

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Садриев О.Н., Ахмаджонов З.С., 2014
УДК 616.453.72-008.61

**ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
СИНДРОМА ИЦЕНКО-КУШИНГА**

О.Н. САДРИЕВ, З.С. АХМАДЖОНОВ

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуалиибни Сино,
г. Душанбе
Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии
Республики Татарстан

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CUSHING SYNDROME

O.N. SADRIEV, Z.S. AKHMADZHONOV

Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe
Republican scientific center of cardiovascular surgery, Tatarstan

Проведен анализ результатов диагностики и хирургического лечения больных с синдромом Иценко-Кушинга (СИК). Золотым стандартом лечения СИК является адреналэктомия с применением мини-инвазивных доступов и технологий. На основе проведенного исследования было выявлено, что интенсивность болевого синдрома после операций из мини-доступа была меньше, чем через торако-френико-люмботомический доступ. Показано что применение мини-инвазивного доступа для адреналэктомии более чем в 2 раза сокращает длительность пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: синдром Иценко-Кушинга, адреналэктомия, надпочечниковый гиперкортицизм, адренокортикотропный гормон кортикостерома.

The article represents analysis of results of diagnostics and surgical treatment in patients with Cushing syndrome. A mini-invasive adrenalectomy is gold standard in treatment of Cushing syndrome. Post-operative pain intensity is significantly lower in patients who undergo a mini-invasive procedure rather than those with thoracic-phrenico-lumbar access. Mini-invasive adrenalectomy allows for a 2-times shorter hospital stay.

Keywords: Cushing syndrome, adrenalectomy, hypercorticism, adrenocorticotrophic hormone, corticosteroma.

Введение

Синдром Иценко-Кушинга – тяжелая эндокринная патология, обусловленная длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной секрецией корковым слоем надпочечников (Трошина Е.А. и соавт., 2010).

В общей структуре патологии надпочечников синдром Иценко-Кушинга составляет от 5 до 35% [2, 4]. В 15-25% случаев синдром эндогенного гиперкортицизма обусловлен кортикостеромой или узелковой гиперплазией пучковой зоны коркового вещества надпочечников [1, 3].

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

По данным Ribeiro R.C. и соавт. (2001) среди всех новообразований диагностируемых у детей 0,4% случаев приходится на долю кортикостером [8].

Согласно литературному обзору Michalkiewicz E. et al. [7] распространенность СИК среди детей северных

районов Бразилии составляет 3,4-4,2 в миллион детей.

Трудной задачей в лечении СИК являются коррекция расстройств со стороны жизненно важных органов и систем (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, стероидный диабет, генерализированный остеопороз) обусловленных длительным воздействием гиперкортизолемии.

По данным многих авторов [3, 4, 6], после своевременного удаления гормонально-активных образований надпочечников нормализация артериального давления наступает до 90% случаях, однако регресс наружных клинических признаков и остеопороз в большинстве случаев сохраняется более десяти лет.

Медицинская реабилитация больных в отдаленные сроки после адrenaлэктомии до настоящего времени сопряжена с необходимостью борьбы с хронической надпочечниковой недостаточностью [2, 6].

Анализ литературы показывает, что имеется определённый разрыв между результатами непосредственного хирургического лечения и изу-

чением отдалённых результатов операций при СИК.

Цель исследования

Анализ результатов диагностики и хирургического лечения больных с синдромом Иценко-Кушинга.

Материал и методы

Работа основано на результатах диагностики, хирургического лечения и диспансеризации 7 больных с синдромом Иценко-Кушинга оперированных в период с 1994 по 2013 гг. Женщин были 6 (85,7%), мужчин – 1 (14,3%). Возраст больных колебался от 24 до 48 лет (средний возраст составил $33,7 \pm 3,6$ лет). У 6 (85,7%) больных была отмечена левосторонняя локализация опухоли, у 1 (14,3%) правосторонняя. Длительность заболевания в среднем составляла $5,7 \pm 1,5$ лет.

Для исследования степени гормональной активности кортикостером в венозной крови были исследованы уровень кортизола, АКТГ, ЛГ и ФСГ, а в суточной моче 17-КС.

Топическая диагностика осуществлялась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии с внутривенным усиленным контрастированием.

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSSStatistica 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 многообразным влиянием избытка глюкокортикоидов на большинство органов и систем.

Наиболее характерными жалобами пациентов повышение артериального давления, изменение внешнего вида, увеличение массы тела, нарушении трофики кожи, нарушением развития половых функций и остеопороз. Наблюдающиеся головные боли, нарушение памяти, настроения были обусловлены как симптоматической гипертонией, так и энцефалопатией.

При быстром и тяжелом течении заболевания была характерна появление жажды (обусловленной возникновением стероидного диабета), выраженная мышечная слабость (связанная с гипокалиемией), боли в костях, чаще в грудном и поясничном отделе позвоночника (связанные с остеопорозом позвоночника), психические нарушения (плохой сон, депрессия, психозы).

Для определения степени гиперкортицизма в крови и моче были определены уровень кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), 17-оксикетостероидов.

С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-

независимого эндогенного гиперкортицизма выполнялась ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазоном, 48-часовой подавляющий тест с 2 мг в день дексаметазоном стимуляционная проба с кортиколиберином.

Базальное определение 17-ОКС в моче длительное время используется для диагностики гиперкортицизма.

Однако его повышение может быть при ожирении и тиреотоксикозе, а его снижение наблюдается при гипотиреозе, что может повлиять на результаты выявления гипокортицизма. Поэтому определения показателей содержания 17-ОКС в моче следует использовать не всегда.

Таблица 1

Показатели гормонов крови до операции и через 3 года операции

| | До операции | Через 3 года адреналэктомии | Норма |
|----------|----------------|-----------------------------|------------------|
| Кортизол | 1091,04±267,13 | 398,92±41,1 | 140-600 нмоль/л |
| АКТГ | 79,88±35,42 | 36,97±1,03 | 8,3-57,8 пг/мл |
| 17-ОКС | 44,71±4,58 | 20,57±1,21 | 8-21 мкмоль/сут. |

Ценным методом диагностики кортикостером является определение базального уровня и суточного ритма секреции кортизола и АКТГ.

В норме у здоровых лиц самый высокий уровень кортикостероидов в плазме крови отмечается около 6-8 ч. К полудню их содержание быстро уменьшается, затем снижение идет более медленно достигая к 22-24 ч.

Как видно из таблицы 1, у всех больных с кортикостером содержание кортизола было достоверно повышенным ($P < 0,005$), при нормальном содержании АКТГ.

Наиболее информативным дифференциально-диагностическим критерием является определение содержания АКТГ. Как видно из таблицы,

при кортикостероме повышенная секреция АКТГ не отмечается, так как кортикостеромы в большинстве случаев являются автономно-секретируемыми опухолями без подчинения к гипофизу.

Таким образом, для диагностики кортикостером необходимо исследование уровни кортизола, а для дифференциальной диагностики различных видов синдрома эндогенного гиперкортицизма необходимо исследование концентрации АКТГ.

Проведение топографической диагностики кортикостером оправдано после ее лабораторного подтверждения. Для топографической диагностики кортикостером всем больным выполнялась УЗИ и КТ с внутривенным уси-

ленным контрастированием при которых в 100% выявлено наличие опухоли.

Признаками кортикостеромы при УЗИ (рис. 1) явились: наличие объемного образования надпочечника, округлой формы, с четкими и ровными контурами, однородной структурой, средним размером $28,42 \pm 16,09$ мм.



Рис. 1. Ультразвуковая картина кортикостеромы правого надпочечника

Во всех случаях больным проводилась следующие методы исследования: клинический и биохимический анализ крови, денситометрия, рентгенологическое исследования грудного и поясничного отделов позвоночника, ЭКГ, ЭХО-КГ, консультация кардиолога и гинеколога у женщин.

В качестве предоперационной подготовки использовали ингибиторы стероидогенеза (производные аминоклоротетимида – ориметен, мамомит $250-2000$ мг/сут.), производные

Признаки кортикостеромы (рис. 2) на КТ: округлая или овальная опухоль на проекции надпочечника, гомогенной или гетерогенной структурой, плотностью до $+55$ НУ, средним размером $34,57 \pm 10,63$ мм.

Размеры удаленных новообразований варьировали от $2,5$ см до 150 см и в среднем составили $65,28 \pm 15,27$ мм.



Рис. 2. КТ. Визуализируется опухоль в проекции правого надпочечника

кетокконазола (низорал $200-400$ мг/сут); гипотензивная терапия проводилась в комбинации ингибиторов АПФ, и блокаторов кальциевых каналов, лечение сопутствующего СД пероральными гипогликемическими препаратами (амарил, глюкофаж), сопутствующих инфекционных очагов (антибиотиками широкого спектра действия), проявлений остеопороза (препаратами кальция и витамина Д).

С целью профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности

сти после адреналэктомии доза 2 дня до операции и в течение 30 дней после нее применялась заместительная гормональная терапия.

Все больные были оперированы в плановом порядке после проведения комплексной предоперационной подготовки. Адреналэктомия из торакофренико-люмботомического доступа (ТФЛ) со стороны поражения была выполнена 4 пациентам, а из минилюмботомного у 2.

Средняя продолжительность пребывания больных в реанимационном отделении после адреналэктомии из мини - доступа составило $1,6 \pm 0,4$ суток, а у пациентов перенесших адреналэктомию, из традиционного торако-френико-люмботомного доступа, это время было значительно больше и составило $2,4 \pm 0,6$ суток. Следует так же отметить, что интенсивность болевого синдрома после операций из мини-доступа была меньшей, что позволило применять в послеоперационном периоде обычные обезболивающие средства и нестероидные противовоспалительные препараты. Наркотические анальгетики использовались у больных, перенесших адреналэктомию через ТФЛ доступ.

При гистологическом изучении макропрепарата признаков малигнизации не разу не обнаружены.

Нагноение послеоперационной раны отмечалось у 2-х пациентов, которые не повлияли на результаты лечения.

Непосредственные и отдаленные результаты после проведенной операции в сроках от 1 месяцев до 12 лет изучены у всех 7 пациентов.

Стойкий гипотензивный эффект, увеличение минеральной плотности костей, снижение массы тела, уменьшение или исчезновение кожных проявлений (гирсутизм, акне, стрий) отмечались у 6 пациентов. Умер один пациент после 7 месяцев операции от кишечного кровотечения брюшно-тифозной этиологии.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на большое количество исследований, совершенствование методов диагностики и хирургической техники отдельные вопросы диагностики, выбора метода лечения больных с кортикостеромой особенно в случаях билатеральной ее локализации остаются актуальными.

До сих пор не разработана единая тактика ведения пациентов с СИК в связи с ограниченными данными исследований о снижении риска смерти у таких пациентов после хирургического лечения [2].

Позднее проявление наружных клинических признаков заболевания, а также недостаточная осведомленность врачей поликлинического звена являются основными причинами поздней диагностики СИК и снижают возможность комплексного лечения этой тяжелой категории больных, что

так же подтверждается и нашими наблюдениями.

По данным некоторых авторов хирургическое лечение кортикостером до 90% способствуют его излечению, но при 15 летнем наблюдении качество жизни пациентов остаются низким в отличие от здоровых людей этого же возраста и пола [3, 5].

По данным отечественных и зарубежных авторов комплексная предоперационная подготовка должна проводиться всем пациентам в индивидуальном порядке, с согласием эндокринологов, кардиологов, невропатологов и гинекологов [2, 4, 7].

Золотым стандартом лечение СИК является адреналэктомия, а большинства авторы настоятельно рекомендуют его проведения с применением мини-инвазивных доступов и технологий.

Трансформация доступа в торакофрениколомботомию при операциях на надпочечниках осуществляется из-за технических сложностей или развившихся осложнений. Операции из мини-доступа можно считать методом выбора в крупных хирургических клиниках, где накоплен достаточный опыт операций на надпочечниках.

Учитывая, что для СИК характерно прогрессирующее течение с постепенным развитием тяжелых осложнений, необходимо всем пациентам своевременно поставить диагноз и проводить радикальное лече-

ние, которые повысят качество их жизни, уменьшая число осложнений и летальных исходов [1, 2, 8].

Таким образом, выработанные принципы лечения больных с СИК позволили нам добиться довольно хороших результатов: после хирургических операций выздоровление наступило у 85,7% больных, летальный исход отмечен у одного пациента от кишечного кровотечения. При применении мини-инвазивного доступа для адреналэктомии более чем в 2 раза сократилась длительность пребывания больных в стационаре.

Литература

1. Бельцевич Д.Г. Инциденталомы надпочечников / Д.Г. Бельцевич [и др.] // Эндокр хир. – 2009. – №1: 4: 19-23.
2. Трошина Е.А. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е.А. Трошина [и др.] // Пробл. Эндокр. – 2010. – №2. – С. 53-63.
3. 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. – 87: 1949-1954.
4. Etxabe J. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach / J. Etxabe, J.A. Vazquez // Clin. Endocr. (Oxf.). – 1994. – 40: 479-484.

5. 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. – 80: 2859-2865.

6. Lindholm J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population_basedstudy / J. Lindholm [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. – 2001. – 86: 117-123.

7. 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. – 22(5): 838-845.

8. Ribeiro RC. An inherited P53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma / RC. Ribeiro [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2001. – 98(16): 9330-9335.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Садриев О.Н. – аспирант кафедры хирургических болезней №2 Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе.

Ахмаджонов З.С. – врач интерн кафедры хирургических болезней №2 Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе.

Юнусов Х.А. – врач интерн кафедры хирургических болезней №2 Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе.