, № 4. С. 187–190. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190
5. Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б. Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 120–128. DOI: 10.17816/PED71120-128
6. Рябцева А.А., Сотникова Н.Ю., Чумиков О.В., Ступакова Н.А. Оценка эффективности и безопасности нового комбинированного препарата с рекомбинантным интерфероном и бетаметазоном при обострении поллиноза // Офтальмология. 2016. Т. 13, № 3. С. 197–204. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-3-197-204
7. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Папаян К.А. Осложнения нефротического синдрома у детей // Клиническая нефрология детского возраста / под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. Санкт-Петербург: Левша, 2008. С. 347–358.
8. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. 3-е изд., испр. и доп. Шабалов Н.П., ред. Москва: МЕД пресс-информ, 2017. 416 с.
9. Baş V.N., Cetinkaya S., Aycan Z. Iatrogenic Cushing syndrome due to nasal steroid drops // Eur J Pediatr. 2012. Vol. 171, No. 4. P. 735–736. DOI: 10.1007/s00431-011-1645-9
10. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008, update (in collaboration with the World Health Organization, GA2-LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63, Suppl. 86. P. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
11. Brown E.S. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy // Ann N Y Acad Sci. 2009. Vol. 1179. P. 41–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x
12. Bruni F.M., De Luca G., Venturoli V., et al. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression // Neuroimmunomodulation. 2009. Vol. 16, No. 5. P. 353–362. DOI: 10.1159/000216193
13. Cushing H. The pituitary body and its disorders. Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1912. 341 p.
14. Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily Biochemistry, evolution and drug metabolism in humans // Curr Drug Metab. 2002. Vol. 3, No. 6. P. 561–597 DOI: 10.2174/1389200023337054

15. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids Clinical and therapeutic implications // *Allergy*. 2008. Vol. 63, No. 10. P. 1292–1300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
16. Dursun F., Kirmizibekmez H. Iatrogenic Cushing's syndrome caused by intranasal steroid use // *North Clin Istanb*. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 97–99. DOI: 10.14744/nci.2016.38981
17. Dutta D., Shivaprasad K.S., Ghosh S., et al. Iatrogenic Cushing's syndrome following short-term intranasal steroid use // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012. Vol. 4, No. 3. P. 157–159. DOI: 10.4274/Jcrpe.726
18. Jessica L.H., Roy E.W. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment // *Diabetes Metab Res Rev*. 2014. Vol. 30, No. 2. P. 96–102. DOI: 10.1002/dmrr.2486
19. Liu D., Ahmet A., Ward L., et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013. Vol. 9, No. 1. P. 30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30
20. Meltzer E.O. The Role of Nasal Corticosteroids in the treatment of rhinitis // *Immunol Allergy Clin N Am*. 2011. Vol. 31, No. 3. P. 545–560. DOI: 10.1016/j.iac.2011.05.004
21. Motawea M., Mosaad H., Aladeeb N.M. Cushing Syndrome Following Single Steroid Injection: A Case Report and Review of the Literature // *American Journal of Medical Case Reports*. 2016. Vol. 4, No. 4. P. 130–133. DOI: 10.12691/ajmcr-4-4-5
22. Orton S., Censani M.C. Iatrogenic Cushing's syndrome due to intranasal usage of ophthalmic dexamethasone: a case report // *Am Acad Pediatrics*. 2016. Vol. 137, No. 5. P. e20153845. DOI: 10.1542/peds.2015-3845
23. Raveendran A.V. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome // *Open Respir Med J*. 2014. Vol. 8. P. 74–84. DOI: 10.2174/1874306401408010074
24. Rottenstreich A., Wexler I.D., Abu-Libdeh A., et al. Iatrogenic Cushing Syndrome due to Intranasal Dexamethasone // *Clin Pediatr (Phila)*. 2015. Vol. 54, No. 12. P. 1215–1217. DOI: 10.1177/0009922814563927
25. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management // *Clin Epidemiol*. 2015. Vol. 7. P. 281–293. DOI: 10.2147/CLEP.S44336
26. Sharma S.T., Nieman L.K. Cushing's syndrome All variants, detection, and treatment // *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011. Vol. 40, No. 2. P. 379–391. DOI: 10.1016/j.ecl.2011.01.006
27. Steffensen C., Bak A.M., Rubeck K.Z., et al. Epidemiology of Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 92, Suppl 1. P. 1–5. DOI: 10.1159/000314297
28. Stratakis C.A. Cushing Syndrome in Pediatrics // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012. Vol. 41, No. 4. P. 793–803. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
29. Tempark T., Phatarakijirund V., Chatproedprai S., et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application Case report and review literature // *Endocrine*. 2010. Vol. 38, No. 3. P. 328–334. DOI: 10.1007/s12020-010-9393-6

## REFERENCES

1. Alekseev VN, Brzheshkij VV, Brovkina AF, et al. Rationale for drug therapy in ophthalmology: a guidebook for medical practitioners. Vol. 7. Egorov EA, editor. Moscow: Litterra; 2004. 954 p. (In Russ.)
2. Baranov AA, Volodin NN, Samsygina GA, et al. Rationale for drug therapy in pediatrics: a guidebook for medical practitioners. In 2 books. Vol. 15. B. 1. Moscow: Litterra; 2007. 1163 p. (In Russ.)
3. Guzeva VV, Odinak MM, Erman LV, Tyrtova LV. Analysis of a range of hormones in the blood of children with epilepsy puberty depending on the nature of the antiepileptic therapy. *Bulletin of the Russian military medical Academy*. 2013;(3(43)):89–95. (In Russ.)
4. Postnikov SS, Karmanov ME, Kuvaldina EV, et al. The case of cushing syndrome in a child of 15 years after prolonged endonasal use of dexamethasone. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(4):187–190. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190
5. Radulesku GG, Matchenkova NV, Belogurova MB. The endocrinologic complications in children after anticancer treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1): 120–128. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED71120-128
6. Ryabtseva AA, Sotnikova NY, Chumikov OV, et al. Efficacy and safety of a new combined medication with recombinant interferon and betamethasone in the treatment of hay fever during periods of exacerbation. *Ophthalmology*. 2016;3(13):197–202. (In Russ.) DOI: 10.18008/1816-5095-2016-3-197-204
7. Savenkova ND, Papayan AV, Papayan KA. Oslozhneniya nefroticheskogo sindroma u detei // *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Papayan AV, Savenkova ND, editors. Saint Petersburg: Levsha; 2008. P. 347–358. (In Russ.)
8. Diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevanii u detei i podrostkov. 3 edition, revised and enlarged. Shabalov NP, ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 416 p. (In Russ.)
9. BaşVN, Cetinkaya S, Aycan Z. Iatrogenic Cushing syndrome due to nasal steroid drops. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4): 735–736. DOI: 10.1007/s00431-011-1645-9
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008, update (in collaboration with the World Health Organization,

- GA2- LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86): 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
11. Brown ES. Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1179:41–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04981.x
  12. Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):353–362. DOI: 10.1159/000216193
  13. Cushing H. The Pituitary Body and its Disorders. Clinical States produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1912. 341 p.
  14. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily Biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*. 2002;3(6):561–597. DOI: 10.2174/1389200023337054
  15. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: Clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292–1300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
  16. Dursun F, Kirmizibekmez H. Iatrogenic Cushing's syndrome caused by intranasal steroid use. *North Clin Istanbul*. 2017;4(1):97–99. DOI: 10.14744/nci.2016.38981
  17. Dutta D, Shivaprasad KS, Ghosh S, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome following short-term intranasal steroid use. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):157–159. DOI: 10.4274/Jcrpe.726
  18. Jessica LH, Roy EW. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):96–102. DOI: 10.1002/dmrr.2486
  19. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30
  20. Meltzer EO. The Role of Nasal Corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2011;31(3):545–560. DOI: 10.1016/j.iac.2011.05.004
  21. Motawea M, Mosaad H, Aladeeb NM. Cushing Syndrome Following Single Steroid Injection: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Case Reports*. 2016;4(4):130–133. DOI: 10.12691/ajmcr-4-4-5
  22. Orton S, Censani MC. Iatrogenic Cushing's syndrome due to intranasal usage of ophthalmic dexamethasone: a case report. *Am Acad Pediatrics*. 2016;137(5): e20153845. DOI: 10.1542/peds.2015-3845
  23. Raveendran AV. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome. *Open Respir Med J*. 2014;8: 74–84. DOI: 10.2174/1874306401408010074
  24. Rottenstreich A, Wexler ID, Abu-Libdeh A, et al. Iatrogenic Cushing Syndrome due to Intranasal Dexamethasone. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(12):1215–1217. DOI: 10.1177/0009922814563927
  25. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281–293. DOI: 10.2147/CLEP.S44336
  26. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome All variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40(2):379–391. DOI: 10.1016/j.ecl.2011.01.006
  27. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):1–5. DOI: 10.1159/000314297
  28. Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793–803. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
  29. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: Case report and review literature. *Endocrine*. 2010;38:328–334. DOI: 10.1007/s12020-010-9393-6

## ◆ Информация об авторах

\*Алексей Сергеевич Оленев — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: A.S.Olenev@gmail.com

Людмила Викторовна Тыртова — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

\*Aleksej S. Olenev – MD, PhD, Associate Professor of the Department of faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: A.S.Olenev@gmail.com

Lyudmila V. Tyrtova – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

## ◆ Информация об авторах

*Наталья Васильевна Паршина* – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru

*Мария Евгеньевна Туркунова* – аспирант кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pd44diabet@zdrav.spb.ru

*Оксана Константиновна Горкина* – ассистент кафедры оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

*Natalia V. Parshina* – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru

*Maria E. Turkunova* – Postgraduate Student, Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pd44diabet@zdrav.spb.ru

*Oksana K. Gorkina* – Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorkina-ok@yandex.ru