

Р.А.МАНУШАРОВА, профессор, д.м.н., Д.И.ЧЕРКЕЗОВ, к.м.н.,
кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

Диагностика и лечение БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА

Тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным поражением гипоталамической и гипофизарной области, приводящей к повышенной продукции АКТГ гипофизом и глюкокортикоидов коры надпочечников, является болезнь Иценко—Кушинга. Данное заболевание в 1912 г. впервые описал американский врач Кушинг, а 1924 г. — русский невропатолог Иценко. Эпидемиологическое исследование болезни свидетельствует о сравнительно небольшой распространенности: на 1 млн населения регистрируется 1—2 вновь выявленных больных в 1 год.

Наиболее часто заболевание встречается у женщин среднего возраста, хотя иногда развивается у лиц после 50 лет, а также у детей.

Болезнь Иценко—Кушинга в большинстве случаев связана с гиперсекрецией АКТГ гипофизом. Кортикотропиномы — аденомы передней доли гипофиза, характеризующиеся небольшими размерами (микроаденомы), располагающиеся внутри турецкого седла, обнаруживаются у 85% больных. Также существует синдром Иценко—Кушинга, при котором гиперкортицизм обусловлен опухолью надпочечников (доброкачественной или злокачественной) или двусторонней микроузловой гиперплазией коры надпочечников.

При опухолях АПУД-системы, которые продуцируют КРГ, АКТГ и АКТГ-подобные вещества, стимулирующие кору надпочечников и приводящие к увеличению скорости секреции кортикостероидов, а в конечном итоге — к развитию гиперкортицизма, тоже развивается клиническая картина болезни Иценко—Кушинга. Этот синдром называется АКТГ-эктопированным синдромом. Установлено, что данный синдром развивается при опухолях легких, поджелудочной железы, тимуса, щитовидной, предстательной, околощитовидных желез, мозгового слоя надпочечников, яичек, яичников, различных участков желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, болезнь Иценко—Кушинга, кортикостерома, АКТГ-эктопированный синдром называются эндогенной гиперпродукцией кортикостероидов.

В последнее время для лечения различных заболеваний широко применяли глюкокортикоиды, причем в значительных или умеренных дозах в течение длительного времени. При этом в зависимости от дозы и длительности приема данных препаратов развиваются полные или неполные формы экзогенного гиперкортицизма.

Помимо этих двух форм существует так называемый функциональный гиперкортицизм, сопровожда-

ющийся различными патологическими состояниями: сахарным диабетом, ожирением, нейро-обменно-эндокринным синдромом, пубертатно-юношеским диспитуитаризмом и т.д.).

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

1. Эндогенный гиперкортицизм:

- болезнь Иценко—Кушинга — гипоталамо-гипофизарного генеза, опухоль гипофиза;
- опухоль коры надпочечников: кортикостерома, кортикобластома;
- юношеская дисплазия коры — заболевание первично-надпочечникового генеза;
- АКТГ-эктопированный синдром: опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимуса, печени, кишечника, яичников и др., секретирующие КРГ, АКТГ или подобные соединения.

2. Экзогенный гиперкортицизм: длительный прием кортикостероидов — ятрогенный синдром Иценко—Кушинга.

3. Функциональный гиперкортицизм: нейро-обменно-эндокринный синдром, ожирение, сахарный диабет, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, алкоголизм, заболевания печени, беременность.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время этиология болезни Иценко—Кушинга точно не установлена. Заболевание часто развивается у женщин в возрасте от 30 до 40 лет, причем в 30—50% случаев после осложненной беременности, родов и аборт. Опухоли гипофиза — кортикотропиномы, характеризующиеся небольшими размерами (менее 10 мм в диаметре), т.е. микроаденомы, располагающиеся интраселлярно, являются причиной заболевания у 90% больных. У 10% больных встречаются макроаденомы гипофиза, гиперплазия передней доли гипофиза, в некоторых случаях имеется «пустое» турецкое седло, крайне редко изменения в

турецком седле не удастся выявить даже при проведении КТ или МРТ.

В связи с тем, что постоянная стимуляция коры надпочечников повышенной продукцией АКТГ приводит к увеличению гиперплазии надпочечников, повышенная продукция кортизола при болезни Иценко—Кушинга не приводит к подавлению секреции АКТГ гипофизом. На фоне гиперплазии надпочечников иногда обнаруживаются вторичные аденомы надпочечников небольших размеров (диаметром 1—2 см). Повышением секреции пролактина и снижением продукции СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ часто сопровождается повышение продукции АКТГ. Если заболевание проявляется в детском возрасте, сниженные уровни СТГ вызывают замедление роста. У женщин снижение уровня ЛГ, ФСГ и повышение продукции тестостерона сопровождаются нарушением менструального цикла и фертильности, а у мужчин снижение секреции тестостерона часто приводит к эректильной дисфункции.

Аномальная чувствительность гипофиза к гипоталамическим факторам играет важную роль в онкогенезе АКТГ-продуцирующих опухолей передней доли гипофиза.

Клинические проявления заболевания связаны с гиперфункцией коры надпочечников, обусловленные повышением функционального состояния коры надпочечников, к которым приводит автономная секреция АКТГ опухолью гипофиза.

При АКТГ-зависимой форме болезни наблюдается повышение активности всех трех зон коры надпочечников:

- пучковой — повышение секреции кортикостероидов;
- клубочковой — альдостерона;
- сетчатой — усиление синтеза ДГЭС, тестостерона.

При этом помимо повышения функционального состояния отмечается гиперплазия коры надпочечников.

Секреция кортикотропина и других тропных гормонов гипофиза нарушается при аденоме передней доли гипофиза, продуцирующей АКТГ (кортикотропинамах):

- а) отмечается снижение соматотропной функции гипофиза. Проведение стимулирующих проб с инсулиновой гипогликемией, аргинином, L — ДОПА показывают снижение функциональных резервов СТГ при болезни Иценко—Кушинга;
- б) снижается тиреотропная функция гипофиза, а также секреция ЛГ и ФСГ;
- в) в ряде случаев повышается секреция пролактина.

Снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижение или нормальное содержание лютеинизирующего гормона при нормальной и повышенной концентрации АКТГ, пролактина, высоком уровне кортизола, тестостерона, прогестерона и отсутствии цикличности в секреции эстрадиола, на-

рушении соотношения ЛГ/ФСГ в сторону увеличения лютропина является характерной особенностью гормональных взаимоотношений у женщин в активной стадии болезни Иценко—Кушинга. У подавляющего большинства больных при таком соотношении гормонов отмечается нарушение менструального цикла в виде гипоменструального синдрома (олигоаменорея, ановуляция) и бесплодие. В активной стадии болезни при высоких уровнях тестостерона плазмы крови отмечается низкий уровень ГСПС, о чем свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования в крови уровня свободного тестостерона посредством исследования глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). С учетом этих данных можно сделать вывод о возможной связи симптомов вирилизации не только с повышенным содержанием в крови андрогенов, но и со снижением ГСПС плазмы. Выраженная андрогенизация у больных с болезнью Иценко—Кушинга обусловлена низкими значениями ГСПС, сопровождающимися повышением уровня свободных андрогенов (Р.А.Манушарова, 1988).

Повышение уровня гормона более чем у половины больных, а кортизола — у подавляющего большинства пациентов было выявлено при проведении исследования содержания кортикотропина (АКТГ) в плазме крови. Базальные уровни кортизола оказались в пределах нормы лишь у некоторых больных, но при определении концентрации гормона в вечерние часы она оказалась повышенной, что свидетельствует об увеличении его среднесуточной продукции.

При болезни Иценко—Кушинга нарушены суточные ритмы секреции кортикотропина и кортизола. У больных данным заболеванием отсутствует физиологический пик секреции указанных гормонов в утренние часы и наблюдается их минимальная продукция в вечерние часы (Р.А.Манушарова, 1988).

В ходе исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на фоне пробы с ЛГ-РГ было установлено, что у 12 женщин нагрузка гонадотропин-рилизинг гормоном привела к небольшому увеличению концентрации ЛГ (до 200% от исходного), у 6 больных отмечалась реакция, значительно превышавшая контрольную (до 744% от исходного уровня). Таким образом, степень повышения содержания гонадотропных гормонов в ответ на внутривенное введение стандартной дозы ЛГ-РГ при болезни Иценко—Кушинга была различной. Базальное содержание ЛГ у этих больных достоверно не отличалось от его значений в контрольной группе. У некоторых больных ЛГ-РГ не влиял на уровень ЛГ. У последних базальная концентрация ЛГ была самой низкой по сравнению с его уровнем у контрольной группы.

При изучении влияния ЛГ-РГ на содержание ФСГ можно выделить 2 типа кривых. Для первого типа характерен небольшой подъем (до 200%) уровня гормо-

на в ответ на введение ЛГ-РГ. При втором типе кривая содержания ФСГ в течение первых 30 минут исследования повторяла нормальную, а в дальнейшем носила плоский характер. Базальная концентрация ФСГ у больных обеих подгрупп была статистически достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, у женщин при болезни Иценко—Кушинга неоднородны сдвиги в гонадотропном звене системы гипоталамус-гипофиз. Возможно, указанное звено поражается на двух уровнях — гипоталамическом и гипофизарном. Выраженность гипофизарной недостаточности может проявляться как в полном истощении его функциональных резервов, так и в их значительном уменьшении.

У женщин при болезни Иценко—Кушинга гиперпродукция прогестерона и тестостерона, содержание которых нормализуется только после тотальной адреналэктомии, является одним из закономерных гормональных сдвигов. Применение адренкортикоблокаторов снижает уровень этих гормонов, но не нормализует их полностью. Таким образом, источником биосинтеза чрезмерных количеств прогестерона и тестостерона при болезни Иценко—Кушинга является кора надпочечников. Данное предположение подтверждено в ходе исследования уровня тестостерона, прогестерона и эстрадиола в пробах крови из различных регионов сосудистого русла. У 27 женщин со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Иценко—Кушинга изучали состояние продукции половых стероидов и кортизола, по данным определения уровня гормонов в периферической крови и в пробах крови, взятой при селективной ангиографии из надпочечниковых и яичниковых вен (РА.Манушарова, 1988). Полученные данные свидетельствуют, что средние уровни прогестерона и тестостерона в крови, оттекающей из надпочечников, были в 2,5 раза выше, чем на периферии. Следовательно, обязательным условием восстановления репродуктивной функции у этих больных является успешное подавление их повышенной активности хирургическими или консервативными методами лечения.

У женщин при болезни Иценко—Кушинга происходит повышение образования кортизола, тестостерона и прогестерона надпочечниками при снижении уровня ГСПС, что обусловлено нарушением деятельности гипоталамуса, выражающемся в избыточной продукции кортиколиберина и приводящим к гиперпродукции кортикотропина гипофизом. У некоторых больных увеличение количества андрогенов можно объяснить стимулирующим влиянием повышенного уровня пролактина на секрецию дегидроэпиандростерона в коре надпочечников (Н.М.Побединский и соавт., 1981; Уварова Е.В., Болдырева Н.В., 2007). Гиперсекреция андрогенов приводит к снижению ГСПС и повышению содержания свободного тестостерона. Центры гипоталамуса, регулирующие секрецию гипофи-

зарных гонадотропинов, угнетают избыточные уровни кортизола, свободного тестостерона и прогестерона надпочечникового происхождения. При легкой гиподисфункции гипоталамических ядер, возможно, нарушается циклическое выделение гонадотропин-рилизинг гормона, приводящее к снижению уровня циклической секреции ЛГ и ФСГ. При более выраженной гипоталамической недостаточности и дефиците гонадолиберина, которые сопровождаются значительными сдвигами в функциональном состоянии яичников и клинически проявляются аменореей, происходит снижение тонической секреции лютропина и фоллитропина, а также их циклического выброса.

Эти предположения подтверждает тот факт, что у женщин при болезни Иценко—Кушинга наблюдается неоднородная реакция лютропина и фоллитропина плазмы крови на внутривенное введение ЛГ-РГ.

У этих больных повышенные уровни кортизола, тестостерона и прогестерона, видимо, оказывают угнетающее влияние не только на секрецию ЛГ-РГ, но и на продукцию пролактин-ингибирующего фактора, вследствие чего у большинства из них повышается уровень пролактина. Пролактин, в свою очередь, стимулирует секрецию андрогенов надпочечниками. Таким образом, в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе формируется порочный круг. К нарушению биосинтеза половых стероидов в яичниках, вследствие чего в последних развиваются поликистозные изменения, приводящие к нарушению развития и созревания фолликулов, приводит торможение циклической секреции гонадотропинов при сохранении постоянной их тонической секреции. В одних случаях это проявляется недостаточностью желтого тела, в других — ановуляцией и аменореей, что обусловлено тяжестью и продолжительностью нарушений. Возможно, кортизол и андрогены надпочечникового происхождения непосредственно влияют на гормонообразование в яичниках.

Клиническая картина болезни Иценко—Кушинга обусловлена гиперпродукцией кортикостероидов (глюкокортикоидов), которая сопровождается увеличением массы тела (кушингоидный тип ожирения). Для этих больных характерно центрипентальное распределение подкожной жировой клетчатки (отложение жира в области живота и верхней части тела при худых конечностях). Отложение жира в надключечных областях, в области шейных позвонков и живота делает внешность больных очень характерной. Лицо у них круглое, лунообразное, щеки — багрово-красного цвета (матронизм). Причиной лунообразного лица является отложение жировой ткани на щеках. Истончение нижних и верхних конечностей объясняется значительно выраженной атрофией поперечно-полосатой и мышечной систем. К появлению полос растяжения на животе, в подмышечных впадинах приводят истончение кожи и быстрое отложение жировой ткани.

Изменения со стороны кожи могут быть одним из первых проявлений заболевания и появляться раньше остальных симптомов. Также отмечаются трофические изменения кожи, ее истончение и сухость с склонностью к гиперкератозу с багрово-цианотичной окраской. Полосы растяжения (стрии) красно-фиолетового цвета на бедрах, животе, плечах связаны не только с истончением кожи, но и с нарушением белкового обмена (катаболизмом белков). Характерна гиперпигментация кожных покровов в местах трения (на шее, локтях, в подмышечных впадинах). Отмечается выраженный гирсутизм. Повышенная ломкость капилляров приводит к образованию гематом.

Дистрофические изменения в мышцах на фоне развившейся гипокалиемии часто приводят к развитию миопатии, которая является характерным симптомом гиперкортицизма.

Характерны половые расстройства (олигоменорея, аменорея, бесплодие). Нарушения менструального цикла и гирсутизм являются ранними симптомами болезни Иценко—Кушинга.

При болезни Иценко—Кушинга наиболее выраженные изменения наблюдаются в сердечно-сосудистой системе. Артериальная гипертония с нарушениями метаболизма в сердечной мышце приводят к хронической недостаточности кровообращения.

Нарушение толерантности к углеводам выявляется у 70—80% больных, а у остальных — сахарный (стероидный) диабет с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью и отсутствием склонности к кетоацидозу. Причины развития инсулинорезистентности при болезни Иценко—Кушинга многообразны и обусловлены комплексом обменно-гормональных нарушений. У больных с нормальным и нарушенным тестом толерантности к углеводам и со стероидным диабетом значительно повышен базальный уровень иммунореактивного инсулина и С-пептида. Кроме того, при болезни Иценко—Кушинга, по данным Маровой Е.И. (2000), отмечается повышение секреции глюкагона и соматостатина, а также гликированного гемоглобина. Отметим, что стероидный диабет имеет благоприятное течение и хорошо компенсируется при соблюдении диеты и приеме пероральных сахароснижающих препаратов.

У большинства больных с болезнью Иценко—Кушинга выявляются признаки, характерные для вторичного иммунодефицита (гнойнички, грибковые поражения кожи, трофические язвы голени, длительное заживление послеоперационных ран, рецидивирующий блефарит и т.д.), а также системный остеопороз (часто приводящий к переломам ребер, позвонков и являющийся причиной болей в позвоночнике).

Различают легкую форму с умеренно выраженными симптомами болезни Иценко—Кушинга, среднюю — с выраженностью всех симптомов без осложнений и тяжелую форму с осложнениями. Также раз-

личают быстротекущее (3—6 месяцев) и торпидное течение болезни Иценко—Кушинга.

Для постановки и дифференциации диагноза необходимо:

- 1) определить уровень кортизола для подтверждения наличия гиперкортицизма;
- 2) измерить суточный ритм секреции кортизола (в 8 или 9 ч утра и вечером в 23—24 ч); провести малую пробу с дексаметазоном для дифференциальной диагностики патологического и функционального гиперкортицизма;
- 3) определить уровень АКТГ: при болезни Иценко—Кушинга характерны нормальные или повышенные уровни (100—200 пг/мл) в утренние часы и отсутствие снижения в ночное время; при синдроме Иценко—Кушинга — снижение уровня АКТГ в утренние часы при отсутствии ритма секреции; при АКТГ-эктопированном синдроме — повышенные уровни АКТГ в утренние часы и отсутствие ритма секреции;
- 4) провести большую пробу с дексаметазоном: при болезни Иценко—Кушинга наблюдается снижение уровня кортизола на 50% и более от исходного; при АКТГ-эктопированном синдроме это бывает редко; при синдроме Иценко—Кушинга подавления нет.
- 5) провести пробу с КРГ: при болезни Иценко—Кушинга уровень АКТГ повышается на 50% и более; при АКТГ-эктопированном синдроме практически не меняется.

Для топической диагностики используются УЗИ, КТ, МРТ головного мозга и надпочечников.

Лечение болезни Иценко—Кушинга должно быть направлено на устранение основных клинических симптомов гиперкортицизма, стойкую нормализацию АКТГ и кортизола с восстановлением их суточного ритма.

Классификация методов лечения:

- нейрохирургическое (трансфеноидальная аденомэктомия);
- лучевое (протонотерапия, γ-терапия);
- комбинированное (лучевая терапия в сочетании с одно- или двусторонней адреналэктомией);
- медикаментозное лечение.

Основными видами лечения являются нейрохирургическое, лучевое и комбинированное, а медикаментозная терапия применяется лишь как дополнение.

Для лечения болезни Иценко—Кушинга применяются следующие препараты:

- производные аминоглутетимида (мамомит — 250 мг, ориметен — 250 мг; средняя суточная доза 750 мг, максимальная суточная — 1000 мг);
- производные кетоконазола (низорал — 200 мг/сут, суточная доза 400—600 мг, максимальная суточная доза 1000 мг);
- производные пара-хлорфенила (хлодитан, лизодрен, митоган), начальная доза 0,5 г/сут, лечебная доза — 3—5 г/сут).

Лечение следует проводить максимальными дозами после определения степени переносимости препарата. Контроль уровня кортизола проводят не реже 1 раза в 10–14 дней. Передозировка препаратами может привести к надпочечниковой недостаточности.

Также назначают центральные блокаторы синтеза АКГТ: парлодел, ципрогептадин, наком.

Коррекцию электролитного обмена проводят препаратами калия и спиронолактоном (до 200 мг/сут).

Для лечения стероидного остеопороза назначают:

- препараты, снижающие костную резорбцию: миокальцик, кальцитонин в виде ампул или назального спрея. Лечение проводят 3 раза в год курсами длительностью 2 месяца;
- бифосфанаты (бивалос, фосамакс, ксидифон) снижают резорбцию костной ткани. При лечении бифосфанатами дополнительно назначаются препараты кальция (500–1000 мг/сут);
- соли фтора — лечение продолжают от 6 месяцев до 1 года;
- анаболические стероиды — назначают в основном парентерально по 25–50 мг 1–2 раза в месяц 3 раза в год;
- препараты активного метаболита витамина Д (оксидевит, альфа Д3-Тева) в дозе 0,5–1 мкг в день как в виде монотерапии, так и в сочетании с кальцитонином, солями фтора, бифосфанатами.

При комплексном лечении болезни Иценко—Кушинга и стероидного остеопороза также возможно применение препарата остеопан, содержащего кальций, витамин Д3, магний и цинк по 2 таблетки 3 раза в день.

При компрессионных переломах тел позвонков и болях в спине необходимо ношение корсета.

Проведение селективной трансфеноидальной аденомэктомии при визуализации аденомы гипофиза является оптимальным методом лечения болезни Иценко—Кушинга. Эффективность такой терапии достигает 85%. После проведения аденомэктомии рецидивы возникают относительно редко и, по данным некоторых исследователей, не превышают 7–10%. При отсутствии данных, свидетельствующих о наличии аденомы гипофиза, назначают протонотерапию на область гипофиза, при которой протоновые лучи действуют концентрированно на область опухоли, не повреждая окружающую ткань. Протонотерапию часто сочетают с односторонней адреналэктомией. Эффект от протонотерапии наступает примерно через 1 год после проведенного лечения.

В настоящее время медикаментозная терапия в виде монотерапии применяется редко, в основном ее назначают при подготовке к оперативному лечению или протонотерапии. Раньше для лечения болезни Иценко—Кушинга широко применялась одно- или

двухсторонняя тотальная адреналэктомия. В настоящее время двухсторонняя тотальная адреналэктомия проводится лишь в тяжелых случаях, когда не удается достичь компенсации заболевания при использовании других методов лечения. После данной операции у 10–15% пациентов развивается синдром Нельсона (прогрессирование роста кортикотропиномы). После проведения двухсторонней тотальной адреналэктомии больные переводятся на пожизненную заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами. Им назначают кортизон 25 мг утром и 12,5 мг после обеда. Применение глюкокортикоидов сочетают с назначением минералокортикоидов. Препаратом, оказывающим минералокортикоидное действие, является кортинэфф, который назначается в дозе 0,05–0,2 мг утром. В связи с тем, что кортизон является препаратом короткого действия, возможно применение преднизолона — препарата средней продолжительности действия, который назначается утром и в обед с кортинэффом в той же дозе, что и в первом случае. Возможно применение препаратов длительного действия: дексаметазона по 1 или 1/2 таблетки на ночь также в сочетании с кортинэффом 0,05–0,2 мг утром. Можно применять различные комбинации глюкокортикоидов с кортинэффом, но следует отметить, что в каждом конкретном случае необходимо подбирать индивидуальную схему лечения.

Кортинэфф является синтетическим гормоном коры надпочечников, фторированным производным глюкокортикоидов, обладающим высокой минералокортикоидной активностью. По сравнению с гидрокортизоном препарат оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие и в 10–15 раз более сильное противовоспалительное действие. Сила минералокортикоидного действия кортинэффа соответствует силе действия альдостерона. Кортинэфф назначают при первичной надпочечниковой недостаточности (врожденной дисфункции коры надпочечников, болезни Аддисона, состоянии после двухсторонней тотальной адреналэктомии); вторичной надпочечниковой недостаточности; гиповолемии и гипотонии различного генеза. Препарат принимают внутрь, утром после еды, запивая большим количеством жидкости. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, эффективности терапии и состояния пациента.

Критериями адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии являются:

- нормальные уровни калия и натрия в плазме крови;
- нормальный уровень ренина плазмы крови;
- нормальное артериальное давление на протяжении суток (Дедов И.И. и соавт., 2000).