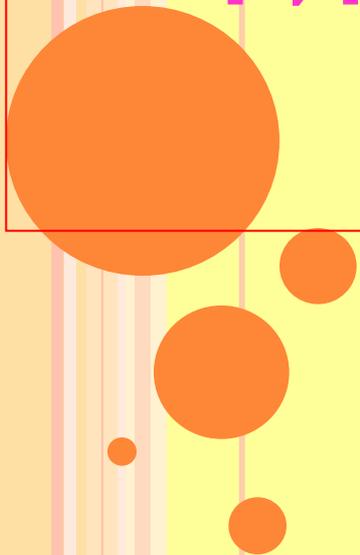


«СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА»



АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ.

- ▣ Надпочечник – парная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве, над верхним полюсом почки.***
- ▣ Надпочечник взрослого человека имеет массу около 12-13г и размеры примерно 50x25x5 мм.***



Надпочечники

состоят из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез:

мозгового и коркового вещества, имеющих различное эмбриональное происхождение.

На долю коры приходится 80-90% ткани всего органа.

Гистологически в коре выделяют 3 зоны.

- ▣ клубочковая зона, секретирующая **минералкортикоиды**.
- ▣ пучковая зона, основными ее продуктами являются **глюкокортикоиды**.
- ▣ сетчатая, секретирует **андрогены**.



Кора надпочечников в функциональном плане может быть разделена на 2 части:

- ▣ АКТГ - независимую клубочковую зону**
- ▣ АКТГ - зависимую пучковую и сетчатую зоны.**

Секреция альдостерона клубочковой зоной коры регулируется системой ренин – ангиотензин-альдостерон, автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза.

Для пучковой и сетчатой зон, которые являются часть гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является АКТГ.

Выделение АКТГ в свою очередь, регулируется КРГ гипоталамуса по принципу отрицательной обратной связи.

Максимальных значений уровни обоих гормонов достигают к 6 часам утра, минимальных - с 20-24 часа.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ:

Влияние на метаболизм углеводов:

- **Активируют печеночный глюконеогенез из аминокислот**
- **Снижают захват глюкозы тканями.**
- **Стимулируют гликогеногенез, что приводит к увеличению запасов гликогена в печени.**

Влияние на обмен липидов:

- **Усиливают липолитическое действие катехоламинов и гормона роста.**
- **Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез в других (лицо, туловище) и приводит к возрастанию свободных жирных кислот в плазме.**



ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ:

Влияние на белковый обмен:

- **Оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости.**

Другие эффекты:

- **Нарушают репаративную фазу воспалительного процесса, тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена.**
- **В высоких нефизиологических концентрациях тормозят иммунный ответ.**
- **Поддерживают системное артериальное давление и кровоток в мозге.**



«СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА»

- Гиперкортицизм – клинический синдром, обусловленный эндогенной продукцией или длительным экзогенным введением кортикостероидов.
- Впервые клиническая картина **эндогенного гиперкортицизма – ЭГ** была описана в 1912г Гарвеем Кушингом.
- В 20-е годы прошлого столетия русский невропатолог Иценко Н.М. описал два случая клинического симптомокомплекса, которые он связывал с поражением междуточно-гипофизарной области.



КЛАССИФИКАЦИЯ:

1. ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ:

1.1. АКТГ-зависимый гиперкортицизм

- 📌 **Болезнь Иценко-Кушинга (БИК)** - нейроэндокринное заболевание, патогенетической основой которого является формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза.
- 📌 АКТГ-эктопированный синдром (**опухоль продуцирующая АКТГ** (мелкоклеточный рак бронха, тимома, опухоль поджелудочной железы, опухоли гонад)

1.2. АКТГ-независимый гиперкортицизм

- 📌 **Синдром Иценко-Кушинга (СИК)** - Опухоль надпочечника (кортикостерома, аденома, аденокарцинома).
- Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников

2. Функциональный гиперкортицизм.

Юношеский гипоталамический синдром, ожирение, беременность, сахарный диабет, заболевания печени, алкоголизм.

3. Экзогенный гиперкортицизм.

Обусловленный длительным введением глюкокортикоидов.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БИК

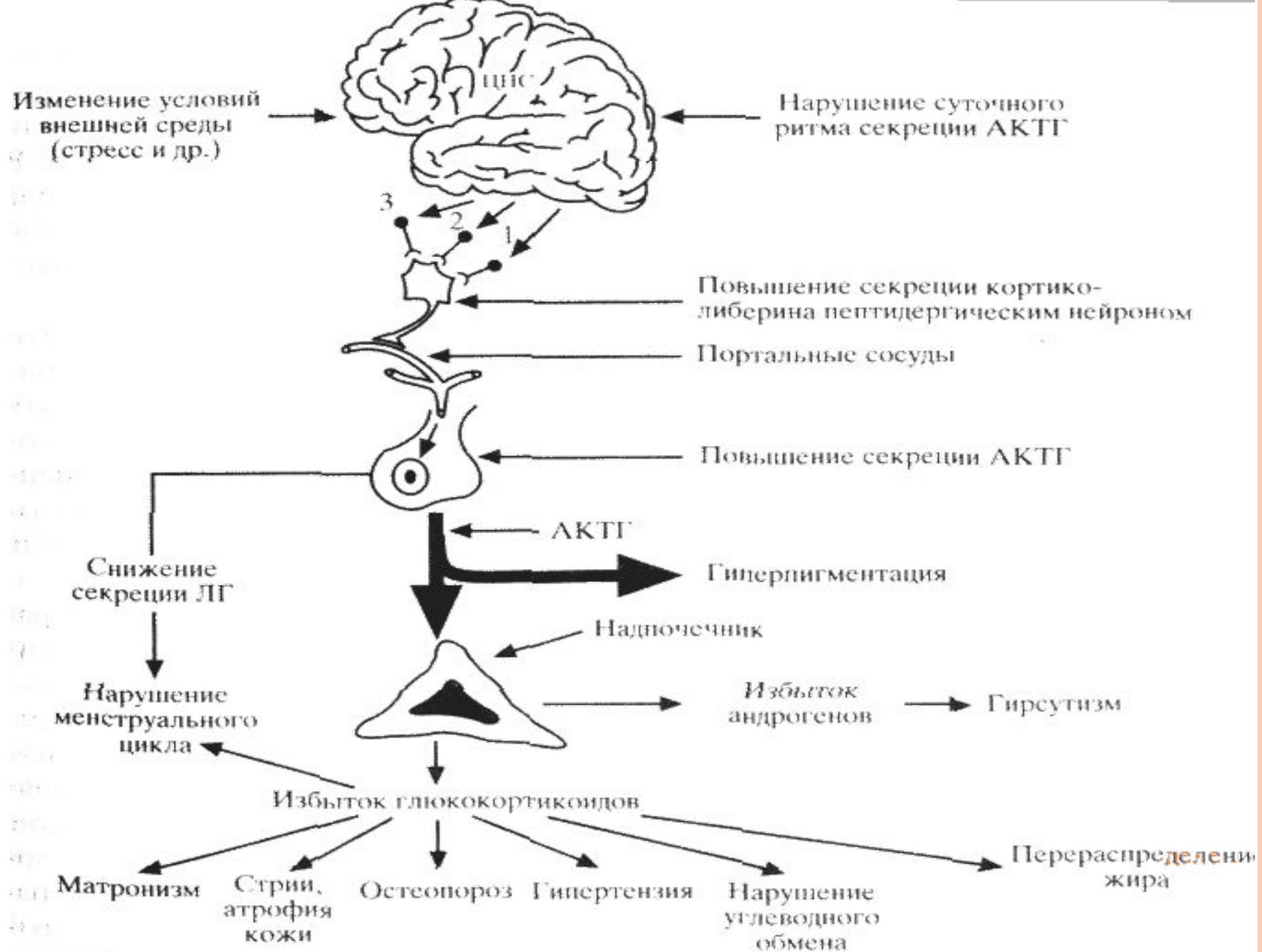
- Существуют «гипофизарная» и «гипоталамическая теории развития болезни.
- В настоящее время наиболее принята **гипофизарная теория**, согласно которой морфологическим и патогенетическим субстратом БИК является аденома гипофиза (в 90% случаев микроаденома-опухоль менее 1см)
- **Аденома (кортикотропинома)** представляет собой моноклональную опухоль, причиной образования которой является локальная мутация, приводящая к гиперплазии кортикотрофов.

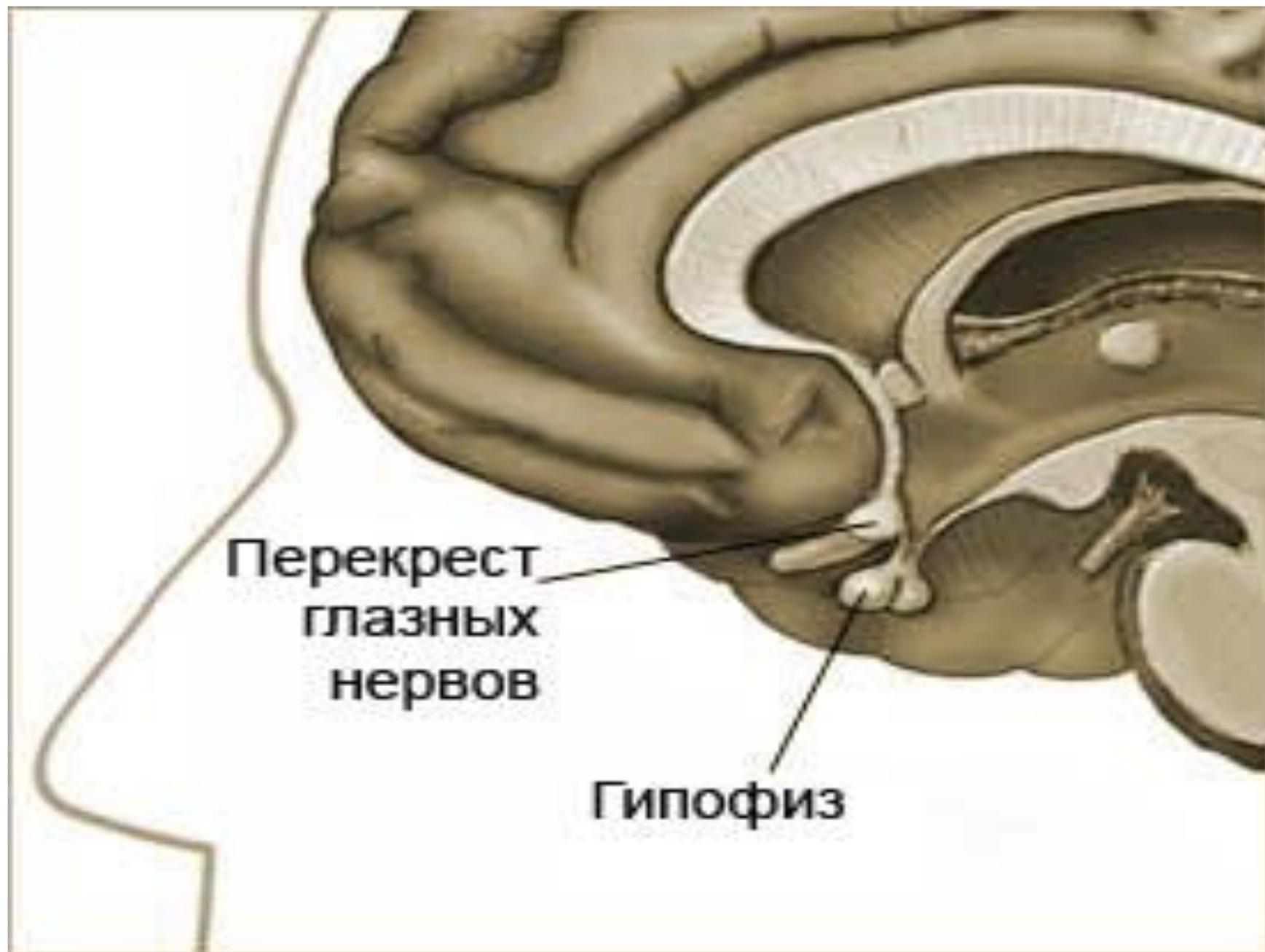


□ Гипоталамическая теория

К гиперсекреции кортиколиберина, обуславливающей гиперстимуляцию кортикотрофов и гиперплазию гипофиза (или формирование вторичной опухоли) приводят гипоталамические нарушения.

Высокие концентрации АКТГ воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов





КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БИК:

□ По степени тяжести:

- 📌 *Легкая форма* (умеренно выраженные симптомы заболевания)
- 📌 *Среднетяжелая форма* (выраженные симптомы в отсутствие осложнений)
- 📌 *Тяжелая форма* (выраженные симптомы в сочетании с осложнениями, включающими сердечно-легочную недостаточность, стероидный диабет, прогрессирующую миопатию, патологические переломы, тяжелые психические расстройства).

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БИК:

- В зависимости от быстроты развития гиперкортицизма выделяют:
 1. **Быстро прогрессирующее** (3-6 мес) **течение**
 2. **Торпидное** течение заболевания (более 1 года).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.

Жалобы при болезни Кушинга весьма характерны:

- Изменение внешности;
- Развитие ожирения;
- Выраженная общая и мышечная слабость;
- Появление красных полос растяжения на коже живота, мышц, бедер;
- Сухость кожи, подкожные кровоизлияния;
- Выпадение волос на голове;
- Избыточное оволосение на лице и теле;
- Снижение либидо и потенции у мужчин;
- Нарушение менструального цикла у женщин;
- Боли в костях позвоночника;
- Нарушение сна, головные боли;



□ **А. Главные симптомы.**

- Ожирение туловища (имеется у 90% больных).
- Артериальная гипертензия (у 85 %).
- Нарушение толерантности к глюкозе (у 80 %).
- Лунообразное лицо, багровый румянец (у 80 %).
- Стрии красно-фиолетового цвета на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 65 %).
- Вирилизация (у 65 %).
- Нарушения менструального цикла (у 60 %).
- Гипотрофия мышц конечностей и живота (у 60 %).
- Петехии, кровоподтеки (у 40 %).
- Остеопороз (у 40 %).

□ **Б. Другие симптомы:**

- Изменения психики, гиперпигментация кожи, угри, гипокалиемический алкалоз



ПАТОГНОМОНИЧНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ▣ **Ожирение** наблюдается у **90%** **больных** и является одним из ярких клинических признаков. При гиперкортицизме жир откладывается диспластично. Избирательность ожирения объясняют неодинаковой чувствительностью жировой ткани различных частей тела к **ГК**. Даже при отсутствии ожирения у очень тяжелых больных имеется перераспределение подкожно - жировой клетчатки.









- **Диспластическое перераспределение подкожно-жировой клетчатки**, с избыточным отложением в области плечевого пояса, груди, живота, шейного отдела позвоночника («климактерический горбик»), лица («круглое лунообразное лицо» с багрово-цианотичным оттенком – «матронизм»), при этом конечности остаются относительно тонкими, мышцы атрофичны, ягодицы уплощены. На тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются, при других формах ожирения этого не наблюдается.

Изложенная симптоматика обусловлена избытком глюкокортикоидов и их катаболическим эффектом, что выражается в атрофии кожи и мышц.

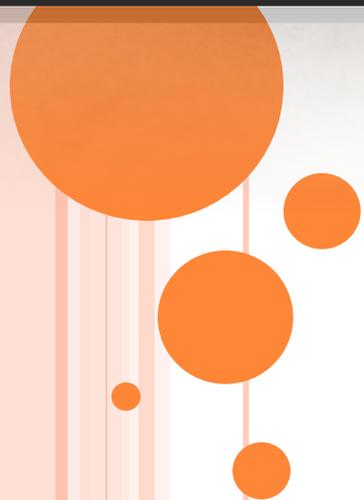
- **Катаболическое действие ГК** приводит к атрофии мышц, что особо заметно на крупных мышцах плечевого пояса и нижних конечностей.
- Снижение тонуса и силы мышц (обусловлены гипокалиемией), их атрофия особенно заметна при попытке больного встать. Атрофия мышц передней брюшной стенки формирует «лягушачий живот», приводит к появлению грыжевых выпячиваний.



СОСТОЯНИЕ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

- Сухость, истонченность, «мраморность» кожи, гнойничковые высыпания различных локализаций, фолликулярный кератоз.
- Лицо багрово - красное, у женщин отмечается избыточный рост волос на лице («усы», «бакенбарды»), угревая сыпь.
- Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения – стрий. **Стрии** – широкие полосы растяжения красновато-фиолетового, багрового цвета, расположенные в подмышечных впадинах, в области грудных желез, бедер, нижних и боковых отделов живота.
- Петехии и кровоподтеки на коже плеч, предплечий, на передней поверхности голеней.
- Выпадение волос на голове у женщин и мужчин, избыточный рост волос у женщин в области бедер, голеней.
- Гиперпигментация в основном наблюдается при БИК (10%), и эктопированном АКТГ- синдроме (100%).
- Гипертрихоз у женщин в области лица, голеней, бедер и выпадение волос на голове обусловлены избытком андрогенов надпочечникового происхождения.

Характер стрий –
«минус ткань».





У женщин наблюдается гирсутизм на лице



СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СИНДРОМ «СТЕРОИДНОЙ КАРДИОПАТИИ».

- Избыток глюкокортикоидов, гипернатриемия способствуют развитию артериальной гипертензии (от 150/110 до 240/160 мм. Рт. ст.)
- Избыток глюкокортикоидов и гипокалиемия вызывают развитие стероидной кардиопатии, что проявляется ослаблением 1-го тона в области верхушки сердца, негромким систолическим шумом над всеми точками аускультации. За счет артериальной гипертензии выслушивается акцент 2-го тона над аортой.
- Выраженная кардиопатия может привести к развитию различных стадий недостаточности кровообращения. ЭКГ изменения характеризуются снижением амплитуды зубца Т, смещением интервала ST книзу от изолинии в ряде отведений.



СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

- ▣ **Больные предрасположены к развитию бронхита, пневмоний в связи со снижением активности иммунной системы (*вторичный иммунодефицит*).**
- ▣ **Нарушение биомеханики внешнего дыхания из-за недостаточности дыхательной мускулатуры по причине стероидной миопатии.**



СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

- У больных часто наблюдается гингивит, кариес, развивается хронический гастрит с повышением секреторной функции, возможно развитие стероидных язв желудка и 12-перстной кишки.
- При тяжелой форме заболевания возможно увеличение печени и изменение ее функциональных способностей.



СОСТОЯНИЕ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.

- Возможно развитие мочекаменной болезни, которое обусловлено гиперкальциемией и кальцийурией (в связи с нарушением баланса кальция регулирующих гормонов и остеопорозом).
- Часто возникает ***хронический пиелонефрит.***



ПОЛОВАЯ СИСТЕМА.

- *У женщин* – кольпит, гипоплазия матки, аменорея, гирсутизм.
- *У мужчин* - гинекомастия, гипотрофия наружных половых органов, половая слабость.

Указанные изменения обусловлены высоким уровнем кортизола в крови,

у женщин увеличением содержания андрогенов,

у мужчин повышением содержания эстрогенов и снижением продукции тестостерона.



КОСТНО-СУСТАВНАЯ СИСТЕМА

«СИНДРОМ СТЕРОИДНОЙ ОТЕОПАТИИ»

- **Серьезным осложнением гиперкортицизма, которое с одной стороны определяет тяжесть состояния, с другой является диагностическим признаком является остеопороз (80-90%)**
- ***Стероидный остеопороз является основным характерным признаком поражения костно-суставной системы при тотальном гиперкортицизме.***
- **Развивается вследствие разрушения под влиянием ГК белковой матрицы кости с последующим вымыванием кальция.**
- **В первую очередь поражается позвоночник, особенно грудной и поясничный отделы, что проявляется болями, патологическими компрессионными переломами, снижением роста. Характерны также боли в других костях и суставах.**

ДИАГНОСТИКА.

Лабораторно-инструментальное обследование включает **следующие этапы:**

1. Выявление повышенной продукции кортизола и оценку суточного ритма секреции кортизола;
2. Оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системы (дифференциальную диагностику гиперкортицизма);
3. Топическую диагностику для выявления опухоли или гиперплазии гипофиза/надпочечников;
4. Дополнительные методы обследования для уточнения тяжести заболевания

**Экскреция свободного кортизола с мочой:
норма 20—90 мкг/сут.**

Норма уровня кортизола крови 200—650 нмоль/л.



ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

- **ОАК** - повышение уровня НВ, эритроцитоз, лейкоцитоз, преимущественно за счет повышения уровня сегментоядерных нейтрофилов, лимфопения, эозинопения, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы.
- **ОАМ** - реакция щелочная, глюкозурия, протеинурия, лейкоцитурия, фосфатурия, кальцийурия.
- **БАК** - гипокалиемия, гипернатриемия, умеренная гиперхолестеринемия, повышение уровня общего и ионизированного кальция, активности щелочной фосфатазы, триглицеридов, высокий протромбиновый индекс, снижение общего количества белка, гиперфосфатемия.
- **ИИ** - уменьшение концентрации IgM и IgG снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, абсолютного числа Т-лимфоцитов, содержания сывороточного и лейкоцитарного интерферона.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- Повышение секреции кортиколиберина, кортикотропина, МСГ, пролактина.
- Повышение уровня кортизола, альдостерона в крови.
- Повышение содержания в крови паратгормона, снижение кальцитонина.
- Снижение содержания в крови соматотропина, гонадотропинов.
- Снижение содержания в крови тестостерона у мужчин, ЭСТРАДИОЛА у женщин.
- Повышение суточной экскреции с мочой 17-ОКС, 17КС, дегидроэпиандростерона.

- *Для подтверждения наличия синдрома Иценко–Кушинга в настоящее время основным методом стало определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой.*



ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ:

- Для уточнения диагноза болезни и синдрома Иценко-Кушинга проводят диагностические пробы с дексаметазоном.
- Дексаметазон является центральным блокатором секреции АКТГ. В основе пробы лежит подавление продукции эндогенного АКТГ высокими дозами ГКС по принципу обратной связи.
- Существует малый дексаметазоновый тест (МДМТ) – диф.диагноз между нормой и эндогенным гиперкортицизмом и большой дексаметазоновый тест (БДМТ) - диф. диагноз между БИК и синдромом ИК.



Подозрения на ЭГ

МДМТ по 0,5 мг дексаметазона внутрь через 6 часов в течение 2-х суток

Подавление экскреции кортизола
**В моче до 3 мг\с и ниже
произошло**

Подавление не
произошло

**Нет ЭГ, т.е. это гипоталамическое
ожирение**

ЭГ

**БДМТ – по 2 мг дексаметазона внутрь через 6 часов в
течение 2-х суток**

Подавление экскреции кортизола
До 3 мг\с и ниже.

Подавление экскреции
не произошло

БИК

СИК



ДАТННІЕ ІНСТРУМЕНТАЛЬНІЕ ІССЛЕДОВАНІЕ.

- **ЭКГ**-признаки гипокалиемии, гипертрофии миокарда левого желудочка.
- **УЗИ** надпочечников диффузное или диффузно-узелковое увеличение надпочечников (более 3см по высоте).
- **УЗИ почек и органов брюшной полости** - признаки хронического пиелонефрита, жирового гепатоза, липоматоза поджелудочной железы.
- **КТ и МРТ надпочечников** - диффузная или диффузно-узелковая гиперплазия надпочечников.
- **Нейроофтальмологическое исследование** - сужение полей зрения (при наличии аденомы гипофиза) явления застоя на глазном дне, гипертоническая ангиопатия сетчатки.



- **Рентгенологическое исследование костей** - остеопороз костей. При тяжелой форме болезни - компрессионные переломы тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника.
- **Денситометрия костей** - выявляет ранние признаки остеопороза.
- **Визуализация гипофиза-с помощью краниографии, КТ и МРТ.**

На краниограмме остеопороз черепа и спинки турецкого седла, признаки ликворной гипертензии. У 19-20%-увеличение турецкого седла, что свидетельствует об аденоме гипофиза.

С помощью КТ и ЯМРТ у 60-65% больных выявляется аденома гипофиза, которая в 10% случаев расположена экстраселлярно.

- **Радиоиммунное сканирование надпочечников** - двустороннее повышение поглощения надпочечниками йод-холестерола.



НОРМАЛЬНЫЕ РАЗМЕРЫ ГИПОФИЗА НА МРТ

| Размер | Величина |
|---------------------------|---------------------------|
| Переднезадний (А) | 0,7—1,2 см |
| Верхненижний (В) | 0,6-0,9 см |
| Справа налево (С) | 0,7-1,0 см |
| Объем = $(А*В*С * \pi/6)$ | 0,28-0,41 см ³ |



1.0T 1234LXMR
Ex: 7721
O-sag T1 FSE 3
Se: 6/11
Im: 7/20
Sag: L5.8

NSMC

Acc:
2006 Mar 04
Acq Tm: 13:08:38

320 x 224

A

P

ET: 4
TR: 460.0
TE: 13.3
HEAD
3.0mm/0.3sp
W:1852 L:750

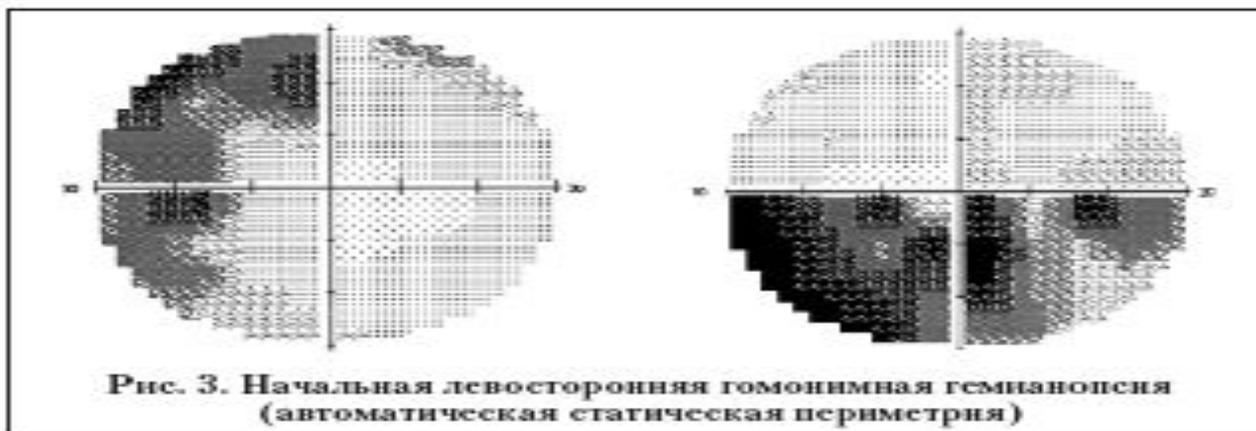
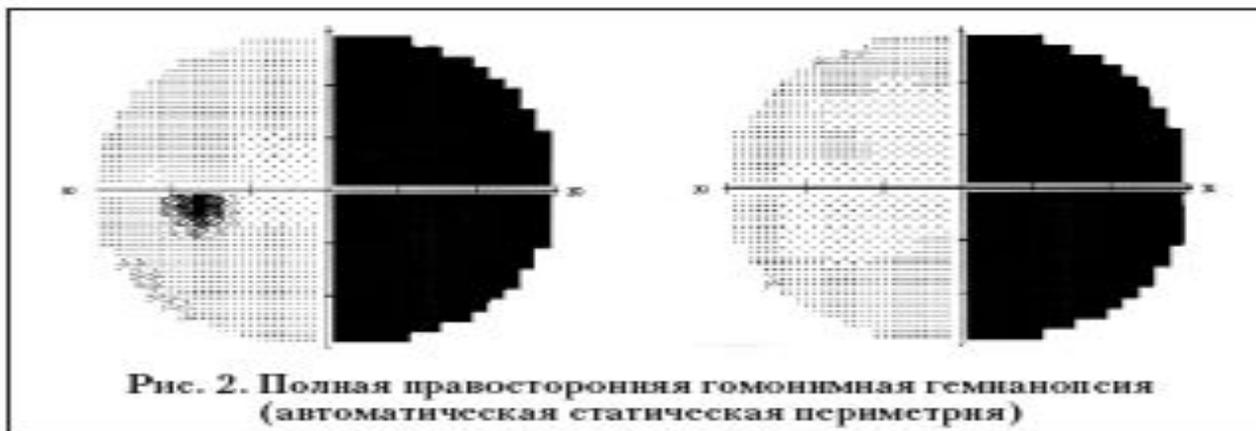
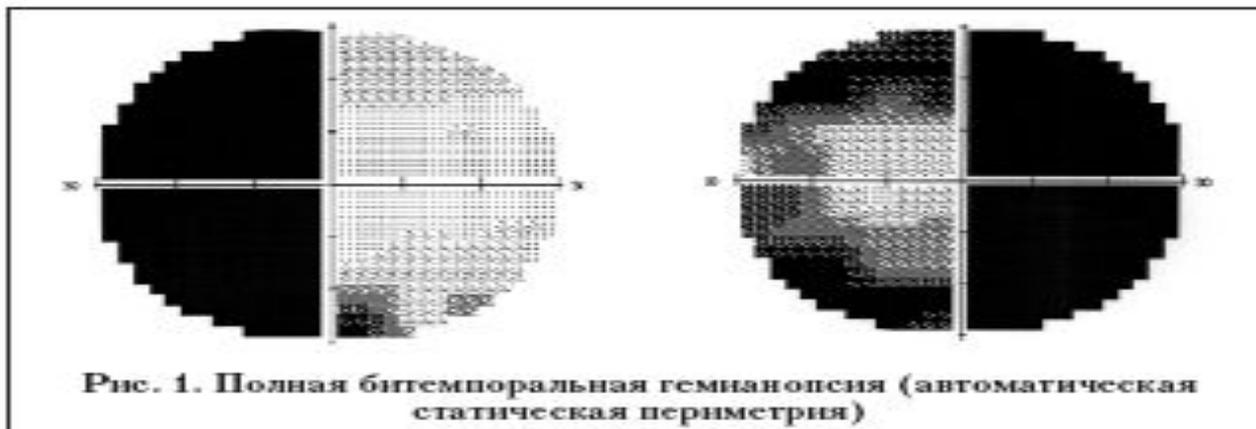
DFOV: 22.0 x 22.0cm





Аденома гипофиза неоднородной плотности.





ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ:

- Нормализовать содержание АКТГ и кортизола в крови.
- Добиться регрессии клинических симптомов заболевания.
- Устранить причину заболевания (удалить АКТГ-секретирующую опухоль гипофиза).
- Устранить необходимость постоянного приема симптоматической медикаментозной терапии.
- Ликвидировать гипофизарную недостаточность.



ЛЕЧЕНИЕ

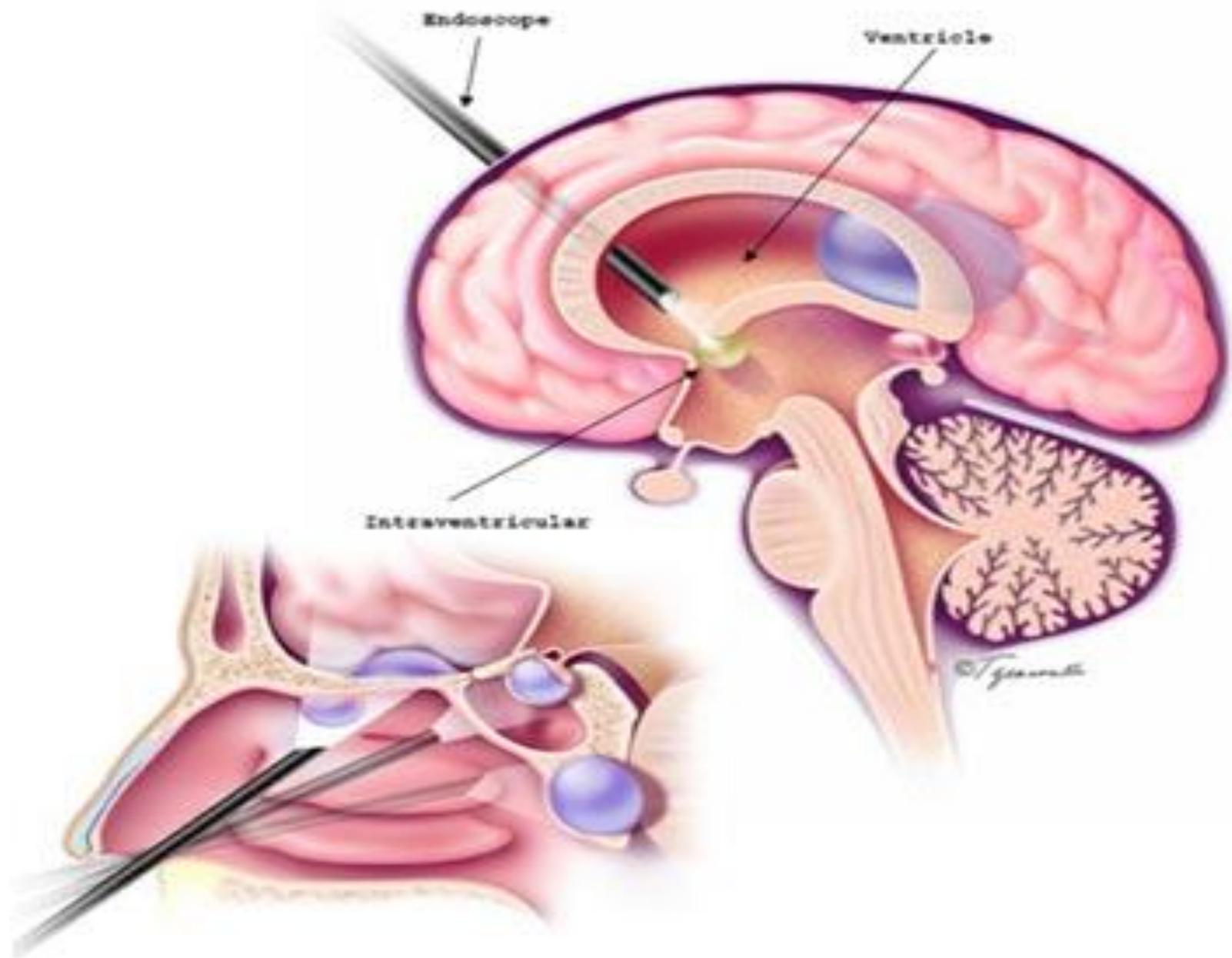
▣ 1. Хирургическое лечение:

- Селективная трансфеноидальная аденомэктомия – оптимальный метод лечения.
- При кортикостероме проводят оперативное удаление пораженного надпочечника с последующей временной заместительной терапией.

▣ 2. Лучевая терапия:

- При доказанной БИК - протонотерапия на область гипофиза,
которая часто сочетается с односторонней адреналэктомией.

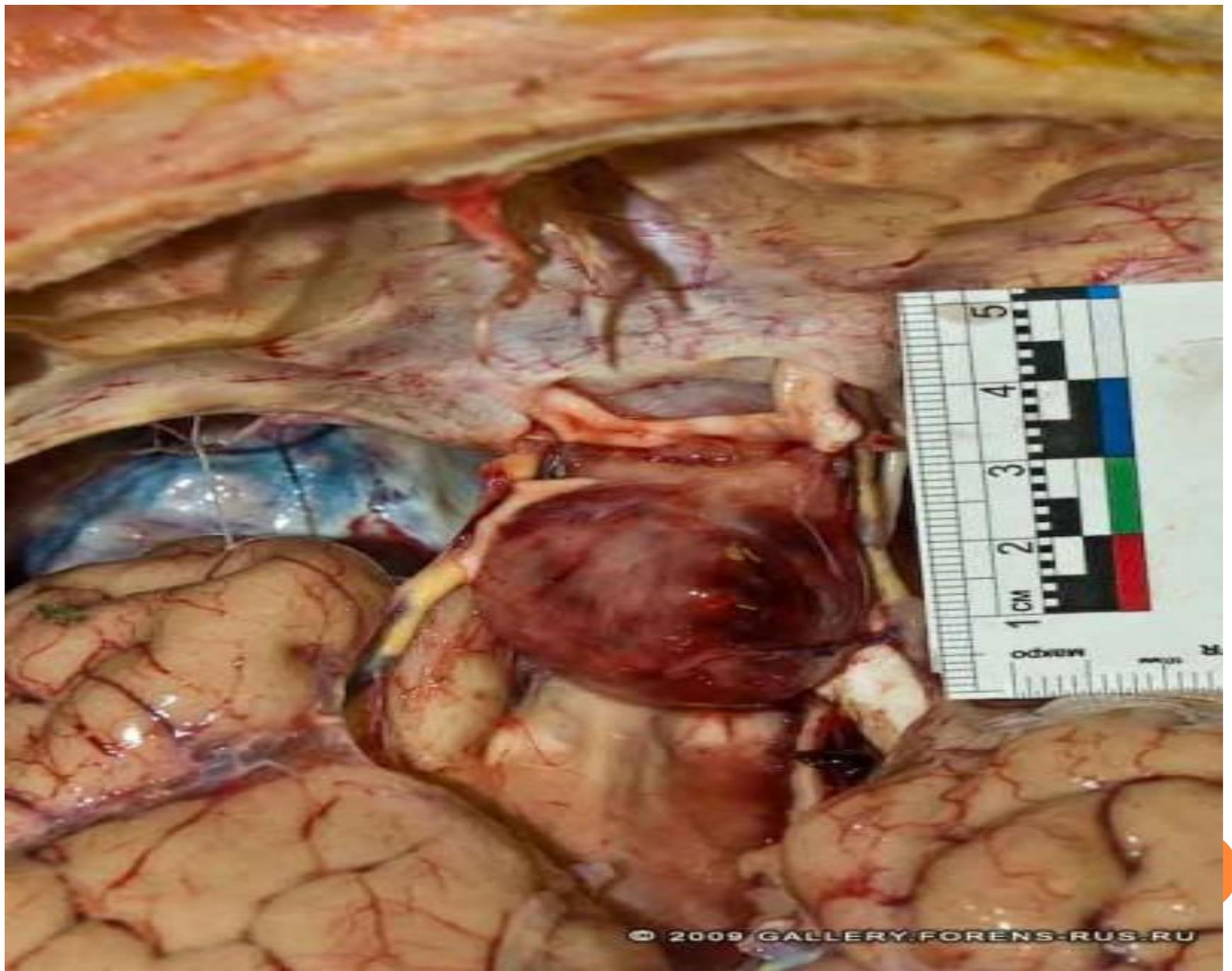


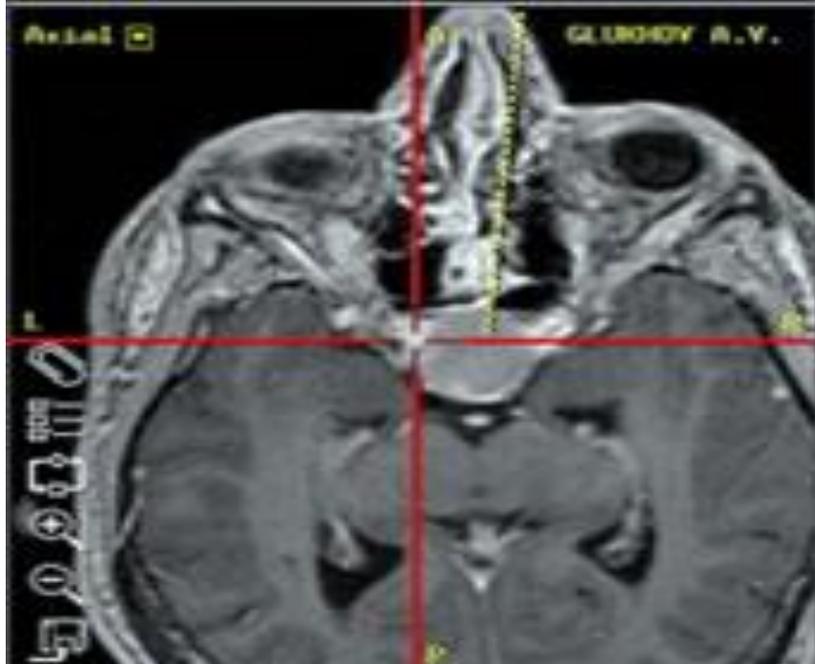
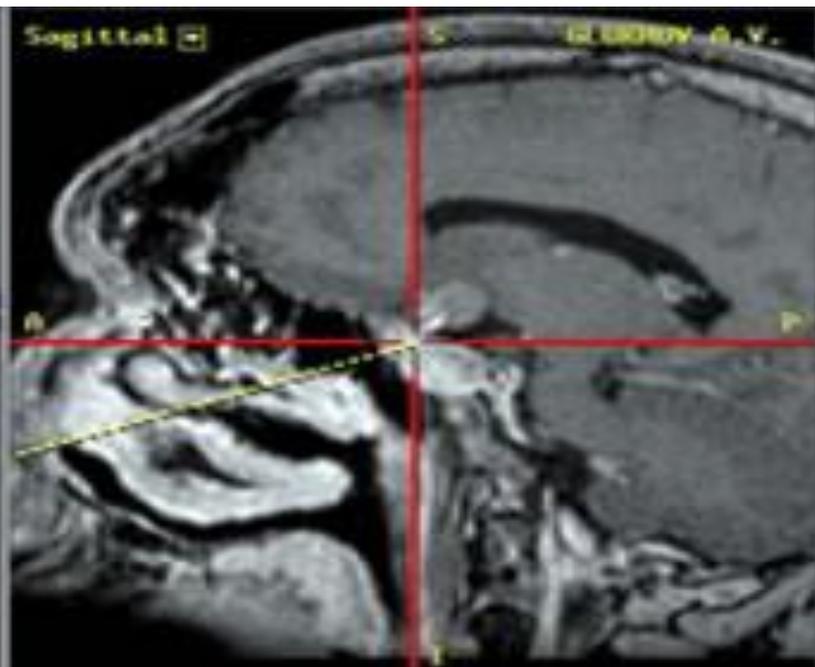
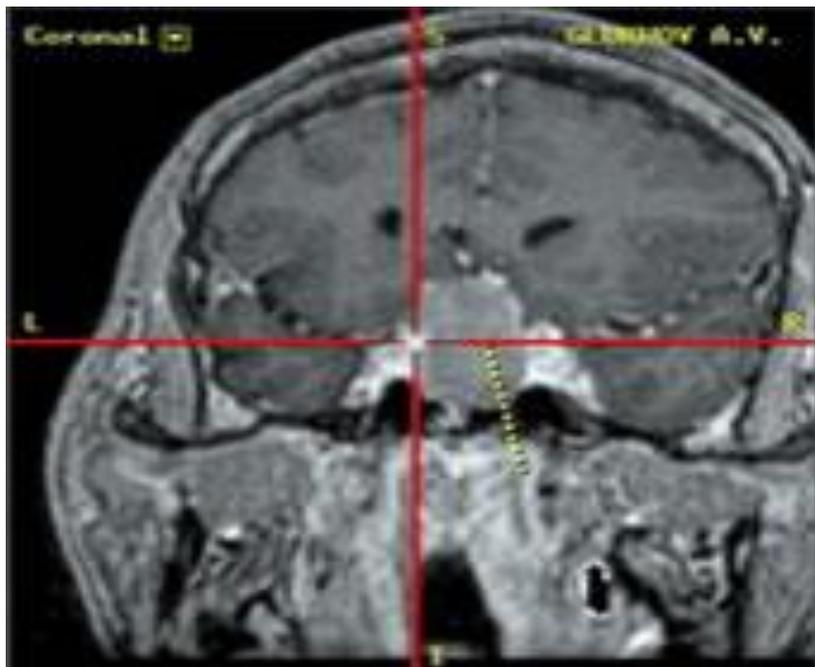


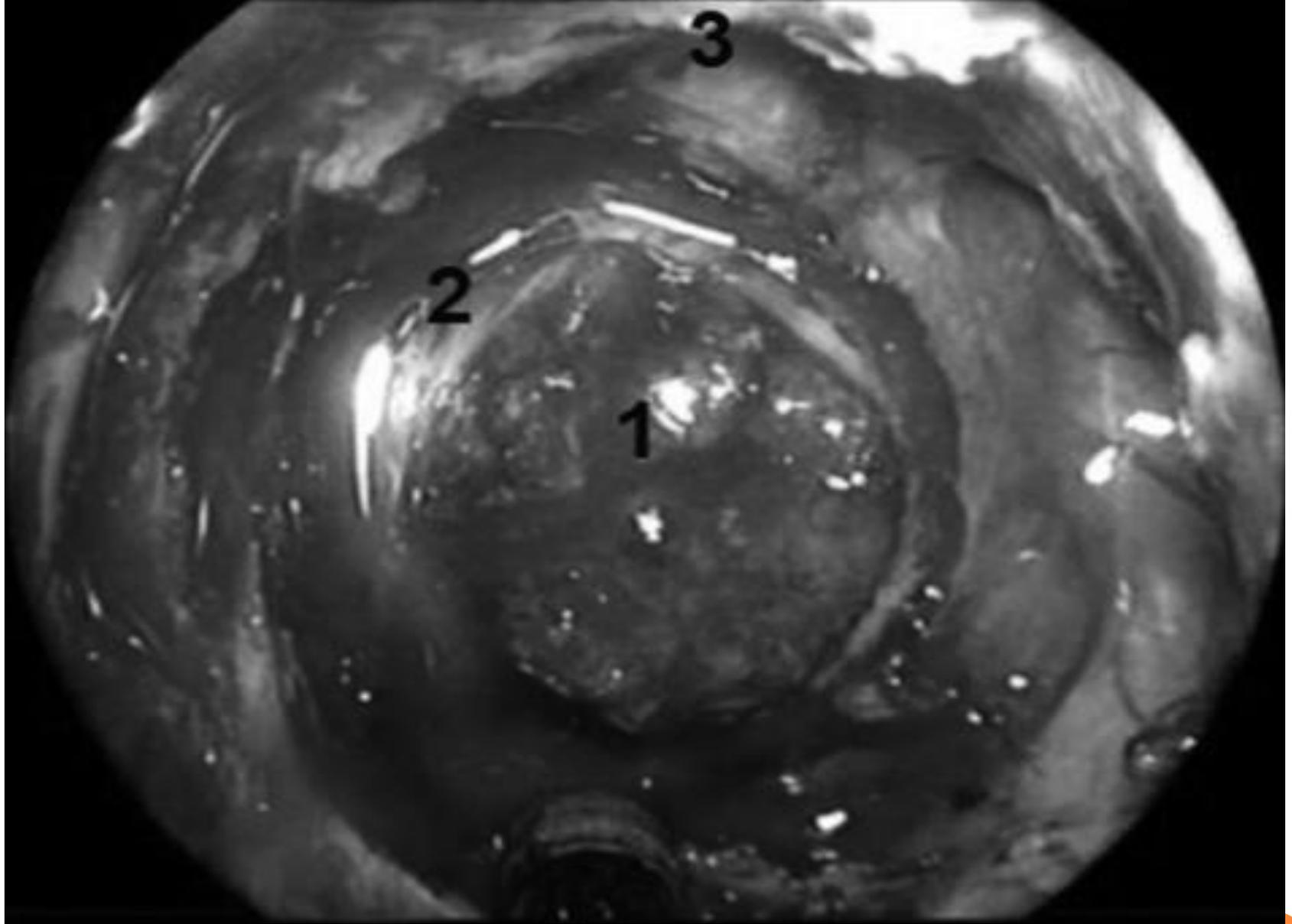
▣ **3. Медикаментозная терапия:**

- **Назначение ингибиторов стероидогенеза** - митотан, лизодрен, ориметен, мамомит, элиптен, кетоконазол (низорал).
- **Агонисты дофамина** (парлодел, бромкриптин, достинекс).
- **Симптоматическая терапия** - **назначение гипотензивных препаратов** (ингибиторы АПФ, верошпирон),
препаратов калия,
сахароснижающих препаратов,
препаратов для лечения остеопороза (препараты кальция, миакальцик, фосамакс, кальций Д3 - Тева и др.).



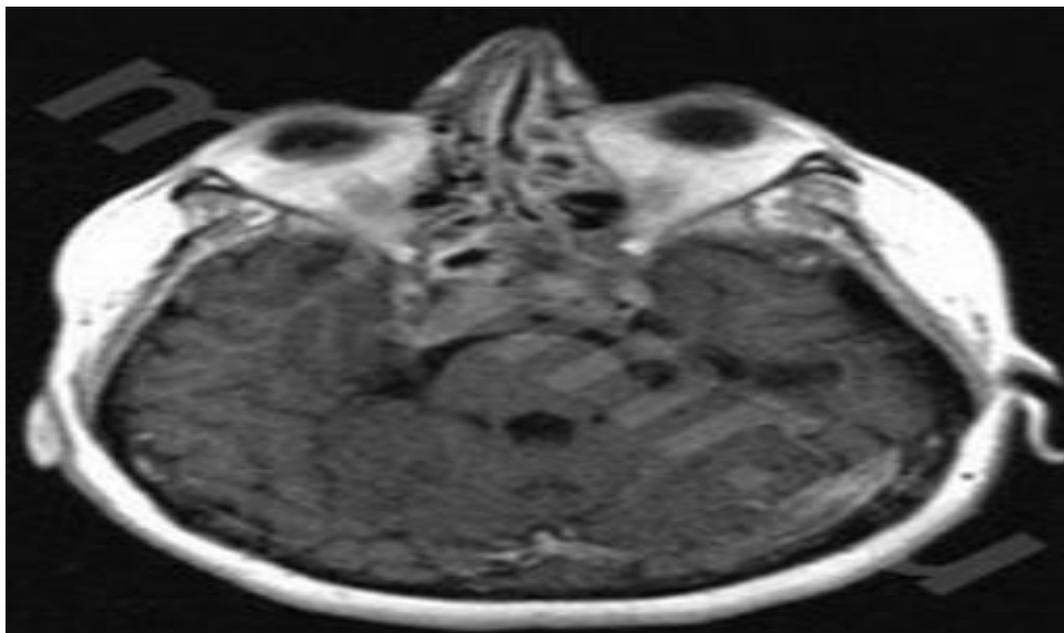
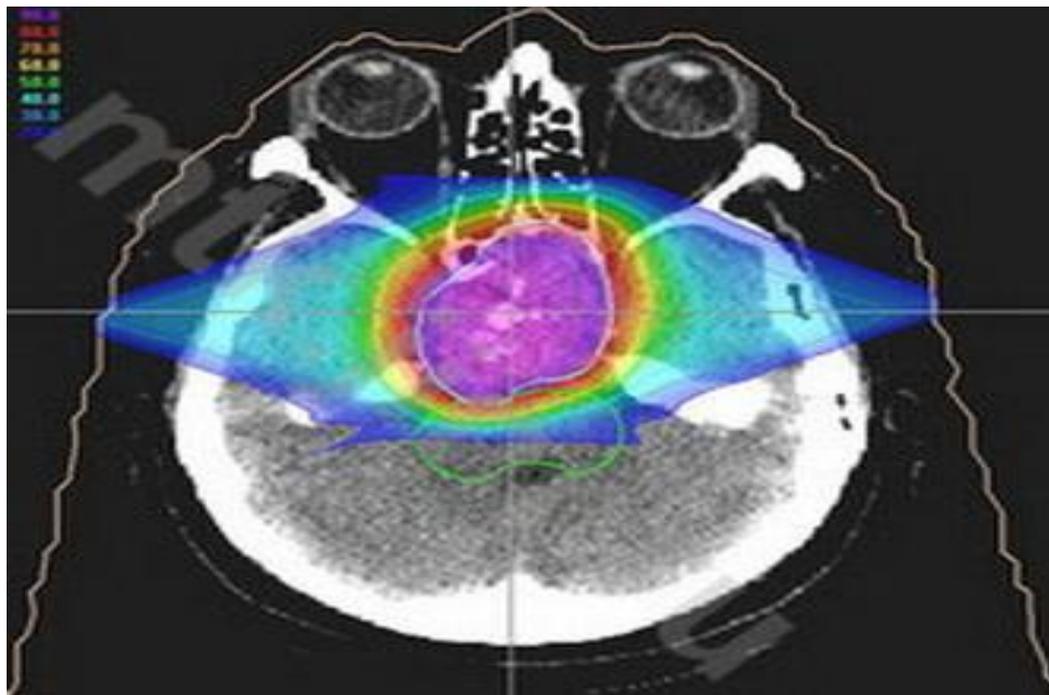






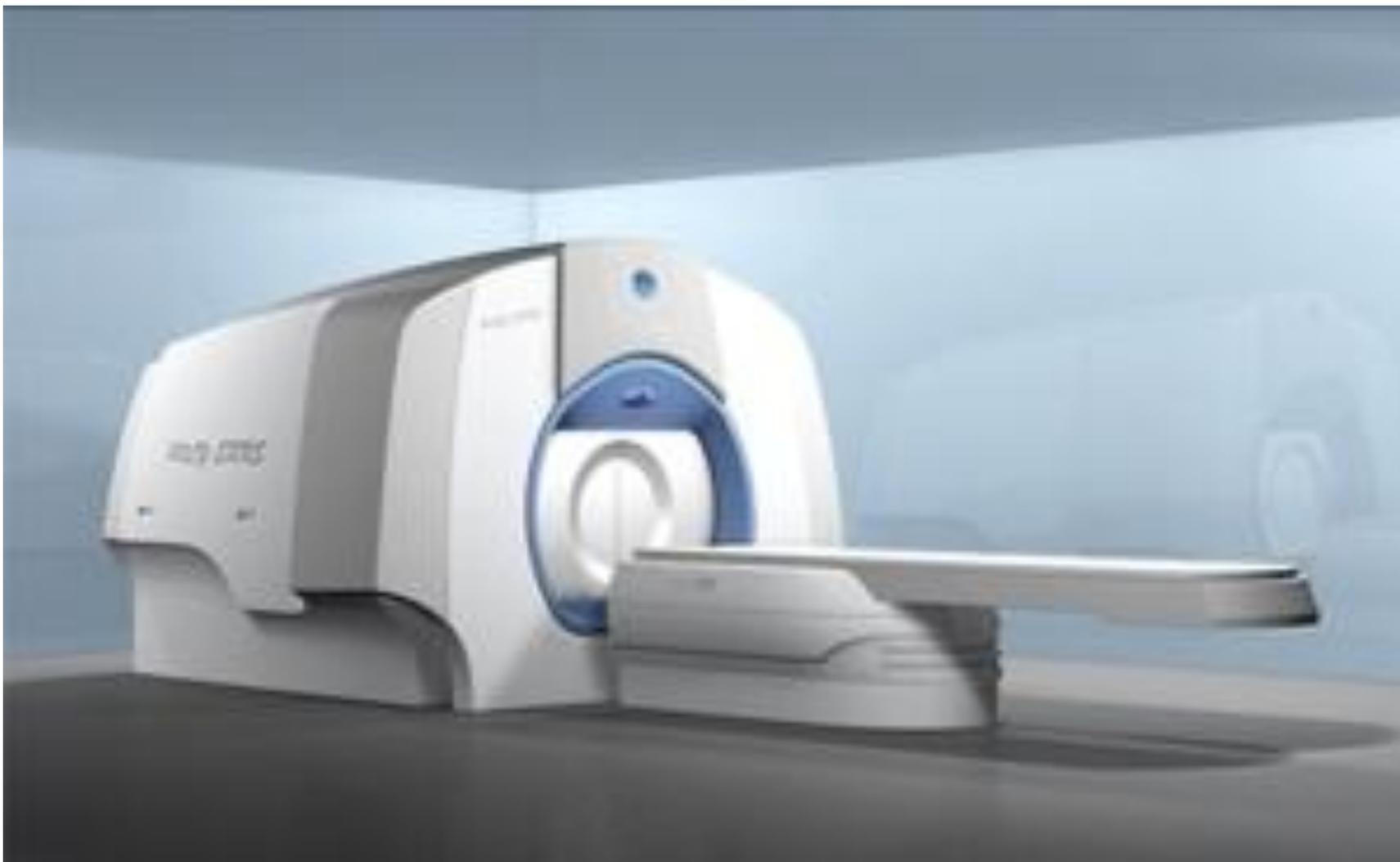
В
(адено
ма
гипоф
иза):

2 — линейный разрез твердой
мозговой оболочки дна
турецкого седла



**через 1 год после лечения —
значительное уменьшение
опухоли**





Гамма-нож представляет собой сконцентрированную энергию, исходящую от 201 источника излучения, сфокусированную через систему линз в одну точку.



ПРОГНОЗ

- При болезни Кушинга, если лечение начато своевременно, прогноз благоприятный.
- Однако, при наличии ряда симптомов, в частности остеопороза, необходимо длительное лечение даже после ликвидации гиперкортицизма.
- При тяжелых, запущенных формах проводят массивную симптоматическую терапию.
- При синдроме Кушинга, вызванном доброкачественной кортикостеромой, прогноз наиболее благоприятный, хотя восстановление функции второго надпочечника возможно не у всех пациентов.
- При наличии метастазов прогноз становится сомнительным, в то же время он не безнадежен, использование химиотерапии хлоританом иногда приводит к ликвидации метастазов.

