

СИМПОЗИУМ № 145 «СИНДРОМ НЕЛЬСОНА»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Рекомендован: эндокринологам, терапевтам, семейным врачам.

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

СИНДРОМ НЕЛЬСОНА

Синдром Нельсона характеризуется наличием кортикотропиномы с высокой секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ), гиперпигментацией кожи и слизистых. Некоторые авторы дополняют характеристику синдрома Нельсона лабильным течением надпочечниковой недостаточности. **Он возникает у части больных с тяжелым течением болезни Иценко — Кушинга (БИК), которым проводилась двусторонняя адреналэктомия.**

В 1958 г. впервые Д. Нельсоном с коллегами было сообщено о развитии хромофобной аденомы гипофиза у женщины 33 лет, которой четыре года раньше была произведена двусторонняя адреналэктомия по поводу БИК. Наряду с аденомой гипофиза у нее наблюдались нарушения зрения, гиперпигментация и высокий уровень АКТГ. Изучив анамнез больной и результаты исследований, их динамику после удаления опухоли гипофиза, авторы заключили, что опухоль секретировала автономно АКТГ. В дальнейшем они предположили, что тотальная адреналэктомия стимулирует гиперпродукцию АКТГ и развитие аденомы гипофиза.

С развитием диагностической техники (компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), чувствительных методов гормонального анализа), широким внедрением в клиническую практику микрохирургических операций на гипофизе трансназальным доступом, совершенствованием методов радиохирургии и разработкой эффективных лекарственных препаратов за более чем 50 лет, прошедших с первого описания синдрома Нельсона, казалось, что тотальная адреналэктомия как метод лечения БИК уйдет в прошлое, а за ней исчезнет и актуальность проблемы синдрома Нельсона. Тем не менее к настоящему времени складывается следующая картина. У 70 % пациентов с эндогенным гиперкортицизмом диагностируют БИК (гиперкортицизм центрального генеза) (Utiger R.D., 1997). У большинства находят опухоль гипофиза (чаще микроаденому), которая может быть

выявлена современными методами визуализации. Эти опухоли представлены кортикотрофами и в большинстве случаев моноклональны. У части больных наряду с опухолью имеется и гиперплазия кортикотрофов, а у некоторых (до 10 %) находят только гиперплазию кортикотрофов без микроаденомы. Предположения, что БИК может быть обусловлена или по крайней мере инициирована избыточной продукцией гипоталамических факторов, не получили доказательств, в том числе и о патологической секреции таких известных гипоталамических стимуляторов, как кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и вазопрессин. В последние 20 лет большинство больных с БИК подвергаются операции на гипофизе трансфеноидальным доступом, в процессе которой у 80–85 % пациентов находят аденому. По данным разных авторов, до 25 % больных после оперативных вмешательств на гипофизе продолжают страдать от гиперкортицизма по следующим причинам: не найдена аденома, не полностью удалена и/или наступает рецидив заболевания через несколько лет. Согласно результатам N. Sonino и соавт. (1996), у 79 пациентов с БИК после успешного трансназального удаления микроаденомы ремиссия заболевания сохранялась 2 года у 93,7 % больных, 5 лет — у 80,6 %, 7 лет — у 78,5 % и 10 лет — у 74,1 %. Другие возможные методы лечения БИК — лучевая терапия и тотальная адреналэктомия. Ремиссия после лучевой терапии достигается у 60–80 % больных, при комбинированном лечении (лучевая терапия в сочетании с односторонней адреналэктомией и/или блокаторы стероидогенеза) выздоравливают около 85–90 % больных. Несмотря на значительные успехи в ранней диагностике и лечении центрального гиперкортицизма, 10 % пациентов с БИК либо имеют крайне тяжелое течение заболевания, когда тотальная адреналэктомия является методом выбора для спасения жизни больного, либо вышеперечисленные методы лечения не дают эффекта или наблюдаются рецидивы заболевания, и тотальная

адреналэктомия является завершающим этапом лечения. Таким образом, до 10 % больных эндогенным гиперкортицизмом центрального генеза нуждаются в выполнении тотальной адреналэктомии, а у части из них может развиться синдром Нельсона.

Эпидемиологические данные

По данным разных авторов, у пациентов после двусторонней адреналэктомии синдром Нельсона развивается от 10 до 80 % случаев. При длительных наблюдениях за пациентами, перенесшими тотальную адреналэктомию, сообщается, что у 15 % (из 58 больных), 25 % (из 16), 28 % (из 63), 30 % (из 48) развивается синдром Нельсона. Так, N. Sonino и соавт. выявляли синдром Нельсона через 2 года после тотальной адреналэктомии у 13 % больных, через 7 лет — у 21 %, через 10 лет — у 29 %. В ряде работ показано, что синдром Нельсона развивается у 20–25 % взрослых и у 50 % детей, подвергшихся тотальной адреналэктомии по поводу БИК без выявленной аденомы гипофиза. Значительно реже синдром Нельсона встречается после медикаментозной адреналэктомии митотаном (лизодреном). Степень риска развития этого синдрома зависит от возраста пациентов на момент проведения адреналэктомии, риск высокий до 20 лет и очень низкий после 40 лет.

В клинике ЭНЦ РАМН (г. Москва) под наблюдением находится 46 пациентов после двусторонней адреналэктомии со сроком наблюдения от 3 до 30 лет, у 35 % из них диагностируется синдром Нельсона. Столь различная частота развития синдрома Нельсона может быть обусловлена рядом причин. Интерпретация диагностических критериев синдрома Нельсона разными исследователями неоднозначна: ряд авторов считают достаточным для диагноза выраженной пигментации и повышение уровня АКТГ, другие — гиперпигментацию в сочетании с наличием факта аденомы гипофиза, третьи — гиперпигментацию, аденому гипофиза и зрительные расстройства и резко повышенный уровень АКТГ в крови. При наличии гиперпигментации в установлении диагноза синдрома Нельсона также имеет значение и длительность наблюдений. Так, в настоящее время, используя данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии, у большинства больных после двусторонней адреналэктомии находят микроаденому гипофиза. У пациентов, оперированных 20 и более лет назад, трудно определить, имела ли микроаденома до операции или она появилась вследствие синдрома Нельсона, так как этим больным в ФГУ ЭНЦ в те годы КТ и МРТ не выполнялись.

Факторы риска возникновения синдрома Нельсона

По мнению некоторых исследователей, развитие синдрома Нельсона в значительной мере связано с высокой продукцией кортизола надпочечниками до лечения и наличием аденомы гипофиза. Предшествующая операция на гипофизе, даже неэффективная, может быть защитным фактором в отношении развития синдрома. Имеются указания, что рецидив БИК после

трансфеноидальной аденомэктомии или лучевой терапии может играть роль в возникновении синдрома Нельсона. С другой стороны, по данным L. Kemink и соавт., главным фактором риска развития синдрома Нельсона после тотальной адреналэктомии является молодой возраст пациентов к моменту операции (26 лет в группе с синдромом Нельсона и 36 лет у пациентов после тотальной адреналэктомии без синдрома Нельсона — по наблюдению этого автора). Не было выявлено значимых различий между этими группами (до начала лечения болезни БИК) в уровне кортизола и АКТГ, в результатах тестов подавления кортизола дексаметазоном или ответа кортизола в ходе проб с КРГ, тиролиберином или люлиберином. По данным K. Norku, при наблюдении за 66 пациентами после тотальной адреналэктомии ни у одного больного старше 40 лет к моменту операции не развился синдром Нельсона, в то время как он был выявлен у 15 пациентов, оперированных в детстве и молодом возрасте. Результаты Л.Я. Рожинской и соавт. свидетельствуют о том, что в группе пациентов с синдромом Нельсона средний возраст к моменту тотальной адреналэктомии также был достоверно ниже (26,4 года), чем у больных без развития синдрома (38,6 года). Таким образом, молодой возраст пациентов с БИК (до 30 лет к моменту двусторонней адреналэктомии) является фактором риска возникновения синдрома Нельсона.

Патофизиологические механизмы развития синдрома Нельсона

Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при гиперсекреции АКТГ. БИК характеризуется нарушением механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: исчезает суточный ритм секреции КРГ — АКТГ — кортизол, перестает действовать принцип обратной связи с одновременным повышением уровня АКТГ и кортизола; отсутствует реакция на стресс — повышение уровня кортизола в ответ на инсулиновую гипогликемию. Также имеются данные о снижении дофаминовой активности, ответственной за тормозящее влияние на секрецию КРГ и АКТГ, и повышении тонуса серотонинергической системы.

После *тотальной адреналэктомии* выключение функции коры надпочечников создает условия для более глубоких нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе, так как отсутствует орган-мишень для воздействия АКТГ и КРГ. Уровень АКТГ после двусторонней адреналэктомии, как правило, выше, чем при БИК, а при синдроме Нельсона — значительно выше, чем при БИК.

Уровень АКТГ в плазме крови, по мнению большинства исследователей, колеблется при синдроме Нельсона от 800 пг/мл (175 пмоль/л) и может достигать значений свыше 25 000 пг/мл (5500 пмоль/л). Некоторые авторы считают, что концентрация АКТГ свыше 200 пг/мл при норме в 8 часов утра от 20 до 80 пг/мл (4,4 до 18 пмоль/л) может быть надежным критерием для диагноза синдрома Нельсона. Ряд исследователей считают, что при БИК и синдроме Нельсона существует единый патологический процесс в гипофизе, но с различными стадиями и степе-

ниями нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе. Прогрессивное увеличение АКТГ после тотальной адреналэктомии может свидетельствовать о развитии гиперпластического процесса в гипофизе с формированием микро- или макроректоротропином. Показано, что рецепторы кортикотропином теряют свою специфичность, их функции не автономны и зависят от гипоталамической или центральной регуляции. Другие авторы считают, что синдром Нельсона развивается при появлении автономии секреции АКТГ. Противоречивые данные существуют в отношении последовательности событий при синдроме Нельсона: опухоль гипофиза развивается после адреналэктомии в условиях резкой гиперсекреции АКТГ или синдром Нельсона развивается после удаления надпочечников при наличии предшествующей микроаденомы гипофиза. По мнению А. Kasperlik-Zaluska и соавт., главным фактором, стимулирующим рост аденомы при синдроме Нельсона, является исчезновение гиперкортизолемии после адреналэктомии при сохранении механизма обратной связи. Однако и другие факторы должны учитываться, так как не у всех пациентов после тотальной адреналэктомии развивается синдром Нельсона. Может иметь значение и неадекватная заместительная терапия. Существует мнение, что заместительная терапия физиологическими дозами глюкокортикоидов после тотальной адреналэктомии недостаточна для подавления АКТГ по принципу отрицательной обратной связи и неспособна затормозить развитие аденомы гипофиза. Описаны случаи развития синдрома Нельсона после беременности.

В работах последних лет обсуждаются генетические аспекты этой проблемы. Обнаружены мутации в гене глюкокортикоидных рецепторов и в глюкокортикоидном белке, которые, как предполагают авторы, играют роль в патогенезе лейкемии, наследственной глюкокортикоидной резистентности и синдрома Нельсона. М. Karl и соавт. считают, что высокий уровень АКТГ в крови и агрессивный опухолевый рост при синдроме Нельсона можно объяснить отсутствием свойственной организму отрицательной обратной связи глюкокортикоидов и АКТГ из-за дефекта глюкокортикоидного сигнала трансдукции. Чтобы изучить ген глюкокортикоидного рецептора при синдроме Нельсона, авторы экстрагировали ДНК из гипофизарных аденом и лейкоцитов от 4 больных с этим заболеванием и провели прямой последовательный анализ. В одной из опухолей была найдена гетерогенная мутация, находящаяся в месте вставления тимина между ДНК нуклеотидами 1188 и 1189. Эта мутация ведет к преждевременному завершению кодирования аминокислотного остатка 366, исключая экспрессию функционирующего рецепторного белка из дефектной аллели. Мутация не определялась в гене глюкокортикоидного рецептора в ДНК лейкоцитов обследованных пациентов, что указывает на ее соматическое происхождение. Благодаря снижению количества рецепторов в опухолевых клетках этот дефект может обусловить местную резистентность к отрицательной глюкокортикоидной обратной связи, подобно тому механизму, который является причиной развития генерализованного синдрома глю-

кокортикоидной резистентности. Таким образом, авторы предполагают, что дефект глюкокортикоидных рецепторов, обусловленный мутацией, может играть патофизиологическую роль в туморогенезе кортикотропиномы при синдроме Нельсона.

Внеадреналовые эффекты АКТГ при синдроме Нельсона. Избыток АКТГ вызывает гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек. Действие на меланоциты объясняется присутствием аминокислотных остатков в молекуле АКТГ, последовательность которых является общей как для молекулы АКТГ, так и для молекулы α -МСГ. Кроме способности влиять на пигментацию, АКТГ обладает липолитической активностью, гипогликемическим эффектом (вследствие повышения секреции инсулина). Гипогликемический эффект АКТГ может реализоваться в отсутствие секреции кортизола надпочечниками.

У здоровых АКТГ ускоряет метаболизм кортизола, альдостерона и дезоксикортикостерона. У пациентов с синдромом Нельсона АКТГ уменьшает связывание кортизола и его метаболитов, ускоряет период полураспада кортикостероидов и участвует в перераспределении стероидов в организме. Ускоренный под воздействием избыточного количества АКТГ метаболизм глюко- и минералокортикоидов может объяснить повышенную потребность у больных с синдромом Нельсона в этих гормонах, назначаемых с целью заместительной терапии, а также часто лабильное течение надпочечниковой недостаточности у этих пациентов.

Длительный избыток АКТГ в организме может оказывать стимулирующий эффект на стероидсекретирующие клетки половых желез. В литературе имеются сообщения о развитии у пациентов с синдромом Нельсона параовариальных опухолей, продуцирующих андрогены, или паратестикулярных опухолей. При развитии параовариальных опухолей клинически выявлялась вирилизация, обусловленная гиперпродукцией тестостерона, который подавлялся приемом дексаметазона, что подтверждало зависимость секреции тестостерона от АКТГ. Стимуляция избыточным количеством АКТГ паратестикулярных опухолей у мужчин подтверждает гипотезу о существовании полипотентных клеток в яичках, которые могут подвергнуться дифференциации не только морфологически, подобно клеткам Лейдига, но также в соответствии с функциональными особенностями этих клеток.

Морфология кортикотропином при синдроме Нельсона

При синдроме Нельсона в большинстве случаев обнаруживают хромофобную аденому гипофиза, которая мало отличается по своему строению от опухолей при БИК. W. Saeger и соавт. проанализировали результаты микроскопии и иммуногистологического исследования гипофиза у 137 пациентов с БИК и синдромом Нельсона. Основные отличия аденом при этих заболеваниях были следующие: аденомы при синдроме Нельсона в большем количестве и чаще содержат многоядерные клетки; в ультраструктуре аденом при

БИК находят больше цитофиламентов; при синдроме Нельсона в аденогипофизе отсутствуют клетки Крукса, характерные для БИК. F. Robert и J. Hardy изучили 47 кортикотропином у пациентов с БИК, 10 аденом у больных с синдромом Нельсона и 4 аденомы у эуортикоидных лиц, используя световую микроскопию, иммунопероксидазный метод и электронную микроскопию. 79 % всех аденом и 70 % аденом при синдроме Нельсона были микроаденомами. Световая микроскопия выявила, что клетки аденом были базофильны и содержали PAS-положительные гранулы. Гранулы окрашивались положительно с антисывороткой к АКТГ, к бета-липотропному гормону и бета-эндорфину. При синдроме Нельсона большинство кортикотропином доброкачественные, однако имеются описания и злокачественных кортикотропином. Исследователи из лаборатории клиники Мэйо (США) сообщили об изучении морфологических особенностей 11 гормонально активных карцином гипофиза. Уникальной особенностью АКТГ-продуцирующих кортикотропином было присутствие в различных соотношениях гладкого эндоплазматического ретикула с промежуточными (цитокератозными) филаментами.

Диагностика синдрома Нельсона

Клинические проявления

Наиболее ранний и характерный признак синдрома Нельсона — гиперпигментация кожных покровов и слизистых, которая является проявлением гиперсекреции АКТГ. Часто выраженность гиперпигментации коррелирует со степенью повышения уровня АКТГ. Как правило, очень темная окраска кожи открытых частей тела, складок кожи и мест трения кожи с одеждой и темные с фиолетовым оттенком слизистые наблюдаются при концентрации АКТГ в крови более 1000 пг/мл. Умеренная меланодермия при уровне АКТГ до 500 пг/мл может значительно уменьшаться при достижении адекватной заместительной терапии, дозы которой у больных с синдромом Нельсона в большинстве случаев выше, чем у пациентов после двусторонней адреналэктомии без развития синдрома Нельсона и у лиц с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Повышенная потребность в глюко- и минералокортикоидах для компенсации надпочечниковой недостаточности при синдроме Нельсона обусловлена ускоренной деградацией принимаемых глюкокортикоидных гормонов в условиях гиперсекреции АКТГ. Этим же может быть объяснена лабильность течения надпочечниковой недостаточности у пациентов с синдромом Нельсона, частое развитие без видимых причин аддисонических кризов. Условно можно выделить малые и большие кризы. Первые характеризуются нарастающей слабостью, ухудшением аппетита, тошнотой, болями в костях и суставах, снижением артериального давления. Вторые часто развиваются внезапно: появляются тошнота, рвота, жидкий стул, боли в животе, резкая слабость, боли в мышцах и суставах; характерно резкое снижение артериального давления,

может повышаться температура тела, вплоть до лихорадки (39–40 °С).

Наличие абдоминального синдрома у таких больных не должно приводить к диагностическим ошибкам и неоправданной лапаротомии. Прежде всего у этих пациентов необходимо добиться компенсации надпочечниковой недостаточности путем парентерального введения глюкокортикоидов (лучше водорастворимого гидрокортизона), минералокортикоидов, капельно — физиологического раствора, 5% глюкозы, аскорбиновой кислоты, затем рассматривается вопрос о хирургическом вмешательстве.

Неврологические и офтальмологические симптомы связаны с наличием кортикотропиномы, ее размерами и характером и направлением роста. Хиазмальный синдром может проявляться битемпоральной гемиянопсией, первичной атрофией зрительных нервов различной степени выраженности. В результате этих изменений снижается острота зрения, выпадают боковые поля зрения, может развиваться слепота на один или оба глаза. Неврологические симптомы заболевания также зависят от направления роста опухоли: при антеселлярном распространении обнаруживаются нарушения обоняния и психики, при параселлярном росте возникают симптомы поражения III, IV, V и VI пар черепно-мозговых нервов; при супраселлярном росте опухоли, прорастании или сдавлении области III желудочка появляются общемозговые симптомы.

Психоневрологические расстройства, встречающиеся при синдроме Нельсона, связаны как с состоянием компенсации надпочечниковой недостаточности, так и с повышенным уровнем АКТГ, а также с величиной, ростом и локализацией опухоли гипофиза. В психоневрологическом статусе у больных с синдромом Нельсона при сравнении с пациентами после двусторонней адреналэктомии без такового обнаруживается нарастание астенофобического и астенодепрессивного синдромов, появление невротического синдрома, эмоциональной неустойчивости, тревожности, мнительности.

В редких случаях при синдроме Нельсона возможны спонтанные кровоизлияния в опухоль гипофиза, которые клинически проявляются резко выраженными головными болями, разнообразной неврологической симптоматикой и появлением признаков парциального или тотального гипопитуитаризма. По данным литературы, такие состояния могут развиваться как остро, так и протекать определенное время субклинически.

J.W. Findling и соавт. описали молодую женщину, у которой после двусторонней адреналэктомии развились интермиттирующие головные боли, прогрессировала гиперпигментация, уровень АКТГ колебался от 4750 до 7340 пг/мл. После очередного приступа головных болей уровень АКТГ снизился до 475–575 пг/мл. Пациентке была проведена трансфеноидальная аденомэктомия: была удалена хромофобная аденома размером 5 мм, в которой обнаружен геморрагический некроз. В послеоперационном периоде уровень АКТГ вернулся к нормальному (51 пг/мл), а функция передней доли гипофиза оставалась нормальной при последующем наблюдении.

S. Baumann и соавт. сообщили о возникновении синдрома Нельсона у 23-летней женщины через 2 года после двусторонней адреналэктомии, по поводу которого трансназально была удалена аденома гипофиза, что дало незначительное улучшение. Через два года наблюдали рецидив опухоли с развитием впоследствии головных болей, паралича глазодвигательного нерва. Была произведена вторая трансфеноидальная операция, удалена опухоль с кровоизлиянием, после чего наступило клиническое улучшение. Через последующие два года вновь появились признаки прогрессирующего роста опухоли: гиперпигментация, головные боли, неврологические признаки пенетрации опухоли в кавернозные синусы. Больная оперирована трансфеноидальным доступом, но опухоль была удалена частично. В послеоперационном периоде потребовалась краниотомия в связи с подозрением на субарахноидальное кровоизлияние и для удаления оставшейся опухоли. Однако через три дня пациентка погибла от пневмококкового менингита, который развился после третьей операции на гипофизе.

Gazioglu и соавт. описали 38-летнюю женщину, у которой через 7 лет после двусторонней тотальной адреналэктомии внезапно появились сильные головные боли, тошнота, рвота, потеря ориентации, сонливость, спутанное сознание. КТ и МРТ выявили неомогенное, значительных размеров образование в гипофизе с кровоизлиянием в хиазму, межполушарную, околomezенцефальную и мозжечковую цистерны и гематому в пределах лобной доли. Авторы предположили, что субарахноидальное кровоизлияние и интрацеребральная гематома были связаны с апоплексией в аденоме гипофиза. Уровень АКТГ — 450 пг/мл. Геморрагические массы с супраселлярным распространением были удалены. Гистологическое исследование выявило некротическую АКТГ-секретирующую аденому. Особенность данного случая — в сочетании кровоизлияния в гипофиз с субарахноидальным кровоизлиянием и интрацеребральной гематомой, которые образовались вследствие апоплексии гипофиза.

Лабораторная и инструментальная диагностика синдрома Нельсона основывается на результатах исследования уровня АКТГ и подтверждения наличия микро- или макроаденомы гипофиза, характеристики ее роста и оценки динамики роста аденомы в сравнении с периодом после двусторонней адреналэктомии до развития синдрома Нельсона.

Для кортикотропиномы в условиях удаленных надпочечников характерно повышение уровня АКТГ более 200 пг/мл и отсутствие циркадианного ритма секреции. Как правило, величина АКТГ отражает активность аденомы и соответствует выраженности гиперпигментации. При быстро растущих аденомах с инфильтративным ростом и резко выраженной гиперпигментацией уровень АКТГ может достигать 3000 пг/мл и более.

Крайне важным является выявление аденомы гипофиза, оценка направления ее роста. Частота обнаружения аденом гипофиза при синдроме Нельсона увеличивается по мере появления и совершенствования высокоразрешающих методов визуализации гипофиза, таких как КТ с контрастным усилением и МРТ, поскольку

ку чаще встречаются микроаденомы гипофиза. По данным Kasperlik-Zaluska и соавт., до 1992 г. выявляемость микроаденом при синдроме Нельсона была значительно ниже, когда использовали только КТ. Авторы отмечают, что среди 13 пациентов, наблюдавшихся от 5 до 29 лет после двусторонней адреналэктомии, у 6 из них применение КТ и МРТ не выявило изменений в гипофизе. Из оставшихся 7 больных с помощью КТ обнаружена микроаденома у 3. В дальнейшем применение МРТ с контрастированием для исследования гипофиза подтвердило наличие микроаденомы у трех пациентов после выявления последней на КТ и выявило микроаденомы у остальных 4 больных. Те же авторы, анализируя результаты обследования 33 пациентов с синдромом Нельсона, утверждают, что высокий уровень АКТГ в крови является более поздним проявлением синдрома Нельсона, чем рано выявленная с помощью МРТ с контрастным усилением микроаденома гипофиза, своевременное удаление которой трансназальным доступом может предотвратить различные, в том числе офтальмологические и неврологические, осложнения синдрома Нельсона. Имеются сообщения об успешном выявлении с помощью МРТ инвазии аденомы гипофиза, обуславливающей синдром Нельсона, в основную кость, а также кровоизлияния в опухоль в кавернозном синусе.

В диагностике синдрома Нельсона и его осложнений большое значение имеет офтальмологическое обследование: обнаружение височных скотом, изменений глазного дна, снижение остроты зрения, птоз верхнего века. Молодой возраст пациентов с БИК после двусторонней адреналэктомии является фактором риска развития синдрома Нельсона, который у всех этих больных проявлялся гиперпигментацией, в 62,5 % случаев — головными болями, в 37 % случаев — нарушениями зрения и у 93 % пациентов выявлялась макро- или микроаденома гипофиза.

Помимо раннего выявления микроаденомы гипофиза, оценки неврологического статуса состояния зрительной функции и определения уровня АКТГ у пациентов с синдромом Нельсона важна оценка других тропных гормонов гипофиза, функции половых и других периферических желез внутренней секреции, состояния костной системы.

Обращает на себя внимание, что уровень АКТГ практически одинаков при БИК и у пациентов после двусторонней адреналэктомии без развития синдрома Нельсона, но он достоверно выше в 23 часа, чем у здоровых лиц, и значительно ниже, чем у больных с синдромом Нельсона. Базальный уровень СТГ и пролактина у пациентов после двусторонней адреналэктомии как с синдромом Нельсона, так и без него в целом по группам не отличается от здоровых лиц, хотя у отдельных больных с синдромом Нельсона имеет место гиперпролактинемия, максимальная до 1354 мЕд/л.

A. Kasperlik-Zaluska и соавт. сообщили о пациентке, у которой через 3 года после двусторонней адреналэктомии, проведенной из-за отсутствия эффекта в лечении БИК через год после трансназального удаления микроаденомы, возник рецидив опухоли диаметром 25 мм с

клиникой аменореи-лактореи, высоким уровнем пролактина (80 нг/мл) и АКТГ (5000 пг/мл). Больной была выполнена повторно трансназальная аденомэктомия, но из-за инфильтрации опухолью твердой мозговой оболочки и костных структур удаление не было полным. Впоследствии была проведена лучевая терапия в дозе 50,8 Гр на селлярную и параселлярную область с применением радиоактивного кобальта. Гистологически опухоль оказалась хромофобной смешанной аденомой с инвазивным ростом. После проведенного лечения прекратилась лакторея, восстановились менструации, нормализовался уровень пролактина, но оставалась умеренная гиперпигментация при уровне АКТГ от 540 до 1200 пг/мл. Дальнейшее наблюдение в течение 4 лет не выявило рецидива опухоли и ухудшения состояния больной.

Дискуссионным до сих пор остается вопрос об остаточной секреции кортизола и кортикостерона после удаления обоих надпочечников, а также состояние секреции катехоламинов. Практически все больные после двусторонней адреналэктомии нуждаются в заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Гипофизарно-гонадная система. Известно, что дофаминергическая система модулирует секрецию АКТГ и пролактина и секреция каждого из этих гормонов может иметь общие механизмы регуляции. При синдроме Нельсона, как и при болезни Иценко — Кушинга, имеется несостоятельность механизмов, контролирующих дофаминергический путь регуляции секреции АКТГ.

Исследование костной системы у пациентов обеих групп с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии показало снижение минеральной плотности кости у 92 % больных. Устранение гиперкортицизма после двусторонней адреналэктомии, несмотря на заместительную терапию глюкокортикоидами, останавливает прогрессирование остеопороза, а в ряде случаев (у молодых пациентов) имеется частичное восстановление костной структуры. Однако при наступлении менопаузы у этих пациенток или отсутствии восстановления менструальной функции риск прогрессирования остеопороза и возникновения новых переломов костей выше, чем в популяции.

Лечение и наблюдение пациентов с синдромом Нельсона

Целью **патогенетических методов** лечения является снижение секреции АКТГ, восстановление нормальной секреции тропных гормонов гипофиза, а также предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза и компенсация надпочечниковой недостаточности. Для решения этих задач используются хирургические, лучевые и медикаментозные методы.

Хирургическое лечение синдрома Нельсона

В настоящее время за рубежом предпочтение отдается **микрохирургическим операциям** по удалению микроаденом гипофиза **трансфеноидальным доступом**. По данным разных авторов, эффективность трансназального удаления кортикотропином при синдроме Нельсона — от 70 до 80 %, в остальных случаях

наблюдались рецидивы аденом гипофиза. Так, Bing и соавт. сообщают о 23 операциях по удалению кортикотропином у пациентов с синдромом Нельсона; у 21 — микрохирургическое удаление трансфеноидальным доступом, у 2 — трансфронтальная краниотомия. Сроки наблюдения — от 6 мес. до 9 лет. В результате операций у всех пациентов исчезла гиперпигментация, АКТГ нормализовался у 10 больных, слегка повышенным наблюдался у 6, уровень АКТГ колебался от 100 до 500 пг/мл. У 8 больных со зрительными расстройствами наблюдалась ликвидация этих симптомов. По совокупности клинических, гормональных исследований и данных МРТ выздоровление отмечено у 56,5 % и ремиссия у 26,1 % пациентов. Рецидив кортикотропиномы наблюдали у 3 пациентов (14,2 %) после трансфеноидальной аденомэктомии, в среднем через 1 год.

Kemink и соавт. наблюдали 15 пациентов с синдромом Нельсона. Ремиссию заболевания устанавливали при снижении уровня АКТГ менее 200 пг/мл (после перерыва в приеме глюкокортикоидов 24 часа) и уменьшении размера опухоли гипофиза до размера менее 10 мм в диаметре. У 8 из 15 пациентов до тотальной адреналэктомии была выполнена трансназальная аденомэктомия, не приведшая к ремиссии БИК. По данным авторов, объем опухоли и уровень АКТГ имели положительную корреляцию к моменту установления диагноза синдрома Нельсона. Хирургическое лечение аденом гипофиза при синдроме Нельсона более успешно при наличии микроаденом, чем макроаденом; операцию целесообразно проводить до экстраселлярного распространения опухоли гипофиза; послеоперационное облучение гипофиза должно выполняться у всех пациентов с остаточной опухолевой тканью.

В работе Kelly и соавт. из Великобритании сообщается, что среди 24 пациентов с синдромом Нельсона 13 нуждались в хирургическом лечении. Их средний возраст к моменту хирургического вмешательства был 35 лет, 5 лет после адреналэктомии (от 10 мес. до 25 лет). Средняя длительность наблюдения после удаления кортикотропином — 17 лет. В результате микрохирургического лечения у большинства пациентов исчезла гиперпигментация. Уровень АКТГ снизился с 664 до 73 пг/мл, объем гипофизарной опухоли существенно уменьшился у 12 пациентов. Не было случаев послеоперационной летальности и зрительных расстройств вследствие операции. Однако один пациент с карциномой гипофиза с артериальной инвазией в орбиты и кавернозные синусы умер впоследствии от метастазов опухоли в легкие и печень при явлениях сепсиса. У другого пациента наблюдался в дальнейшем агрессивный рост опухоли в направлении перекреста зрительных нервов, латеральной инвазией в кавернозные синусы, а также распространением опухоли вперед с выраженным протозом. Смерть пациента наступила от массивного кровотечения в опухоль. Признаки недостаточности гормонов передней доли гипофиза были выявлены у 7 пациентов, а персистирующий несахарный диабет — у 7. Авторы делают заключение об эффективности трансфеноидальной аденомэктомии при синдроме Нельсона на основе длительных послеоперационных

наблюдений, отмечая небольшое число осложнений и побочных эффектов этого метода.

Необходимо отметить, что в ряде случаев трансанальное удаление кортикотропиномы у пациентов с синдромом Нельсона является повторным хирургическим вмешательством на гипофизе, так как первая операция проводилась для лечения БИК, была неэффективной, после чего выполнялась двусторонняя адреналэктомия. При макроаденомах гипофиза с инвазивным пара-, супра- или инфраселлярным ростом применяют краниотомию с трансфронтальным доступом, а при невозможности полного удаления аденомы гипофиза дополнительно проводят лучевую терапию (раньше — дистанционная гамма-терапия, редко — протонное облучение гипофиза, в последние годы — гамма-нож). Среди наблюдаемых нами больных с синдромом Нельсона у двух пациенток с прогрессирующим ростом опухоли, резко выраженной гиперпигментацией, нарушениями зрения было выполнено такое лечение с хорошим эффектом (период наблюдения — 7 и 10 лет).

Лучевая терапия. Облучение гипофиза считается наиболее эффективным методом для предупреждения развития синдрома Нельсона у пациентов, перенесших билатеральную адреналэктомию. Так, при анализе катамнеза 55 пациентов с медикаментозной или хирургической тотальной адреналэктомией сообщается, что только 3 пациента не подверглись лучевой терапии до или сразу после адреналэктомии. Синдром Нельсона развился только у 1 из трех необлученных пациентов. Таким образом, лучевая терапия может предотвращать возникновение синдрома Нельсона, однако протекторное действие облучения гипофиза обнаруживается не у всех пациентов после билатеральной адреналэктомии.

Лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия, облучение протонным пучком, гамма-нож, облучение с помощью линейного ускорителя LINAC) может быть конкурирующим методом лечения кортикотропином при синдроме Нельсона по отношению к трансфеноидальному удалению микроаденом. Так, по данным Е.И. Маровой, больным с синдромом Нельсона проводилась гамма-терапия в дозе 45–50 Гр. Через 4–8 мес. у 23 пациентов обнаружено уменьшение гиперпигментации кожных покровов, у 3 меланодермия исчезла. У всех этих пациентов отмечалось снижение АКТГ, более стабильным стало течение надпочечниковой недостаточности. У 3 больных не было эффекта от лучевой терапии, отмечался прогрессирующий рост опухоли. Т.А. Hawlett и соавт. приводят результаты лучевой терапии у 15 пациентов с синдромом Нельсона и последующего наблюдения за ними от 1,5 до 17,5 года (медиана — 9,6 года). У 14 из 15 больных уровень АКТГ снизился в среднем на 15,5 %, что сопровождалось уменьшением гиперпигментации. У 7 больных, которым была проведена компьютерная томография гипофиза, выявлено частично пустое турецкое седло. Функция передней доли гипофиза была нормальной у 13 из 14 пациентов, и только у одной больной развился

вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм. За время наблюдения 4 пациентов умерли от причин, не связанных с синдромом Нельсона (рак молочной железы, инфаркт миокарда, инсульт, дорожно-транспортное происшествие). У одной больной из 15, у которой уровень АКТГ снизился на 7 % после облучения, через 6 лет развился рецидив опухоли гипофиза, а через 11 лет после лучевой терапии она умерла при явлениях прогрессирования роста опухоли.

В последние годы появились публикации об успешном применении стереотаксической радиохирургии (в том числе и гамма-ножа) в лечении пациентов после двусторонней адреналэктомии. В работе Pollock и соавт. анализируются 11 случаев применения стереотаксической радиохирургии у пациентов с синдромом Нельсона, проведенных с 1990 по 1999 г. У 5 из этих пациентов наблюдался рост опухоли, несмотря на предыдущее фракционное облучение в суммарной дозе в среднем 50 Гр, 2 пациента подвергались профилактической лучевой терапии в пределах 1 месяца от тотальной адреналэктомии (срок наблюдения за ними — около 37 мес.). В результате проведенного лечения у 9 пациентов (82 %) удалось прекратить рост аденом, у 2 сохранялся продолженный рост опухоли после радиохирургии. Уровень АКТГ уменьшился на 66 %, у четырех больных он нормализовался. Осложнения, связанные с облучением, наблюдались у 3 пациентов: диплопия (2), одностороннее латеральное выпадение полей зрения (1), дефицит гормона роста и тестостерона (1), асимптоматический лучевой некроз височной доли (1). Необходимо отметить, что все пациенты, имевшие осложнения, раньше получали традиционную лучевую терапию. В литературе имеются и более ранние работы об эффективности радиохирургии (гамма-нож). Недавно опубликованы результаты применения LINAC при кортикотропиномах вследствие синдрома Нельсона. Снижение уровня АКТГ наблюдалось у 8 из 10 пациентов. Гипопитуитаризм был диагностирован у 6 пациентов (у 3 из них он был до облучения). Несмотря на малое число наблюдений, можно сделать вывод об эффективности этого метода лечения у пациентов с синдромом Нельсона.

Медикаментозное лечение синдрома Нельсона. Можно выделить два аспекта: оптимальный подбор препаратов и их доз для заместительной терапии и средства для снижения секреции АКТГ.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности проводится у всех больных после двусторонней адреналэктомии по тем же принципам, что и при болезни Аддисона. Предпочтительнее сочетание минералокортикоидов в утренние часы и глюкокортикоидов в дробных дозах в течение дня. Среди глюкокортикоидов наиболее целесообразно применение гидрокортизона (кортефа), кортизона ацетата и преднизолона, но не препаратов, аналогичных триамцинолону или дексаметазону. Используются два режима в зависимости от индивидуальных потребностей пациента: 1) в 6–7 утра — минералокортикоид, после завтрака — преднизолон, днем — кортизон (гидрокортизон)

и при необходимости минералокортикоид, вечером — кортизон; 2) минералокортикоид — рано утром и при необходимости днем, кортизон (кортеф) — дробно утром, днем и вечером, преднизолон — на ночь. При последнем режиме доза преднизолона, как правило, не более 2,5–5 мг, суммарная доза кортизона — до 50 мг. Некоторые эндокринологи предпочитают на ночь или в вечернее время назначать дексаметазон для подавления избыточной секреции АКТГ в ночное и раннее утреннее время.

Терапия, направленная на снижение секреции АКТГ. Применение препаратов для снижения секреции АКТГ основано на воздействии их на гипоталамические факторы, влияющие на секрецию АКТГ. С этой целью применяются ципрогептадин (перитол) — серотониновый блокатор, бромкриптин (парлодел) — стимулятор дофаминаовой секреции и вальпроат натрия (конвулекс) — стимулятор синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гипоталамусе. Мнения об эффективности медикаментозной терапии при синдроме Нельсона крайне противоречивы.

Больше всего работ посвящено использованию вальпроата натрия. Предполагается, что вальпроат натрия влияет на секрецию АКТГ путем уменьшения высвобождения КРГ в гипоталамусе при увеличении в головном мозгу ГАМК. А. Dornhorst и соавт. сообщили о положительном эффекте вальпроата натрия у 10 пациентов с синдромом Нельсона (600–1200 мг в день) в течение 5–32 недель. При этом уровень АКТГ снизился с 2460 ± 1870 нг/л до 480 ± 330 нг/л, у двух пациентов восстановился циркадианный ритм секреции АКТГ, а у 6 пациентов уменьшилась гиперпигментация. После окончания лечения сниженный уровень АКТГ сохранялся до 3 недель и поднимался до исходных значений за 5–12 недель. В работе Kasperelik-Zaluska и соавт. сообщается о подавляющем действии вальпроата магния на уровень АКТГ у 8 пациентов с синдромом Нельсона в ежедневной дозе 1200 мг. Имеются единичные сообщения об уменьшении размеров аденомы гипофиза у пациентов с синдромом Нельсона под влиянием лечения вальпроатом натрия. После 4-месячного курса лечения отмечалось достоверное уменьшение размеров аденомы гипофиза по данным КТ и 2-кратное снижение уровня АКТГ. Через месяц после прекращения лечения уровень АКТГ и объем гипофиза оставались без изменения. Но через 6 мес. после отмены вальпроата натрия вновь отмечался рост аденомы, обнаружено ее супраселлярное распространение, которое не наблюдалось до лечения. После повторного курса лечения опухоль гипофиза значительно уменьшилась от объемного образования с супраселлярным ростом до частично пустого турецкого седла. С другой стороны, имеется ряд публикаций, не подтверждающих эффект вальпроата натрия при АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза.

Имеются публикации об ингибирующем эффекте на АКТГ ципрогептадина и бромкриптина, их влиянии на базальный уровень АКТГ и стимулированный КРГ. Однако эффективность длительного, хронического

применения этих препаратов при синдроме Нельсона в качестве монотерапии подвергается сомнению.

В последние годы появились публикации об эффективности лечения синдрома Нельсона аналогом соматостатина — октреотидом. L. Pertini и соавт. сообщили о результатах двухлетнего лечения октреотидом 300 мкг в день пациента с синдромом Нельсона, у которого существенно снизился уровень АКТГ, значительно уменьшилась гиперпигментация, наблюдалось уменьшение размеров опухоли на 10 %. F. Kelestimir сообщил об эффективном применении 100 мкг октреотида три раза в день у пациентки с синдромом Нельсона: через 7 дней лечения уровень АКТГ снизился на 54 %, затем наблюдалось уменьшение размеров опухоли.

Симптоматическое лечение синдрома Нельсона предполагает коррекцию нарушений менструального цикла у женщин и половой функции у мужчин, лечение или профилактику остеопороза, ожирения и постлучевой энцефалопатии, если указанные нарушения имеются у конкретных пациентов.

Прогноз и профилактика синдрома Нельсона

Прогноз синдрома Нельсона зависит от динамики роста аденомы гипофиза, направления ее распространения, выраженности метаболических нарушений и степени компенсации надпочечниковой недостаточности. При стабильном течении надпочечниковой недостаточности и отсутствии тенденции к росту аденомы прогноз благоприятный, хотя трудоспособность больных ограничена и около 70 % больных имеют II группу инвалидности. Диспансерное наблюдение за пациентами после двусторонней адреналэктомии предполагает наблюдение эндокринолога 1 раз в 3 месяца, окулиста — 1 раз в 6 месяцев, невропатолога и гинеколога (для женщин) — 1 раз в год. Необходимо исследовать 1 раз в 6 месяцев уровень АКТГ, электролиты, липиды и креатинин в крови, 1 раз в год — МРТ или КТ головного мозга (желательно, с контрастным усилением), а также измерение минеральной плотности костной ткани.

Профилактика синдрома Нельсона сводится к тщательному диспансерному наблюдению за больными, перенесшими двустороннюю адреналэктомию, проведению лучевой терапии (предпочтительнее протонное облучение гипофиза), если она не выполнялась в процессе лечения БИК, и адекватной компенсации надпочечниковой недостаточности.

Рекомендованная литература

1. Болезнь Иценко — Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М., 2011. — 344 с.
2. Боднар П.Н. Эндокринология. — Винница: Нова книга, 2007. — 344 с.
3. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. — М., 2011. — 344 с.
4. Марова Е.И. Синдром Нельсона: Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Питер, 1996. — С. 78-83.