

© Н.А.Майстренко, 2010
УДК 616.458.72-008.61-07-089

Н.А.Майстренко

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ИЦЕНКО—КУШИНГА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — чл.-кор. РАМН проф. Н.А.Майстренко) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: синдром и болезнь Иценко—Кушинга, кортикостерома, кортикотропинома, диагностика, адrenaлэктомия.

Введение. Актуальность проблем, связанных с диагностикой и лечением синдрома Иценко—Кушинга, во многом обусловлена отсутствием единых подходов в терминологии, классификации и трудностями определения его клинических форм и, следовательно, выбора варианта лечения.

Под термином синдром Иценко—Кушинга объединяются патологические состояния, характеризующиеся общим симптомокомплексом, в основе которого лежит эндогенный гиперкортизолизм, т. е. повышенное выделение корой надпочечников кортизола [17, 24].

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем [9], различают следующие состояния, сопровождающиеся гиперкортизолемией:

Е 24. Синдром Иценко—Кушинга;

Е 24.0. Болезнь Иценко—Кушинга гипофизарного происхождения;

Е 24.2. Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга;

Е 24.3. Эктопический АКТГ-синдром;

Е 24.8. Другие состояния, характеризующиеся кушингоидным синдромом;

Е 24.9. Синдром Иценко—Кушинга неуточненный.

Следует отметить, что эта классификация хоть и является статистической, но объединяет основные формы эндогенного гиперкортизолизма в синдром и исключает терминологическую путаницу, наблюдаемую до сих пор в публикациях некоторых авторов по поводу синдрома и болезни Иценко—Кушинга.

Е.И.Марова и соавт. [11] предложили в дополнение к рассмотренной классификации болезнь

Иценко—Кушинга и эктопический АКТГ-синдром относить к АКТГ-зависимым формам заболевания, подчеркивая, тем самым, патогенетические механизмы развития эндогенного гиперкортизолизма и пути их блокирования.

Наиболее частыми формами синдрома Иценко—Кушинга являются: болезнь Иценко—Кушинга (кортикотропинома гипофиза или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза) в 80–85% случаев, кортикостерома надпочечника — в 14–18%. К редким формам относят эктопический АКТГ-синдром [вызываемый опухолями эндокринной и неэндокринной систем, секретирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (и/или) АКТГ] и выделяемые рядом авторов новые АКТГ-независимые формы — первичная макроузловая дисплазия и первичная макроузловая гиперплазия коры надпочечников [6, 11, 24, 27].

За последнее десятилетие достигнуты существенные успехи в диагностике и лечении эндогенного гиперкортизолизма [1, 7, 10, 19, 23]. Выполнение адrenaлэктомий у больных с синдромом Иценко—Кушинга при помощи лапароскопических технологий позволило улучшить результаты оперативного лечения [21, 23, 24]. К сожалению, несмотря на совершенствование способов лечения и появление новых диагностических технологий, исследователям не всегда удается дифференцировать основные формы синдрома Иценко—Кушинга и определять рациональный вариант лечения, что приводит к неудовлетворительным результатам. Прежде всего, это касается пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, у которых не всегда возможно своевременно выявить аденому гипофиза (кортикотропиному). Применение какого-нибудь одного из вариантов лечения или в комбинации (лучевая терапия, одно- или двусторонняя адrenaлэктомия, удаление аденомы гипофиза при ее выявлении, применение ингибиторов стероидогенеза и антагонистов дофамина

и т.д.) не всегда обеспечивает стойкий положительный результат [2, 7, 12, 15]. Следовательно, трудности выявления основных форм синдрома Иценко—Кушинга и необоснованный выбор варианта лечения этих больных приводят к рецидивированию эндогенного гиперкортизолизма, а в ряде случаев после двусторонней адреналэктомии — к развитию хронической надпочечниковой недостаточности и синдрома Нельсона [22, 25].

Цель исследования — уточнить рациональные варианты лечения больных с синдромом Иценко—Кушинга, на основании достоверной верификации его основных клинических форм, применением современных диагностических технологий.

Материалы и методы. В Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова накоплен опыт обследования и хирургического лечения более 360 больных с синдромом Иценко—Кушинга. В результате проведенных научных исследований получены ответы на ряд принципиальных вопросов, касающихся патогенеза синдрома Иценко—Кушинга, зависимости клиничко-лабораторных проявлений гиперкортизолизма от морфологических данных о состоянии надпочечников, клинической значимости новообразований коркового вещества надпочечников и лечения больных. Изучены развивающиеся изменения периферической и центральной гемодинамики с учетом гормонального фона у больных с синдромом Иценко—Кушинга, а также оценено состояние прессорного и депрессорного звеньев эндокринной системы в разные сроки после операции [4, 8, 18]. Полученные данные нашли свое отражение в диссертационных исследованиях В.М.Трофимова [18], А.Г.Вавилова [4], Л.М.Краснова [8]. Монография «Синдром Иценко—Кушинга» (1991 г.) под ред. В.Г.Баранова и А.И.Нечая стала настольной книгой для эндокринологов и хирургов, которая определила стратегию обследования и лечения больных с эндогенным гиперкортизолизмом на многие годы [17].

Эволюция подходов к хирургическому лечению данной категории больных проявилась совершенствованием диагностических технологий, позволивших в последние годы переосмыслить некоторые проблемные аспекты. Современные диагностические технологии, прежде всего магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза и надпочечников, повысили диагностику микроаденом гипофиза при болезни Иценко—Кушинга [3, 5, 27]. Это привело к увеличению оперативных вмешательств на гипофизе и позволило отказаться от выполнения двусторонних адреналэктомий, приводящих к развитию хронической надпочечниковой недостаточности, требующей проведения постоянной заместительной гормональной терапии.

Проанализированы результаты обследования и лечения 142 больных с эндогенным гиперкортизолизмом за последние годы со сроками наблюдения от 5 до 10 лет.

Возраст больных на момент проведения операции колебался от 14 до 68 лет, составив в среднем — $(32,5 \pm 4,8)$ года. Значительную часть из них составили женщины. Большинство пациентов — 86 (60,6%) человек находились в активном (в трудовом отношении) возрасте от 21 до 50 лет. Клинические проявления гиперкортизолизма были многообразными, но в то же время сходными при всех вариантах заболевания. Они включали диспластическое ожирение, трофические изменения кожных покровов, стероидную кардиопатию, гипертонический синдром, нарушения половой функции,

системный остеопороз, симптоматический диабет, вторичный иммунодефицит, нарушения психики и др.

Дифференциальная диагностика клинических форм эндогенного гиперкортизолизма основывалась, в первую очередь, на результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. При этом, правильность такой диагностики обуславливает выбор эффективного патогенетического лечения (консервативного или хирургического).

Исследовали суммарную экскрецию с мочой 17-ОКС и 17-КС, оценивали уровень АКТГ и кортизола крови, изучали характер проб с 8 мг дексаметазона [20, 24, 27].

Топическая диагностика заключалась в оценке состояния надпочечников и гипофиза при компьютерной томографии (КТ) и МРТ с применением контрастных препаратов (омнискан, магневист) [1, 14].

Завершающим этапом диагностики являлось морфологическое исследование удаленных опухолей надпочечников и гипофиза с использованием методик окраски микропрепаратов: гематоксилином и эозином, суданом, по Футу, Ван-Гизону, Гриме-лиусу, Масон—Гамперлю [6, 13, 20, 26].

Результаты и обсуждение. Изучение результатов клиничко-гормональных исследований и изменений в надпочечниках и гипофизе (КТ, МРТ) при первоначальном обследовании позволило установить следующие формы эндогенного гиперкортизолизма у наблюдаемых больных: болезнь Иценко—Кушинга — у 104 (73,2%) пациентов, кортикостерому надпочечника — у 27 (19,1%), синдром Иценко—Кушинга — макроузелковая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза — у 11 (7,7%).

Болезнь Иценко—Кушинга (n=104). При проведении гормональных исследований ключевыми показателями для постановки диагноза являлись определение уровня АКТГ, кортизола в плазме крови и исследование их суточного ритма, а также проведение большой пробы (8 мг/сут) с дексаметазоном. Для больных с болезнью Иценко—Кушинга характерными были повышенные уровни АКТГ — $(31,8 \pm 3,6)$ пмоль/л утром (норма 2,2–10) и $(28,4 \pm 4,2)$ пмоль/л — вечером, кортизола $(668,4 \pm 36,7)$ нмоль/л — утром (норма 150–650) и $(616,9 \pm 39,3)$ нмоль/л — вечером (норма 25–270) соответственно. Суточная экскреция с мочой 17-ОКС составила $(43,8 \pm 4,6)$ мкмоль/л утром (норма 4,5–13,8). Установлено, что после проведения большой дексаметазоновой пробы на 3-и сутки уровень кортизола в плазме крови и суточная экскреция 17-ОКС с мочой снижались на 50% и более. Характер гормональных нарушений и функциональной пробы свидетельствовали о болезни Иценко—Кушинга и необходимости выявления кортикотропиномы гипофиза.

Основными методами топической диагностики являлись КТ и МРТ гипофиза и надпочечников. При КТ в надпочечниках в большинстве случаев выявляли двустороннюю гиперплазию, а в гипофизе — аденому (рис. 1, 2).

Однако, несмотря на применение в последние годы современных компьютерных томографов, сохраняются трудности диагностики микроаденом гипофиза (менее 1,0 см в диаметре). КТ не позволяет дифференцировать небольшие патологические новообразования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности ликвора или нормальной мозговой ткани. Сложности трактовки получаемой информации обусловлены целым рядом объективных причин. Близость костных образований дает значительное количество наводок и артефактов. Повышенная васкуляризация гипофиза, наличие в непосредственной близости кавернозных синусов, внутренних сонных артерий и виллизиева круга не дают возможности рассчитывать на достоверную информацию даже при КТ с внутривенным введением контрастных препаратов. Следовательно, малые размеры аденом гипофиза, имеющиеся объективные недостатки получаемой информации не позволяют в настоящее время считать КТ оптимальным методом диагностики этой патологии (чувствительность не более 70%) [16].

Внедрение высокопольной МРТ с внутривенным введением контрастных препаратов (рис. 3) позволило выявить микроаденомы гипофиза диаметром менее 1,0 см у 59% больных. Чувствительность метода составила 99%, которая соответствовала таким же показателям, приводимым другими исследователями [5, 16].

Основными методами лечения у таких больных были нейрохирургическая аденомэктомия и протонное облучение гипофиза.

Транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза выполнено в 92 случаях (рис. 4). При морфологическом исследовании удаленных опухолей выявлены базофильные аденомы.

Протонотерапия на область гипофиза с использованием узких пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий (70–80 Гр) осуществлена у 12 пациентов.

Следует отметить, что при диспансерном наблюдении за больными в сроки от 5 до 10 лет у 9 (8,7%) пациентов после транссфеноидальной аденомэктомии и у 2 (16,7%) — после протонотерапии гипофиза признаки заболевания полностью не регрессировали. Лечение ингибиторами стероидогенеза (оримитен) и антагонистами дофаминовых рецепторов (парлодел) оказалось малоэффективным. При обследовании этих больных выявлен рецидив заболевания, что потребовало выполнения повторных операций на гипофизе у 7 пациентов и протонотерапии — у 4 с положительным эффектом.

Кортикостерома надпочечника (n=27). Данные гормональных исследований у больных

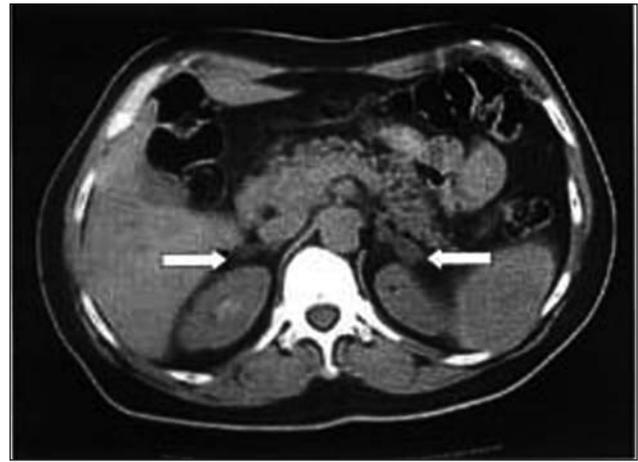


Рис. 1. КТ при двусторонней гиперплазии надпочечников (стрелки).

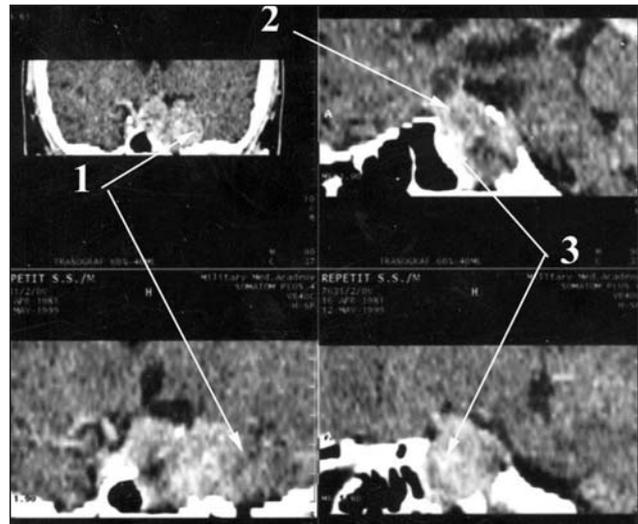


Рис. 2. КТ аденомы гипофиза.

1 — параселлярный рост опухоли; 2 — супраселлярный рост; 3 — участки кровоизлияния в опухоль.

с кортикостеромой надпочечника характеризовались нормальными уровнями АКТГ плазмы крови: $(8,5 \pm 2,7)$ пмоль/л — утром и $(5,2 \pm 3,1)$ пмоль/л — вечером. В то же время уровень кортизола был повышен — $(840,7 \pm 85,4)$ нмоль/л — утром и $(819,6 \pm 74,1)$ нмоль/л — вечером. Суточная экскреция с мочой 17-ОКС составила $(58,6 \pm 9,5)$ мкмоль/л утром. Проведение большой дексаметазоновой пробы позволило установить, что на 3-и сутки уровень кортизола в плазме крови и суточная экскреция 17-ОКС с мочой снижались менее чем на 50%. При этом патологических изменений в гипофизе при его МРТ с внутривенным введением контрастных препаратов не выявлялось (рис. 5). Лабораторно-инструментальные данные дока-



Рис. 3. МРТ микроаденомы (стрелки) гипофиза до контрастирования омнисканом (а) и после (б).

зывали наличие функциональной автономии на уровне надпочечников и выявление в них опухоли.

Выполнение КТ и МРТ позволяло выявить новообразование надпочечника с чувстви-

тельностью 92,5 и 100% соответственно (рис. 6).

Полученные данные вполне согласовывались со сведениями других исследователей [1, 3, 5, 27].

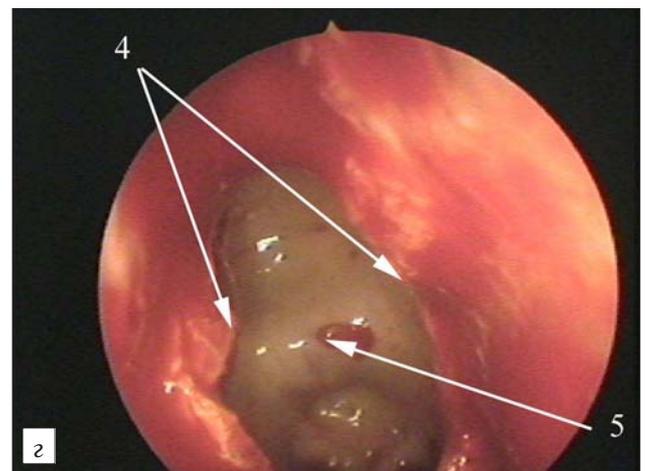
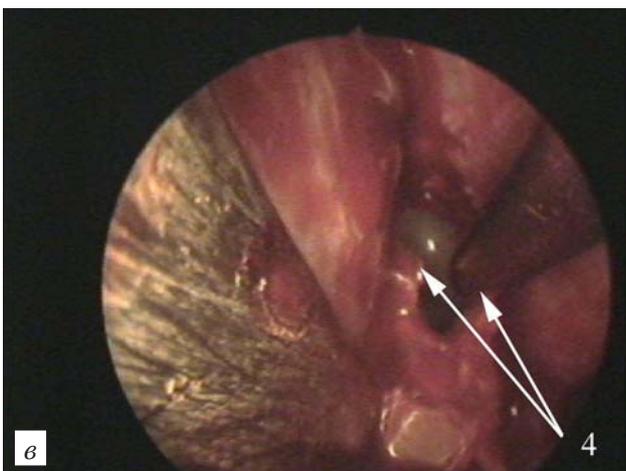
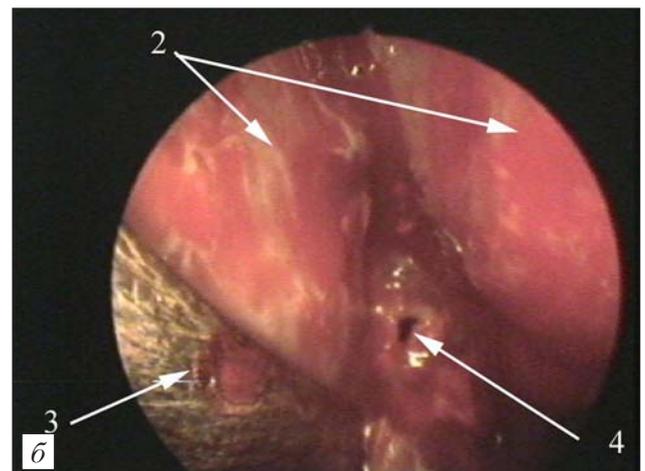
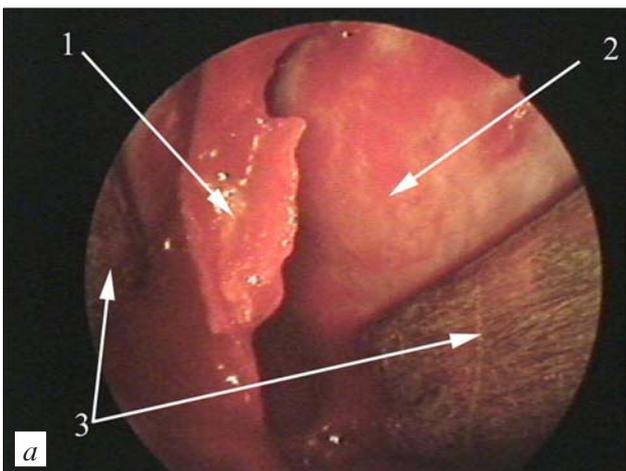


Рис. 4. Этапы доступа к передней стенке клиновидной пазухи и турецкого седла (а–г).

1 – остатки резецируемой перегородки носа, перпендикулярной пластинки решетчатой кости; 2 – отведенные листки слизистой оболочки носа; 3 – носовое зеркало; 4 – поэтапно формируемое отверстие в передней стенке клиновидной пазухи; 5 – дно турецкого седла.



Рис. 7. Этапы правосторонней лапароскопической адrenaлэктомии.

а — рассечение париетальной брюшины над опухолью; *б* — выделение центральной вены надпочечника до его мобилизации с опухолью; *в* — пересеченная центральная вена с 2 клипсами.

чем на 50% от фонового уровня. При выполнении КТ у этих больных в надпочечниках опухоль не выявлялась, а отмечалась их макроузелковая двусторонняя гиперплазия. Следует отметить, что выполнение МРТ, в том числе повторных, гипофиза с внутривенным введением парамагнитного препарата не выявило микроаденомы.

Анализ полученных данных дооперационного обследования этих больных свидетельствовал о синдроме Иценко—Кушинга — макроузелковой форме заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза с признаками функциональной автономии. С целью уменьшения проявлений эндогенного гиперкортизолизма у этих пациентов осуществлена адrenaлэктомия: односторонняя — у 9 больных со стороны наиболее измененного надпочечника, двусторонняя — у 2 больных. После односторонней адrenaлэктомии у всех больных

отмечена непродолжительная ремиссия заболевания с последующим его прогрессированием, а после двусторонней адrenaлэктомии — развитие синдрома Нельсона. При морфологическом исследовании удаленных надпочечников выявлялись признаки макроузелковой гиперплазии.

Наряду с этим, отмечено повышение уровня АКТГ крови до $(18,2 \pm 4,8)$ пмоль/л — утром (норма 2,2–10) и $(15,3 \pm 4,1)$ пмоль/л — вечером как у больных после односторонней, так и двусторонней адrenaлэктомии. При повторных МРТ гипофиза у этих пациентов выявлена микроаденома гипофиза (кортикотропинома). После трансфеноидального удаления микроаденомы гипофиза признаки эндогенного гиперкортизолизма регрессировали.

Анализ полученных результатов обследования и лечения больных позволил пересмотреть первоначальный диагноз макроузелковой гиперплазии

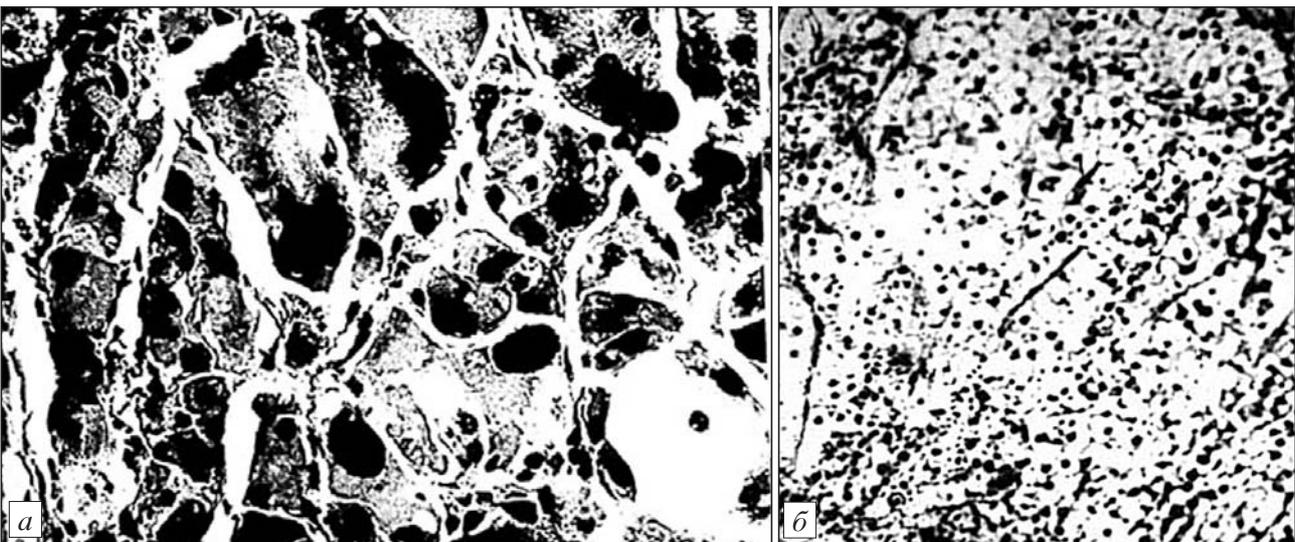


Рис. 8. Кортикостерома надпочечника.

а — темноклеточное строение. *б* — светлоклеточное строение. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

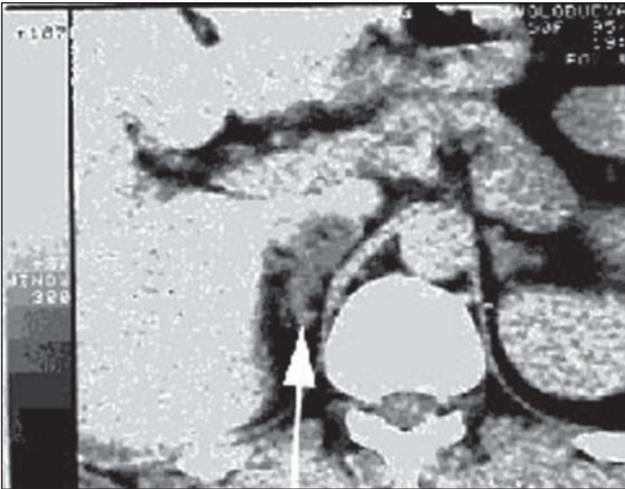


Рис. 9. КТ гиперплазии обоих надпочечников.

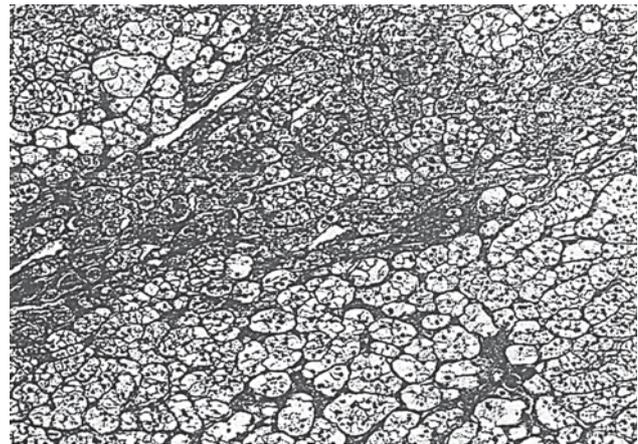


Рис. 10. Макроузелковая гиперплазия надпочечника.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

надпочечников первично-надпочечникового генеза и констатировать у этих пациентов болезнь Иценко—Кушинга (кортикотропиному гипофиза).

Таким образом, представленный анализ результатов обследования и хирургического лечения 142 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом позволил установить окончательный диагноз болезни Иценко—Кушинга у 118 (83,1%) больных, кортикостеромы — у 24 (16,9%).

Представленные диагностические трудности выявления основных форм синдрома Кушинга очевидны, несмотря на совершенствование лабораторных и инструментальных методов исследования. Подавление секреции кортизола крови после пробы с 8 мг дексаметазона более чем на 50% и нормальный уровень АКТП плазмы, отсутствие опухоли в надпочечниках или их двусторонняя макроузелковая гиперплазия диктуют целенаправленный поиск микроаденомы гипофиза с помощью высокопольной прицельной МРТ с использованием контрастных парамагнитных средств. Соблюдение диагностического алгоритма позволит при болезни Иценко—Кушинга своевременно выявлять кортикотропиному и выполнять эффективную трансфеноидальную аденомэктомию, а при кортикостероме — адреналэктомию. Такой подход, который может быть реализован только в условиях специализированного стационара, обеспечивает рациональную лечебную тактику, хорошие результаты лечения и высокое качество жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Беличенко О. И., Дедов И. И., Марова Е. И. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 2. — С. 25–28.

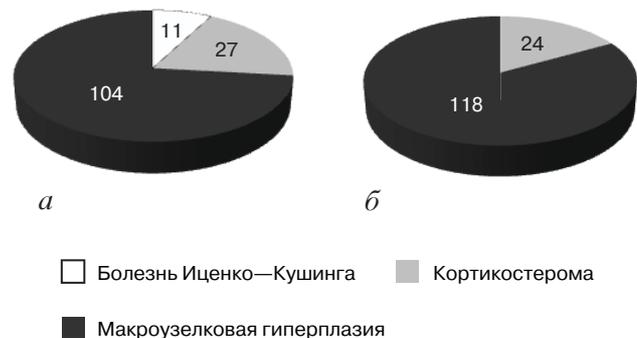


Рис. 11. Диагнозы пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (n=142) до (а) и после оперативного лечения (б).

- Белошицкий М.Е. Отдаленные результаты хирургического лечения болезни Иценко—Кушинга и кортикостеромы: Автореф. дис.... канд. мед. наук.—М., 2002.—23 с.
- Брехуненко Т.Ф. Магнитно-резонансная томография в диагностике различных форм гиперкортицизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1998.—28 с.
- Вавилов А.Г. Центральная гемодинамика у больных синдромом Иценко—Кушинга при лечении супраренэктомии: Дис.... канд. мед. наук.—СПб., 1992.—162 с.
- Воронцов А.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 2001.—40 с.
- Казанцева И.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Клиническая морфология кортикальных опухолей и гиперплазии надпочечников: (пособие для врачей).—М.: МОНИКИ, 1998.—35 с.
- Кузнецов Н.С. Эндокринные гипертензии надпочечникового генеза (диагностика, хирургическое лечение, прогноз): Дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1995.—309 с.
- Краснов Л.М. Оценка гемодинамики эндокринной регуляции кровообращения у больных с гормонально активными опухолями надпочечников при их хирургическом лечении: Дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 1993.—276 с.

9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр.—Т. 1–3.—Женева: ВОЗ, 1995.
10. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С., Ромашенко П.Н. Современные аспекты хирургии надпочечников // Хирургия.—2000.—№ 5.—С. 21–26.
11. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко—Кушинга (патогенез, клиника, диагностика, лечение).—М.: Медицина, 2000.—40 с.
12. Марова Е.И., Бельченко Л.В., Манченко О.В., Кирпатовская Л.Е. Лучевая терапия в лечении аденом гипофиза // Пробл. эндокринологии.—2004.—№ 3.—С. 41–48.
13. Пирс Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная: Пер. со 2-го англ. изд.—М.: Иностран. лит., 1962.—962 с.
14. Правосудов В.В., Черемисин В.М., Пчелин И.Г. и др. Дифференциальная лучевая диагностика опухолей надпочечников // Материалы Невского радиологического форума: из будущего в настоящее.—СПб., 2003.—С. 217–219.
15. Пронин В.С., Марова Е.И., Мельниченко Г.А. и др. Применение парлодела при эндокринных заболеваниях // Пробл. эндокринологии.—1984.—№ 6.—С. 36–38.
16. Серпуховитин С.Ю., Трунин Ю.К., Маркова Е.И. Хирургия микроаденом гипофиза, осложнения и их лечение // Пробл. эндокринологии.—1995.—№ 2.—С. 47–50.
17. Синдром Иценко—Кушинга / Под ред. В.Г. Баранова, А.И. Нечая.—Л.: Медицина, 1988.—224 с.
18. Трофимов В.М. Хирургическое лечение больных с гиперкортизолизмом (синдромом Иценко—Кушинга) при различных морфологических изменениях в надпочечниках: Дис. ... д-ра мед. наук.—Л., 1986.—400 с.
19. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П.Калинина, Н.А.Майстренко, П.С.Ветшева.—СПб.: Питер, 2004.—960 с.
20. Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н. Новообразования надпочечников / Под общей ред. акад. РАМН, проф. В.Д.Федорова).—М.: ИД Медпрактика-М, 2002.—196 с.
21. Эндовидеохирургия надпочечников / Под ред. Н.А.Майстренко.—СПб.: ЭЛБИ, 2003.—144 с.
22. Bondanelli M., Campo M., Transforini G. et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses // *Metabolism*.—1997.—Vol. 46, № 1.—P. 107–113.
23. Clark O.H., Duh Q-Y. Textbook of endocrine surgery.—Philadelphia etc.: Saunders company, 1997.—546 p.
24. Endocrine surgery / Ed. A.E. Schwartz, D. Pertsemilidis, M. Gagner.—New York—Basel: Dekker, 2004.—712 p.
25. Nelson D.H., Meckin J.W., Thorn J.W. ACTH — producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome // *Ann. Intern. Med.*—1960.—Vol. 52, № 3.—P. 560–569.
26. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. Histological typing of endocrine tumours (in series International Histological Classification of Tumours).—World Health Organization.—Geneva, 2000.
27. Surgical Endocrinology / ed. G.M.Doherty, B.Skogseid.—Philadelphia, 2000.—618 p.

Поступила в редакцию 28.10.2009 г.

N.A.Majstrenko

PROBLEM ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF ITSENKO-CUSHING SYNDROME

The author has analyzed results of examination and treatment of 142 patients with Itsenko-Cushing syndrome. It was established that careful observation of the diagnostic algorithm (estimation of the blood cortisol, adrenocorticotropic hormone level, tests with 8 mg dexamethasone, MRI of adrenal glands and hypophysis with obligatory using contrast paramagnetic substances) allowed differentiation of basic forms of endogenous hypercorticalism: Itsenko-Cushing disease in 83.1%, cortisol-productive adenoma cases in 16.9%. This approach ensures rational strategy of treatment, good outcomes and high quality of life.