

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И.В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

Реферат

Тема: **«Болезнь Иценко-Кушинга».**

Выполнила: ординатор специальности

Эндокринология

Фирсова Олеся Ильинична

Красноярск 2020г.

Содержание:

1. Понятие
2. Этиология
3. Патогенез
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Лечение

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма

Болезнь Иценко-Кушинга является наиболее частой причиной (80-85%) органической гиперпродукции кортизола – эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). В 10-20% случаев ЭГ развивается из-за первичной патологии надпочечников, а в 5-10% случаев – АКТГ продуцирует карциноидная опухоль любой внегипофизарной локализации (медуллярный рак щитовидной железы, рак клеток островков Лангерганса, хромоффинома, рак яичников, яичек, предстательной железы; карциноид легких, бронхов, тимуса, аппендикса, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д.) [1, 2]. Распространённость БИК соответствует 39,1 случаев на 1 млн, заболеваемость 1,2-2,4 случая на 1 млн.

Этиология.

Болезни Иценко-Кушинга окончательно не установлена, в большинстве случаев выявляется базофильная аденома гипофиза (в 90% - микроаденома, в 10% - макроаденома) или гиперплазия базофильных клеток гипофиза, продуцирующих кортикотропин, возникающие на фоне действия предрасполагающих факторов: ЧМТ, энцефалитов, арахноидитов, родов и беременности.

Патогенез.

Морфологическим и патогенетическим субстратом БИК является аденома гипофиза, причиной образования которой является локальная мутация, приводящая к гиперплазии кортикотрофов.

Повышение секреции АКТГ приводит к двусторонней гиперплазии коры надпочечников, увеличению синтеза и секреции кортикостероидов, которые, влияя на обмен веществ, обуславливают клиническую симптоматику болезни Иценко-Кушинга. Что касается изменений в надпочечниках, то помимо двусторонней гиперплазии, которая встречается наиболее часто, может иметь место мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников.

Многие зарубежные исследователи считают болезнь Иценко-Кушинга гипофизарным заболеванием, в основе которого лежит аденома из клеток,

секретирующих АКТГ. Чаще это базофильные (в соответствии с прежними классификациями аденом гипофиза) аденомы, но нередко они имеют все морфологические признаки хромофобных аденом. Нарушения в различных отделах ЦНС могут иметь значение в развитии болезни Иценко-Кушинга. Под влиянием избыточной продукции кортиколиберина, секреция которого в свою очередь стимулируется серотонинергическими и ацетилхолинергическими нейронами, происходит гиперплазия клеток передней доли гипофиза, вырабатывающих АКТГ. Если причина, вызвавшая повышение продукции кортиколиберина, сохраняется достаточно длительно, то такая гиперплазия, развиваясь, превращается в микроаденому, а затем в аденому со способностью к наблюдаемой в части случаев автономной продукции АКТГ. Повышенный уровень АКТГ сочетается с повышением содержания в-липотропина и в-эндорфина, так как все эти пептиды являются производными одного общего предшественника. Однако в последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о возможности первичного развития микро-, а затем макроаденомы гипофиза при болезни Иценко-Кушинга. Применение микрохирургии для удаления трансназосфеноидальным путем аденом гипофиза, компьютерная, а затем и МР-томография позволили установить, что у более чем 80% больных, страдающих болезнью Иценко-Кушинга, имеется микроаденома гипофиза.

Клиническая картина

Ожирение. В большинстве случаев заболевание начинается с ожирения, причем происходит характерное перераспределение подкожного жирового слоя: в основном наблюдается отложение жира в области плечевого пояса, живота, надключичных пространств, лица, молочных желез и спины (область VII шейного позвонка – “климактерический горбик”, или “буйволового типа”). Лицо становится лунообразным, круглым, щеки – красными. Все это создает характерный вид лица – “матронизм”.

На коже живота, подмышечной области, плечевого пояса, бедер и ягодиц появляются своеобразные полосы – стрии различной окраски (от цианотичной до багрово-красной) длиной до 8 см и шириной до 2 см.

Наряду с этим отмечается гиперпигментация кожных покровов, особенно в местах трения кожи (шея, локти, живот).

Гирсутизм – избыточное оволосение у женщин; рост усов, бороды, оволосение на груди и лобке по мужскому типу. Незначительное оволосение, которое более характерно для болезни Иценко-Кушинга, обусловлено

умеренным повышением образования андрогенов гиперплазированной корой надпочечников, тогда как значительное – избытком андрогенов, образование которых резко увеличено при опухолях надпочечника и других опухолях, секретирующих андрогены (опухоли яичников и др).

Стероидный остеопороз : Остеопороз – один из постоянных признаков заболевания, являющийся причиной болей в позвоночнике, костях. Остеопороз в ряде случаев приводит к спонтанным переломам ребер, позвонков и реже длинных трубчатых костей. Тяжелые формы остеопороза сопровождаются снижением высоты тел позвонков и уменьшением роста больного, нередко снижение роста больного достигает 10-15 см и иногда до 20 см. Наблюдаемая гиперкальциурия при болезни Иценко-Кушинга является следствием остеопороза. Обнаруживаемая в 10-14% случаев при болезни Иценко-Кушинга почечнокаменная болезнь обусловлена нарушением кальциевого, а правильное фосфорно-кальциевого обмена.

Сердечно-сосудистая система: При БИК наблюдаются синусовая тахикардия, расширение границ сердца влево, систолический шум у верхушки и акцент II тона над аортой. Отмечается артериальная гипертензия с повышением систолического и диастолического давления. У большинства больных повышение АД очень стойкое и плохо поддается коррекции. Одним из постоянных признаков болезни Иценко-Кушинга является артериальная гипертензия, обычно умеренная, но нередко протекающая с повышением систолического давления до 220-225 мм рт. ст. и диастолического до 130-145 мм рт. ст.

Углеводный обмен: У 80% пациентов с БИК обнаружены нарушения глюкозотолерантного теста, а у остальных – сахарный диабет. Особенностью стероидного диабета, вызванного избытком глюкокортикоидов, является резистентность к инсулину и редкое появление кетоацидоза.

Изменение мышечной системы: Одна из постоянных жалоб лиц, страдающих болезнью Иценко-Кушинга, – мышечная слабость. Мышечная слабость иногда бывает настолько выраженной (миопатия), что больные без посторонней помощи не могут встать со стула.

Половые расстройства: Нарушение менструального цикла – один из ранних симптомов болезни Иценко-Кушинга, проявляющийся опсо-, олиго- или аменореей, которая встречается у 70-80% больных, довольно часто встречается бесплодие. В 70% случаев нарушение менструального цикла является одним из первых признаков заболевания. Нередко к этим

нарушениям присоединяются гипертрихоз и гирсутизм. У мужчин, страдающих болезнью Иценко-Кушинга, отмечается снижение либидо и потенции.

Вегетативная нервная система и нарушения психической активности.:

Синдром вегетативной дистонии часто проявляется эмоционально—личностными сдвигами, нарушениями психики и отличается большим разнообразием — от нарушения настроения, сна до выраженных психозов.

Диагностика

В связи с тем, что клиническая картина болезни Иценко-Кушинга и сходных симптомокомплексов (синдром Иценко-Кушинга, АКТГ—эктопированный синдром) часто бывает сходной, лабораторные и инструментальные методы исследования помогут провести дифференциальную диагностику, поставить правильный диагноз и определить методы лечения.

Отличие болезни Иценко-Кушинга от синдрома заключается в том что при болезни происходит поражение гипоталамо-гипофизарной системы, характеризующееся избыточной секрецией кортикотропина с последующей двусторонней гиперплазией надпочечников и их гиперфункцией (гиперкортицизмом). А при синдроме поражаются сами надпочечники.

Лабораторные исследования:

1. ОАК: повышение уровня гемоглобина, эритроцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево, нейтрофиллез, лимфопения, эозинопения, увеличение СОЭ.
2. БАК: гипокалиемия, гипернатриемия, гиперфосфатемия, повышение уровня общего и ионизированного кальция, активности щелочной фосфатазы, умеренная гиперхолестеринемия, повышение содержания β -липопротеинов, триглицеридов, снижение общего количества белка, высокий протромбиновый индекс
3. ОАМ: глюкозурия, протеинурия, лейкоцитурия
4. Для исключения или подтверждения наличия гиперкортицизма:
 1. исследование содержания свободного кортизола в суточной моче, значительно повышен.
 2. исследование содержание кортизола в крови или в слюне в ночное время (23.00-24.00)

3. малый дексаметазоновый тест.

В первый день в 8.00 производится забор крови из вены для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 производят забор крови для повторного определения уровня кортизола. По этой причине у здоровых людей после проведения ночного подавляющего теста уровень кортизола в 8 часов утра следующего дня не превышает 50 нмоль/л. Такую пробу называют положительной. Если показатели выше 50 нмоль/л, тест является отрицательным, что свидетельствует о наличии гиперкортицизма, однако не позволяет установить его природу.

Для определения предположительной причины проводится большая дексаметазоновая проба.

Большая дексаметазоновая проба основана на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи. Ночной тест. В первый день в 8.00 производится забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24 часа пациент принимает 8 мг дексаметазона внутрь. На второй день в 8.00 - забор крови для повторного определения уровня кортизола. При БИК уровень кортизола снижается на 50% от исходного. При синдроме эктопической продукции АКТГ снижение уровня кортизола более чем на 50% наблюдается редко. При надпочечниковой форме снижения кортизола нет.

Инструментальные методы диагностики:

- Рентгенография костей черепа
- МРТ области турецкого седла с контрастированием
- Исследование концентрации АКТГ после отдельной катетеризации каменистых синусов

(для уточнения локализации источника повышенной продукции АКТГ)

- УЗИ надпочечников
- КТ надпочечников
- КТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза (при подозрении на эктопическую секрецию)

- Сканирование с меченым октреотидом (по показаниям)
- ЭКГ, Эхо-КГ
- Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника.
- Денситометрия

Лечение:

Цель лечения больных болезнью Иценко-Кушинга обратное развитие симптомов заболевания, стойкая нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализация уровня.

Медикаментозное лечение используется как вспомогательное.

Показано при:

- подготовке к оперативному лечению
- после проведения лучевой терапии до реализации ее эффекта
- после неудачного оперативного лечения

Агонист дофаминовых рецепторов - Каберголин - может использоваться для лечения болезни Иценко-Кушинга при неэффективности нейрохирургического лечения, как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, вне зависимости от исходного уровня пролактина. Необходимо учитывать, что возможность применения каберголина для лечения БИК официально не зарегистрирована, и этот факт должен обсуждаться с пациентом.

Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглютетемид, митотан, метирапон, этомидат) - препараты, преимущественно влияющие на синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения.

Классификация препаратов, применяющихся для лечения болезни Иценко-Кушинга:

Препарат	Доза
Препараты центрального действия (влияют на аденому)	

Каберголин	0,5-7 мг в неделю per os
Препараты, блокирующие синтез кортизола	
Кетоконазол	400-1200 мг в сутки per os (2-3 приема)
Метирапон	1-4,5г в день на 4 приема per os
Аминоглютетимид	500-2000 мг per os в сутки
Митотан	2-4 г в день
Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидам	
Мифепристон	300-1200 мг в сутки

Лучевая терапия

Гамма-терапия Суммарная доза 50 Грей за 20-25 сеансов

Показания к гамма-терапии

- Легкая форма БИК (монотерапия)
- БИК средней тяжести при невозможности проведения аденомэктомии или протонотерапии (монотерапия)
- Как дополнение к аденомэктомии при ее неэффективности (неполное удаление опухоли, продолженный рост, атипия клеток удаленной аденомы, наличие митозов в удаленной аденоме);
- В комбинации с адреналэктомией (односторонней или двусторонней) [1].

Противопоказания к проведению гамма-терапии

- Картина «пустого» турецкого седла или кистозной аденомы

Хирургическое вмешательство

Транссфеноидальная аденомэктомия, выполненная опытным хирургом - метод первого выбора для лечения АКТГ- продуцирующих опухолей

Показания к аденомэктомии:

- Четко локализованная по МРТ опухоль гипофиза;
- Рецидив заболевания

- Подтвержденный на КТ или МРТ продолженный рост аденомы гипофиза в любые сроки

после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства [1,4,5,6].

Критерии успешности операции

- Низкие (неопределяемые) концентрации АКТГ в крови в первые дни после операции

- Клинические проявления надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном

периоде, требующие заместительной терапии глюкокортикоидами.

Противопоказания к аденомэктомии:

- тяжелые сопутствующие соматические заболевания, имеющие плохой прогноз;

- крайне тяжелые соматические проявления основного заболевания;

- специфические и неспецифические инфекционные заболевания

Адреналэктомия

Адреналэктомия при болезни Иценко-Кушинга может быть односторонней или двусторонней.

Односторонняя адреналэктомия не является самостоятельным методом лечения, потому что после удаления одного надпочечника под влиянием продолжительной гиперсекреции кортикотропина начинает еще активнее функционировать оставшийся надпочечник. Поэтому односторонняя адреналэктомия должна сочетаться с облучением гипофиза. Сочетание лучевой терапии и односторонней адреналэктомии показано при среднетяжелых формах болезни Иценко-Кушинга при отсутствии эффекта от проведенной ранее лучевой терапии.

Двусторонняя адреналэктомия показана при тяжелой форме болезни Иценко-Кушинга и прогрессировании осложнений гиперкортицизма. После двусторонней адреналэктомии больным пожизненно назначается заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

Прогноз: Прогноз болезни Иценко-Кушинга зависит от своевременности выявления и успешности лечения.

Список используемой литературы:

1. Клинические рекомендации Болезнь иценко-кушинга: Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения
2. Эндокринология:учебник И. И. Дедов, Г.А.Мель-ниченко, В.В. Фадеев М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012
3. Эндокринология: нац. рук. под ред. И. И. Дедов [и др.] М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008