



Диагностика и хирургическое лечение синдрома Иценко-Кушинга

А.Д. Гаибов^{1,3}, О.Н. Садриев¹, Ш.С. Анварова², А.Н. Камолов³

¹ Кафедра хирургических болезней №2;

² Кафедра эндокринологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино;

³ ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии»

В статье проанализированы результаты хирургического лечения 11 пациентов с синдромом Иценко-Кушинга, обусловленным кортикостеромой надпочечников.

Наиболее информативными дифференциально-диагностическими критериями являются: определение уровня кортизола и АКТГ, широкое проведение подавляющих тестов с дексаметазоном. Кроме того, высокоинформативным методом диагностики остеопороза при кортикостеромах является рентгеновская денситометрия.

Адреналэктомия из торако-френико-люмботомического доступа со стороны поражения была выполнена 8 пациентам, из мини-люмботомного – 3. Хорошие результаты со значительным регрессом симптомов заболевания отмечались у 90,9% больных, летальный исход наблюдался у одного пациента, спустя 7 месяцев после операции, от брюшнотифозного кишечного кровотечения.

У одной пациентки, спустя 4 года после операции, наступило полное восстановление нарушенных функций половых органов и репродуктивной деятельности с развитием беременности и рождением доношенного ребёнка.

Ключевые слова: синдром Иценко-Кушинга, кортикостерома, адреналэктомия, рентгеновская денситометрия

Актуальность. Синдром Иценко-Кушинга (СИК) – тяжёлая эндокринная патология, обусловленная длительным воздействием кортикостероидов на организм, вследствие их избыточной секреции корковым слоем надпочечников.

В общей структуре патологий надпочечников СИК составляет от 5 до 23% [1,3], а в 15–25% случаев он обусловлен кортикостеромой или узелковой гиперплазией пучковой зоны коркового вещества надпочечников [1,4].

По результатам Европейских популяционных исследований, заболеваемость эндогенным гиперкортицизмом составляет 2–3 случая на 1 млн. жителей ежегодно [2,4].

Согласно литературному обзору Michalkiewicz E. et al. (2004), распространённость СИК среди детей северных районов Бразилии составило 3,4–4,2 случая на 1 млн. детей в год.

Трудной задачей в лечении СИК является коррекция расстройств со стороны жизненно важных органов и систем (артериальная гипертензия, сердечная не-

достаточность, нарушение репродуктивных функций, стероидный диабет, генерализованный остеопороз), обусловленных длительным воздействием гиперкортизолемии [2,6].

Так, по данным некоторых авторов, основной причиной смертности пациентов с СИК являются сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с атеросклерозом как в активной стадии заболевания, так и при ремиссии [7,8].

Половые расстройства, возникающие при СИК, значительно снижают качество жизни пациентов и уменьшают их репродуктивный потенциал, так как долгое время остаются не выявленными из-за умалчивания пациентов, и из-за поверхностного их обследования [9].

Важное социальное значение приобретает развитие заболевания у женщин молодого возраста. Грубые изменения внешнего вида и конституции девушек изолируют их от общества, оказывая отрицательное психическое воздействие.

После своевременного хирургического лечения, нормализация артериального давления наступает до 90% случаев, однако регресс наружных клинических признаков, нормализация репродуктивных функций и остеопороз, в большинстве случаев, сохраняются более пяти лет [2,6,10].

Цель работы: обобщение многолетнего собственного опыта диагностики и хирургического лечения больных с синдромом Иценко-Кушинга.

Материал и методы. Работа основана на результатах диагностики, хирургического лечения и диспансеризации 11 пациентов с синдромом Иценко-Кушинга, обусловленным кортикостеромой надпочечников, оперированных в период с 1993 по 2013 гг. в РНЦССХ, являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней № ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Женщин было 9 (81,8%), мужчин – 2 (18,2%). Возраст больных колебался от 24 до 48 лет, в среднем составляя $31,7 \pm 3,2$ года. У 8 (72,8%) больных была отмечена левосторонняя локализация опухоли, у 3 (27,2%) – правосторонняя. Длительность заболевания, в среднем, составляла $5,7 \pm 1,5$ года.

Для исследования степени гормональной активности кортикостером, в венозной крови были исследованы уровень кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ), а в суточной моче – 17-оксикортикостероидов (17-ОКС). Исследование проводилось в диагностическом центре «Мадади Акбар» г. Душанбе.

Топическая диагностика осуществлялась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) с внутривенным усиленным

контрастированием, в диагностическом центре «Нурафзо».

Ультразвуковое исследование надпочечников проводилось на аппарате «Aloka – SSD – 4000» (Япония) конвексным датчиком с частотой 3,5 мГц. Компьютерная томография выполнялась на аппарате Somatom Emotion фирмы «Siemens» (Германия). Ширина шага сканирования составляла от 3 до 5мм.

Для определения наличия остеопороза всем пациентам была проведена рентгеновская денситометрия в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и перинатологии РТ.

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS Statistica 10.0. Методами описательной статистики определяли средние тенденции с вычислением средне-арифметического значения (M), и его стандартной ошибки (m). Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая картина надпочечникового гиперкортицизма была обусловлена следствием длительного влияния избытка глюкокортикоидов на органы и системы.

Наиболее характерными жалобами пациентов были: повышение артериального давления, изменение их внешнего вида, увеличение массы тела, нарушение функций половых органов и трофики кожи (рис. 1-4). Наблюдающиеся головные боли, нарушение памяти и подавленность пациентов были обусловлены как симптоматической гипертонией, так и энцефалопатией.



РИС. 1. ВНЕШНИЙ ВИД ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ИЦЕНКО-КУШИНГА



РИС. 2. ГИРСУТИЗМ НА ЛИЦЕ У ЖЕНЩИНЫ



РИС. 3. ГЕМАТОМА ПЛЕЧЕВОЙ ОБЛАСТИ

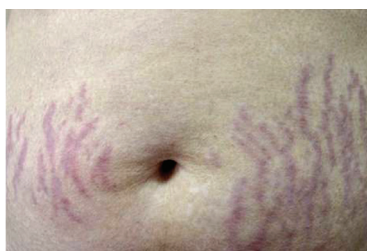


РИС. 4. ПОЛОСЫ РАСТЯЖЕНИЯ (СТРИИ) КРАСНО-ФИОЛЕТОВОГО ЦВЕТА НА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКЕ

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНОВ КРОВИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ В СРОКАХ ДО 3 ЛЕТ

	До операции	Через 1 год после операции	Через 3 года после операции	Норма	Достоверность
Кортизол (нмоль/л)	1091,04±267,13	562,37±47,36	398,92±41,1	140-600	P<0,005
АКТГ (пг/мл)	39,88±5,42	38,97±2,71	38,69±1,03	8,3-57,8	P>0,005
17-ОКС (мкмоль/сут.)	44,71±4,58	19,43±1,09	20,57±2,43	8-21	P<0,005

При прогрессивном и тяжёлом течении заболевания было характерно появление жажды (обусловленное развитием стероидного диабета), выраженной мышечной слабости (связанное с гипокалиемией), болей в костях, чаще в грудном и поясничном отделах позвоночника (связанных с остеопорозом позвоночника) и психических нарушений (плохой сон и депрессия).

Ценным методом диагностики кортикостером являлось определение уровня кортизола и АКТГ в венозной крови и 17-ОКС в суточной моче (табл. 1).

С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого эндогенного гиперкортицизма проводился ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, 48-часовой подавляющий тест с 2 мг в сутки дексаметазона и стимуляционная проба с кортиколиберином.

Как видно из таблицы 1, у всех больных содержание кортизола и 17-ОКС было достоверно повышенным ($p<0,005$), при нормальном содержании АКТГ.

Наиболее информативным дифференциально-диагностическим критерием является определение содержания АКТГ. У обследованных нами пациентов увеличение концентрации АКТГ не отмечалось.

По данным большинства авторов, некоторые кортикостеромы, являясь автономно-секретируемыми опухолями, не подчиняются гипофизу, чем и обусловлен нормальный уровень АКТГ [1-3,7].

Таким образом, для диагностики кортикостером необходимо исследование уровня кортизола, а для дифференциальной диагностики различных причин синдрома эндогенного гиперкортицизма необходимо исследование концентрации АКТГ и широкое проведение подавляющих тестов с дексаметазоном.

Проведение топической диагностики кортикостером оправдано после их лабораторного подтверждения. С этой целью, всем больным выполнили УЗИ и КТ с внутривенным усиленным контрастированием, при которых в 100% выявлено наличие опухоли.

Признаками кортикостеромы при УЗИ явилось наличие объёмного образования надпочечника – округлой формы, с чёткими и ровными контурами, однородной структурой. Размеры выявленных новообразований варьировались от 30 до 67 мм, в среднем составляя 38,42±6,09 мм.

На КТ кортикостеромы проявились как округлые образования, исходящие из надпочечников, гомогенной структуры, плотностью до +25 Нв, средним



РИС. 5. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАРТИНА КОРТИКОСТЕРОМЫ ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНО В РНЦССХ Г. ДУШАНБЕ)

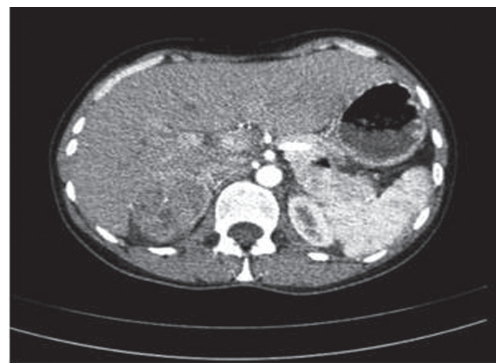


РИС. 6. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ. БОЛЬШАЯ КОРТИКОСТЕРОМА ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОДИЛОСЬ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ «НУРАФЗО» Г. ДУШАНБЕ)

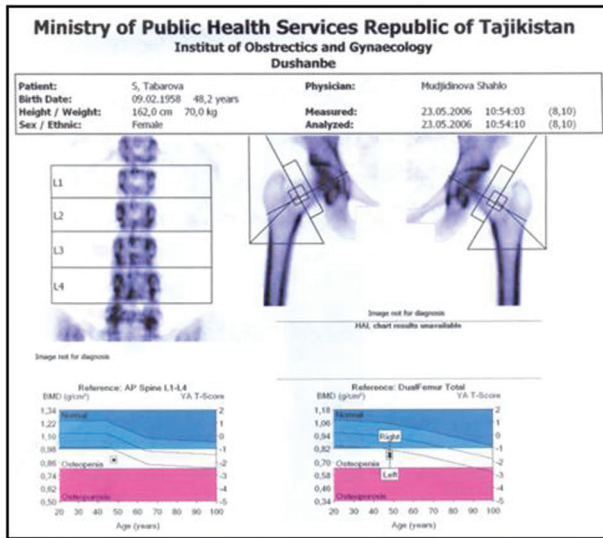


РИС. 7. РЕНТГЕНОВСКАЯ ДЕНСИТОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТКИ X. ДО ОПЕРАЦИИ. В ОБЛАСТИ ПОЗВОНОЧНИКА И ТАЗОБЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ ОТМЕЧАЕТСЯ СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

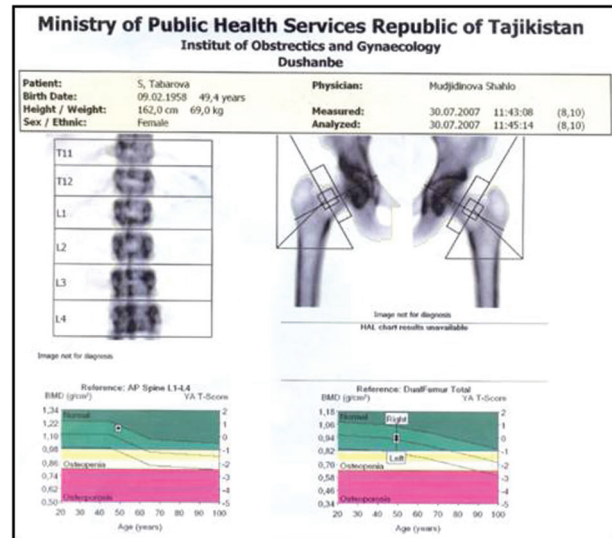


РИС. 8. РЕНТГЕНОВСКАЯ ДЕНСИТОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТКИ X. ЧЕРЕЗ 14 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. ВОССТАНОВЛЕНА МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ

размером $34,57 \pm 10,63$ мм. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контрастного вещества, кортикостеромы имели тенденцию к быстрому вымыванию контрастного вещества, и при этом быстро снижались показатели плотности, в течение 10 минут.

Для оценки степени остеопороза, всем пациентам была проведена рентгеновская денситометрия (РД), при которой у 9 пациентов отмечались признаки остеопороза, т.е. поверхностная минеральная плотность (ПМП) костной ткани на L_2-L_4 равнялась от $0,88$ г/см² до $0,79$ г/см², а на шейке бедра – от $0,781$ до $0,725$ г/см², что по Т-критерию соответствовало $-1,9$ SD (остеопения).

После адреналэктомии и приёма препаратов кальция, витамина D и заметного снижения уровня кортизола, улучшился кальций-фосфорный обмен, что привело к восстановлению минеральной плотности костей, с её увеличением от 45 до 71,8% в сроках до 5,5 лет (рис. 7 и 8).

Таким образом, РД является высокоинформативным методом диагностики остеопороза при кортикостеромах, позволяющим оценить степень восстановления минеральной плотности костной ткани после проведённого хирургического и консервативного лечения.

В качестве предоперационной подготовки всем пациентам назначались гипотензивные (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых канальцев) и гипогликемические пре-

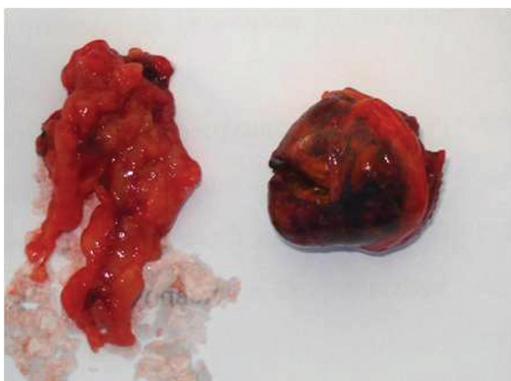
параты, при наличии сопутствующего сахарного диабета («Амарил», «Глюкофаж»), ингибиторы стероидогенеза («Ориметен», «Маммомит», «Низорал»), препараты кальция и витамин D, антибиотики широкого спектра действия для лечения сопутствующих очагов инфекции.

С целью профилактики развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности за 2 дня до операции и в течение 30 дней после неё применялась заместительная гормональная терапия гидрокортизоном и преднизолоном.

Все больные были оперированы в плановом порядке после проведения комплексной предоперационной подготовки. Адреналэктомия из торако-френико-люмботомического доступа (ТФЛ) со стороны поражения была выполнена 8 пациентам, из минилюмботомного – 3. Двум пациентам с сопутствующей желчнокаменной болезнью была выполнена симультанная холецистэктомия.

Размеры удалённых новообразований варьировали от 25 до 75 мм и в среднем составили $45,28 \pm 6,27$ мм (рис. 9, 10).

Средняя продолжительность пребывания больных в реанимационном отделении после адреналэктомии из минилюмботомного доступа составила $1,3 \pm 0,2$ суток, а у пациентов, перенёсших адреналэктомию из традиционного торако-френико-люмботомного доступа, это время было значительно больше и составило $2,3 \pm 0,5$ суток.



**РИС. 9. КОРТИКОСТЕРОМА С ОСТАТКАМИ
ИНТАКТНОЙ ТКАНИ ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА
(ФОТО ОПУХОЛИ, УДАЛЁННОЙ
У БОЛЬНОЙ Д., 2012 г.)**



**РИС. 10. КОРТИКОСТЕРОМА ПРАВОГО
НАДПОЧЕЧНИКА С ЕЁ КИСТОЗНОЙ
ТРАНСФОРМАЦИЕЙ (ФОТО ОПУХОЛИ,
УДАЛЁННОЙ У ПАЦИЕНТКИ А., 2010 г.)**

При гистологическом изучении макропрепарата, признаков малигнизации ни разу не обнаружено.

До выписки из стационара у одного пациента развилось нагноение послеоперационной раны, что не повлияло на результаты лечения. На высокую частоту нагноений послеоперационных ран указывают также и другие авторы [2,4,10], которые связывают их со снижением иммунного статуса у этих пациентов и наличием избыточного накопления жира в подкожной клетчатке.

Непосредственные и отдалённые результаты после проведённой операции в сроках от 1 месяца до 9 лет изучены у всех 11 пациентов.

Стойкий гипотензивный эффект, снижение массы тела, восстановление нарушенных репродуктивных функций у женщин, уменьшение или исчезновение кожных проявлений (гирсутизм, акне, стрии), увеличение минеральной плотности костей и улучшение качества жизни отмечались у 10 пациентов. Умер один пациент, спустя 7 месяцев после операции, от кишечного кровотечения, развившегося на почве брюшного тифа. У одной пациентки, спустя 4 года после операции, наступило полное восстановление функций половых органов и репродуктивной деятельности с развитием беременности и рождением доношенного ребёнка.

Диспансеризацию и дальнейшую консервативную терапию пациенты получали в Городском эндокринологическом центре г.Душанбе, где ежегодно проводился контрольный осмотр пациентов, с целью оценки эффективности проведённой операции и исключения рецидива заболевания. Контрольное обследование больных включало наружный осмотр, УЗИ почек и проекции надпочечников, исследова-

ние уровня гормонов. Пациенты проходили контрольное обследование через 6 месяцев, 1 год, 2-3 года и 5 лет.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема ранней диагностики и хирургического лечения пациентов с синдромом Иценко-Кушинга остаётся актуальной.

Поздние проявления наружных клинических признаков заболевания, отсутствие современных лабораторных и инструментальных методов исследования и квалифицированных специалистов на периферии, являются основными причинами поздней диагностики СИК, которые значительно влияют на исход и отдалённые результаты лечения больных. Несмотря на развитие тяжёлых изменений со стороны сердечно-сосудистой, костно-мышечной и репродуктивной систем, даже при проведении своевременного хирургического лечения СИК до 90% наступает излечение, однако при 15-летнем наблюдении, как свидетельствуют данные литературы, качество жизни пациентов остаётся низким в отличие от здоровых людей этого же возраста и пола [4,10].

По данным большинства исследователей и результатам наших исследований, предоперационная подготовка пациентов должна проводиться в индивидуальном порядке, с участием эндокринолога, кардиолога, гинеколога и невропатолога [2-4].

Золотым стандартом лечения СИК является адреналэктомия, а большинство авторов настоятельно рекомендуют её проведение с применением миниинвазивных доступов и технологий [5]. Необходимость в применении больших доступов для адре-



налэктомии возникает при образованиях больших размеров, наличии признаков малигнизации, а также технических сложностях и развившихся осложнениях в ходе операции.

Учитывая, что для СИК характерно прогрессирующее течение с постепенными необратимыми тяжёлыми изменениями, основной задачей специалистов разного профиля является своевременная диагностика и раннее проведение хирургического лечения [1,2,5,8].

В связи с этим, при обнаружении первых же признаков заболевания, пациенты должны быть тщательно обследованы и консультированы смежными специалистами. Первые целенаправленные шаги с целью выявления данного заболевания должны быть направлены на УЗИ надпочечников и исследование уровня гормонов.

С целью профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности пациенты должны находиться на диспансерном наблюдении, и дальнейшая консервативная терапия их должна осуществляться совместно с эндокринологами [2,9].

Таким образом, своевременная диагностика и хирургическое лечение пациентов с СИК позволили нам добиться довольно хороших результатов: после хирургического лечения выздоровление наступило у 90,9% больных, летальный исход наблюдался у одного пациента от кишечного кровотечения на фоне брюшного тифа. У одной пациентки, спустя 4 года после операции, наступило полное восстановление репродуктивной деятельности, способствующее в последующем беременности и рождению здорового ребёнка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2009. – Т. 1. – № 4. – С. 19 – 23.
2. Трошина Е.А. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е.А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 2. – С. 53 – 63.
3. Etxabe J. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach / J. Etxabe, J.A. Vazquez // Clin. Endocr. (Oxf.). – 1994. – V. 40. – P. 479 – 484.
4. Bourdeau I. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism / I. Bourdeau [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – V. 87. – P. 1949 – 1954.
5. Michalkiewicz E. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a Report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry / E. Michalkiewicz [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22. – № 5. – P. 838 – 845.
6. Hermus A.R. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome / A.R. Hermus [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – V. 80. – P. 2859 – 2865.
7. Dovio A. Increased osteoprotegerin levels in Cushing's syndrome are associated with an adverse cardiovascular risk profile / A. Dovio [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2007. – V. 92. – № 5. – P. 1803 – 1888.
8. Faggiano A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission / A. Faggiano [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – V. 88. – № 6. – P. 2527 – 2533.
9. Роживанов Р.В. Репродуктивная функция у мужчин с болезнью Иценко-Кушинга / Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов, Л.Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 4. – С. 23 – 26.
10. Lindholm J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population based study / J. Lindholm [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. – 2001. – V. 86. – P. 117 – 123.



Summary

Diagnosis and surgical treatment of Cushing syndrome

A.D. Gaibov^{1,3}, O.N. Sadriev¹, S.S. Anvarova², A.N. Kamolov³

¹ Chair of surgical diseases № 2;

² Chair of Endocrinology Avicenna TSMU;

³ SI «Republican Scientific Center of Cardiovascular Surgery»

The results of surgical treatment 11 patients with Cushing's syndrome caused by adrenal corticosteroma are analyzed in the article.

The most informative differential diagnostic criterion is to determine the level of cortisol and ACTH, extensive conduction of suppressive tests with dexamethasone. Also highly informative method of diagnosing osteoporosis at corticosteroma is X-ray densitometry.

Adrenalectomy from thoraco-phrenical-lumbotomy access of affected side was performed in 8 patients, from mini-lumbotomy ones – in 3. Good results with a significant regression of symptoms occurred in 90,9% of patients, death was observed in one patient after 7 months of operation due to typhoid intestinal bleeding.

In one patient 4 years after the operation complete restoration of disturbed functions of genitals and reproductive activity observed with subsequent full-term pregnancy and the birth of the child.

Key words: Cushing's syndrome, corticosteroma, adrenalectomy, X-ray densitometry

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Садриев Окилджон Немаджонович – аспирант
кафедры хирургических болезней №2 ТГМУ;
Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru