

Болезнь Иценко-Кушинга

Определение

- Болезнь Иценко-Кушинга – 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

Этиология и патогенез

- Причиной БИК является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), почти всегда доброкачественного характера.
- Патогенез развития БИК до конца не изучен. Имеется две теории развития болезни Иценко-Кушинга:

1) «гипофизарная» теория

мутация кортикотрофов, приводящая к образованию АКТГсекретирующей аденомы гипофиза

2) «гипоталамическая» теория

гиперсекреция КРГ (кортикотропин-рилизинггормона, кортиколиберина) с формированием вторичной опухоли или развитием гиперплазии гипофиза

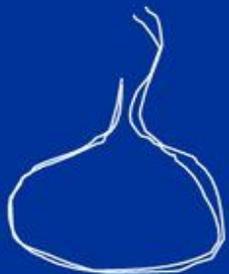
В обоих случаях происходит нарушение циркадного ритма секреции АКТГ, которое выражается в повышении амплитуды и длительности пиков секреции гормона. Гиперпродукция АКТГ не подавляется высокими значениями глюкокортикоидов в периферической крови, что в результате усиленной стимуляции надпочечников вызывает диффузную гиперплазию их коры и повышение содержания кортизола в крови и других биологических жидкостях.

Патогенез



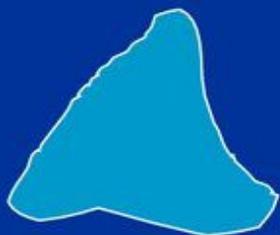
гипоталамус

Кортикотропин- рилизинг-
гормон (КРГ)



гипофиз

Адренокортикотропный
гормон (АКТГ)



надпочечник

Кортикостероиды (КС)

Жалобы и анамнез

К числу наиболее частых жалоб относятся:

- прибавка массы тела с неравномерным отложением жира в подкожной клетчатке, отечность, сильно проявляющаяся на лице, повышение артериального давления (АД), мышечная слабость (преимущественно в нижних конечностях), появление стрий на животе, плечах, бедрах, акне, гнойничковые поражения кожи, плохая заживляемость раневых дефектов. Характерны нарушения половой функции как у мужчин (эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции), так и у женщин (олиго-, опсо- или даже аменорея, бесплодие, обусловленные гиперсекрецией, наряду с кортизолом, надпочечниковых андрогенов). Кроме того, у женщин нередко возникает гирсутизм (оволосение по мужскому типу)





- При сборе анамнеза желательно проследить по имеющимся фотографиям изменение внешности для определения примерной длительности заболевания, выяснить, не было ли ранее переломов при минимальной травме, есть ли боли в костях, мышечная слабость, судороги, уточнить состояние менструального цикла, в ходе расспроса составить представление о психоэмоциональном статусе пациента. Наличие в анамнезе сахарного диабета, низкотравматических переломов, мочекаменной болезни, часто рецидивирующего хронического пиелонефрита, цистита, синусита и других гнойных заболеваний также может быть косвенным признаком болезни Иценко-Кушинга. Обязательно уточнение получаемой лекарственной терапии, наличие в перечне принимаемых препаратов глюкокортикоидов (для исключения возможности развития экзогенного гиперкортицизма)

Физикальное обследование

Клинические симптомы эндогенного гиперкортицизма достаточно разнообразны и неспецифичны.

центральное ожирение (с отложением жировой клетчатки на туловище – животе, груди, спине с формированием т.н. «надключичных подушечек» и «климактерического горбика» в проекции VII шейного позвонка, часто на лице – «лунообразное» лицо) с одновременным уменьшением верхних и нижних конечностей в объёме из-за атрофии мышечной и жировой ткани, «матронизм» (яркий румянец цианотического оттенка в совокупности с округлившимися чертами лица), скошенные ягодицы (вследствие атрофии мышц), широкие (часто более 1 см) багровофиолетовые стрии на животе, внутренней поверхности бедер и плеч, у женщин – на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах.



Методы диагностики

- определение уровня кортизола и АКТГ плазмы крови утром и вечером,
- определение суточной экскреции кортизола с мочой,
- определение уровня калия, натрия в крови,
- УЗИ брюшной полости,
- КТ брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием,
- МРТ гипофиза.

- Препараты центрального действия (влияют на аденому)

Пасиреотид 0,6-0,9 мг подкожно дважды в день

Каберголин 0,5-7,0 мг в неделю per os

Препараты, блокирующие синтез кортизола

Кетоконазол 400-1200 мг в сутки per os (2-3 приема)

Метипрапон 1,0-4,5 г в день на 4 приема per os

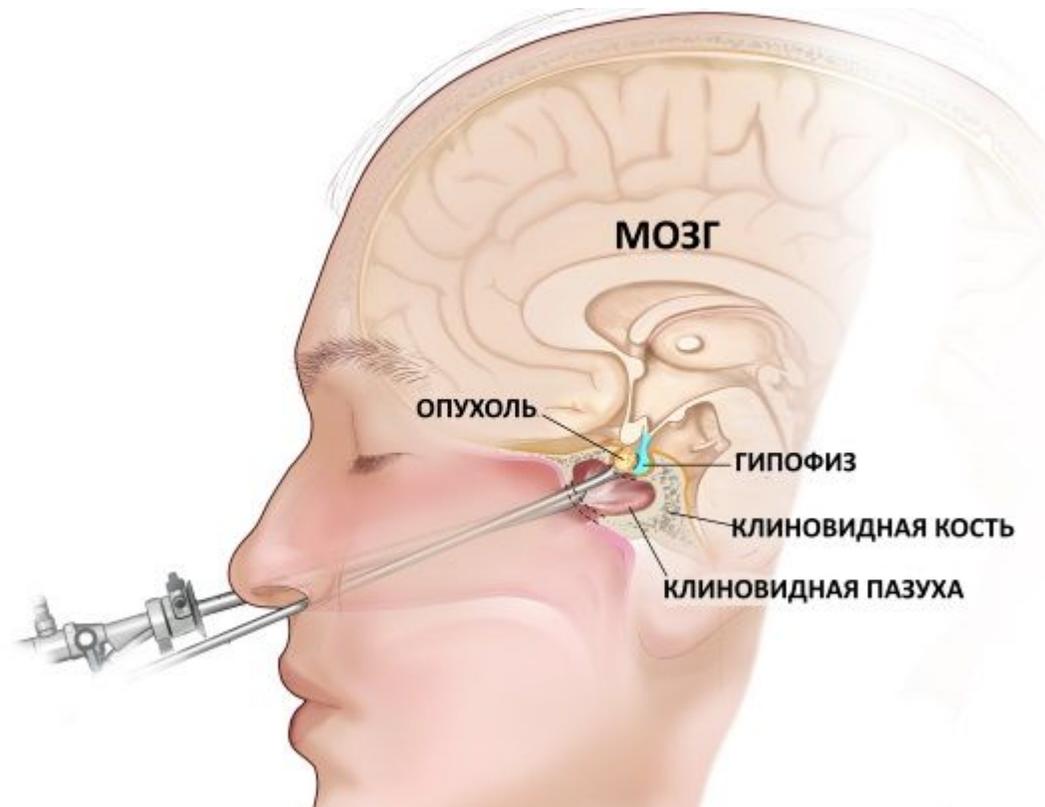
Аминоглутетимид 500-2000 мг per os в сутки

Этомидат 0,03 мг/кг болюс в/в + 0,30 мг/кг в час в/в)

Митотан 2-4 г в день

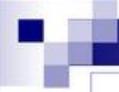
Хирургическое лечение

- Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезни Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.



. Дифференциальная диагностика

- Болезнь Иценко-Кушинга следует отличать от АКТГ-эктопированного синдрома, вызываемого АКТГ-секретирующей опухолью любой локализации, кроме гипофизарной. АКТГ-эктопированный синдром отличается более злокачественным течением и худшим прогнозом в сравнении с БИК. При проведении МРТ в проекции турецкого седла признаков объемного образования не обнаруживается; в то же самое время в легких, поджелудочной железе, печени, петлях тонкого кишечника, надпочечниках, яичниках и других органах по результатам МСКТ может определяться образование различных размеров, с признаками злокачественности или без таковых.



Малая дексаметазоновая проба

В первый день в 8.00 проводится забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 23.00 дают внутрь 1 мг дексаметазона.

На следующий день в 8.00 проводится забор крови для определения уровня кортизола.



У здоровых людей
назначение дексаметазона приводит
к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или
снижению его до уровня менее 50 нмоль/л



Большая дексаметазоновая проба

Вариант 1 (классическая проба Лиддла)

Определяется исходная экскреция свободного кортизола в суточной моче, затем назначается 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение двух суток (всего 16 мг) и на вторые сутки повторно определяется уровень свободного кортизола в моче.

Вариант 2 («ночной» тест)

В первый день в 8.00 проводится забор крови для определения исходного уровня кортизола; в 24 часа назначается 8 мг дексаметазона внутрь. На второй день в 8.00 проводится забор крови для определения уровня кортизола

- 1) Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата.
- 2. Оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (свободный кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером).
- Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ, пациентам показано направление в специализированное учреждение для поиска новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания
- 3. Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью для подтверждения ЭГ и не должно использоваться на первом этапе диагностики.

Показатели	Болезнь Кушинга	Кортикостерома	Синдром эктопической продукции АКТГ
Клинические проявления гиперкортицизма	Выражены	Выражены	Не выражены или выражены не полностью
Возраст больных, годы	20–40	20–50	50–70
Гиперпигментация	Встречается редко, слабо выражена	Отсутствует	Встречается часто, интенсивная
Уровень калия в плазме	В норме или понижен	В норме или понижен	Значительно снижен
Уровень АКТГ в плазме, пг/мл	До 200	Не определяется	> 200
Уровень кортизола в плазме (17-оксикетостероиды в моче)	Увеличен в 2–3 раза	Увеличен в 2–3 раза	Увеличен в 3–5 раз
Реакция на дексаметазон	Положительная	Отрицательная	Отрицательная

Показатели	Болезнь Иценко—Кушинга	Кортикостерома	Синдром эктопической продукции АКТГ
Клинические проявления гиперкортицизма	Выражены	Выражены	Могут быть выражены не полностью
Возраст больных	20—40 лет	20—50 лет	40—70 лет
Меланодермия	Слабо выражена, встречается редко	Отсутствует	Интенсивная
Калий в плазме	Нормальный или понижен	Нормальный или понижен	Значительно понижен
АКТГ в плазме	До 200 пг/мл	Не определяется	100—1000 пг/мл
Кортизол в плазме	Увеличен в 2—3 раза	Увеличен в 2—3 раза	Увеличен в 3—5 раз
17-ОКС в моче	Увеличен в 2—3 раза	Увеличен в 2—3 раза	Увеличен в 3—5 раз
Реакция на дексаметазон	Положительная или отрицательная	Отрицательная	Положительная или отрицательная
Реакция на метопирон	Положительная или отрицательная	Отрицательная	Положительная или отрицательная

- Клинические рекомендации. Болезнь Иценко-Кушинга 2016
- Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова
<https://www.gosmed.ru/lechebnaya-deyatelnost/spravochnik-zabolevaniy/endokrinologiya-bolezny/sindrom-i-bolezn-kushinga/>