

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета*

**«УТВЕРЖДАЮ»**

*зав. кафедрой внутренних болезней  
педиатрического факультета*

*д.м.н., профессор  Полунина О.С.*

*« 1 » сентября 2019 г.*

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА**  
*для студентов*  
**практического занятия по теме:**

**«Гиперкортицизм.  
Основные эффекты избытка глюкокортикоидов.  
Синдром и болезнь Иценко-Кушинга.  
Клиническая картина, диагностика и лечение»**

**УЧЕБНЫЙ ПРЕДМЕТ:** *Современные аспекты эндокринной патологии*  
*4 курс, педиатрический факультет*

*Астрахань 2019 г.*

Актуальность темы: Заболевания коры надпочечников достаточно распространены в различных странах мира. Так, например, вторичный гиперальдостеронизм сопровождается артериальной гипертензией приблизительно в 30% случаев, значительно снижая эффективность лечения и увеличивая число осложнений. Это делает данную проблему весьма актуальной, требует знания клинических проявлений этих заболеваний, диагностических и дифференциальных подходов при ведении пациентов с подозрением на заболевание коры надпочечников, а так же основных методов лечения.

Цель занятия: На основании знаний этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической симптоматики студент должен уметь заподозрить заболевание коры надпочечников, для последующей диагностики и лечения.

Содержание занятия и распределение работы по времени:

1. Опрос студентов с целью выявления их готовности к занятию – 30 мин.
2. Освещение вопросов этиологии, патогенеза, современной классификации гиперальдостеронизма и гиперкортицизма – 30 мин.
3. Показательный разбор больного с целью обучения студентов анализу клинических проявлений гиперальдостеронизма и гиперкортицизма, методики постановки диагноза, в том числе этиологического, способам дифференциальной диагностики, методам лечения у конкретного больного – 80 мин.
4. Самостоятельная работа студентов в палатах с больными – 30 мин.
5. Контроль конечного уровня усвоения учебного материала – 20 мин.
6. Резюме. Задание на следующее занятие – 10 мин.

В начале занятия преподаватель формирует занятия, кратко знакомит студентов с планом занятия, затем проводит контроль исходного уровня знаний студентов, путем ответа студента на 1-2 контрольных вопросов.

Перечень контрольных вопросов (эти же вопросы могут быть использованы в качестве ориентировочных вопросов для самоподготовки студентов к данному занятию):

1. Дать определение понятию гиперкортицизма.
2. Какова современная этиологическая классификация гиперкортицизма?
3. Каковы основные механизмы патогенеза гиперкортицизма?
4. Каковы основные особенности клинической картины гиперкортицизма?
5. Методы лабораторной диагностики гиперкортицизма.
6. Инструментальные методы диагностики гиперкортицизма.
7. Лечение гиперкортицизма.

Проведение контроля исходного уровня знаний студентов возможно как в письменной, так и устной форме.

## **Синдром гиперкортицизма**

синонимы

Синдром Кушинга, синдром Иценко-Кушинга.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Синдром гиперкортицизма — тяжёлое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие воздействия на организм больших доз гормонов коры надпочечников (в первую очередь глюкокортикоидов).

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Распространённость эндогенного гиперкортицизма составляет 5-6 случаев на 1 млн человек, ежегодно выявляют 1-2 новых случая на 1 млн.

У 80% пациентов причиной заболевания служит гиперсекреция АКТГ, у 20% больных гиперкортицизм АКТГ-независимый.

Среди больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом в 80-85% случаев причиной гиперсекреции АКТГ служит опухоль или гиперплазия гипофиза, в 15-20% — опухоль из клеток APUD-системы, продуцирующих АКТГ и/или кортиколиберин.

Среди больных с АКТГ-независимым гиперкортицизмом в подавляющем большинстве случаев (98-99%) причиной заболевания служит новообразование коры надпочечника (кортикостерома или, реже, кортикобластома). В остальных случаях (1-2%) обнаруживают макронодулярную или микронодулярную гиперплазию надпочечников.

Эндогенный гиперкортицизм выявляют среди различных когорт пациентов:

- у лиц с АГ — в 0,5% случаев;
- среди больных с трудно корригируемым СД 2-го типа — в 2-5%;
- среди лиц молодого возраста с остеопорозом — у 3% больных.

Распространённость экзогенного (медикаментозного) гиперкортицизма определить сложно, так как она зависит от частоты назначения глюкокортикоидов по поводу аллергических, ревматологических и других заболеваний. Однако считают, что экзогенный гиперкортицизм встречается в 6-8 раз чаще, чем эндогенный.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ**

#### **1. Эндогенный гиперкортицизм.**

##### **1.1. АКТГ-зависимый гиперкортицизм.**

###### **1.1.1. Болезнь Иценко-Кушинга.**

- 1.1.2. АКТГ-эктопированный синдром.
- 1.2. АКТГ-независимый гиперкортицизм.
  - 1.2.1. Кортикостерома (кортикобластома).
  - 1.2.2. Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников.
  - 1.2.3. Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карней).
2. Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм.
3. Функциональный гиперкортицизм. Развитие клинических симптомов гиперкортицизма на фоне адекватной работы коры надпочечников.

## ЭТИОЛОГИЯ

Согласно классификации гиперкортицизма этиологические факторы можно разделить следующим образом.

### 1. Эндогенный гиперкортицизм.

#### 1.1. Гиперкортицизм обусловлен избытком АКТГ в крови.

- 1.1.1. Кортикотропинома или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза.
- 1.1.2. Опухоль различной локализации из клеток APUD-системы, избыточно продуцирующих кортиколиберин и/или АКТГ: чаще всего — мелкоклеточный рак лёгких, возможно — карциноид бронхов, опухоли из клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, медулярный рак щитовидной железы и др.

1.2. Гиперкортицизм не связан с избытком АКТГ в крови и не зависит от концентрации АКТГ.

1.2.1. Опухоль коры надпочечника (кортикостерома) преимущественно из клеток сетчатой зоны.

1.2.2. Эктопированные (не присутствующие в данной ткани у здорового человека) рецепторы в коре надпочечников (например,  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов к гастроинтестинальному пептиду, ЛГ и др.), активация которых приводит к гиперпродукции глюкокортикоидов и пролиферации коры надпочечников.

1.2.3. Активирующая мутация *gsp*-онкогена, приводящая к непрерывному образованию циклической цАМФ и, вследствие этого, к постоянной активации стероидогенеза в коре надпочечников.

2. Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм — связанный с приёмом синтетических глюкокортикоидов в дозе, превышающей физиологическую потребность.

3. Функциональный гиперкортицизм (псевдокушингоидные состояния).

3.1. Увеличение периода полураспада глюкокортикоидов вследствие снижения скорости его дезактивации в печени (алкоголизм, заболевания печени и др.).

3.2. Увеличение внепочечного синтеза глюкокортикоидов (метаболический синдром, ожирение).

#### МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Независимо от причины заболевания, синдром гиперкортицизма развивается из-за воздействия больших доз глюкокортикоидов на ткани и системы организма.

#### ***Основные эффекты избытка глюкокортикоидов:***

1) *со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем* — повышенная активация ренина в почках, гиперстимуляция синтеза ангиотензина в печени, излишняя задержка воды и натрия, избыточная потеря калия, поражение почечных канальцев, диастолическая АГ, изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса, потенцирование глюкокортикоидами прессорного эффекта катехоламинов и других биогенных аминов;

2) *со стороны нервной и гипоталамо-гипофизарной систем* — вегетативная дистония, подавление секреции гонадотропных гормонов, гормона роста, ТТГ, атрофия головного мозга;

3) *со стороны психоэмоциональной сферы* — депрессия, психоз, эйфория в результате неадекватной выработки эндорфинов, апатия;

4) *со стороны обмена белков и состояния соединительной ткани* — усиленный катаболизм белков, распад коллагеновых волокон;

5) *со стороны жирового и углеводного обмена* — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, гиперглюкагонемия, повышенное накопление гликогена в печени, усиление липолиза, увеличение висцеральной жировой ткани, повышение содержания общего холестерина и триглицеридов, снижение содержания ЛПНП;

6) *со стороны костной системы и минерального обмена* — подавление костеобразования, усиление костной резорбции, деградация костного матрикса (уменьшение содержания органических веществ — коллагена и мукополисахаридов), избыточное выведение кальция с мочой, торможение процессов гидроксирования кальциферола, снижение концентрации активных метаболитов витамина В в крови, снижение абсорбции кальция в кишечнике, подавление продукции остеокальцина;

7) *со стороны иммунной системы и крови:* нейтрофилёз, лимфоцитопения, тромбоцитоз, иммуносупрессия.

#### ***Лабораторные исследования***

Для исключения или подтверждения наличия гиперкортицизма:

- исследование содержания свободного кортизола в суточной моче;

- исследование содержания кортизола в крови или в слюне в ночное время (23:00-24:00);

- малый дексаметазоновый тест.

*Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма:*

- исследование содержания АКТГ в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);

- большой дексаметазоновый тест.

*Для уточнения источника повышенной продукции АКТГ:*

- исследование концентрации АКТГ после отдельной катетеризации кавернозных синусов;

- проба с десмопрессином.

*Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений:*

- клинический анализ крови;

- клинический анализ мочи;

- биохимический анализ крови (содержание калия, натрия, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, общего белка, печёночных ферментов);

- определение гликемии натощак и тест на толерантность к глюкозе;

- исследование липидного профиля (концентрация триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП);

- оценка коагулограммы;

- определение концентрации в сыворотке крови ТТГ, свободного тироксина (Т4), ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С сыворотки;

- посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры при наличии воспалительных осложнений.

# **Болезнь Иценко-Кушинга**

## **синонимы**

Болезнь Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения, гиперкортицизм центрального происхождения.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Болезнь Иценко-Кушинга — тяжёлое заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, что обусловлено избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

## **КОДПОМКБ-10**

Е 24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Распространённость АКТГ-зависимого гиперкортицизма составляет 4-5 случаев на 1 млн человек, ежегодно выявляют 1-2 новых случая на 1 млн. Чаще данное заболевание поражает женщин в возрасте 25-40 лет, однако может встречаться и в других возрастных группах. Соотношение заболеваемости женщин и мужчин – от 3:1 до 8:1.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цели лечения**

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

### **Показания к госпитализации**

- Проведение диагностических мероприятий (например, ночной забор крови для исследования содержания кортизола в плазме, проведение катетеризации кавернозных синусов и др.), которые не могут быть выполнены амбулаторно.
- Диагностика и лечение проявлений и осложнений гиперкортицизма.

### **Хирургическое лечение**

Методом выбора лечения АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза считают селективную аденомэктомию, выполненную высококвалифицированным нейро-

хирургом. После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания наблюдают в 66-89% случаев, наилучшие результаты наблюдают в специализированных центрах, где специалисты имеют достаточный опыт выполнения подобных операций у данного контингента больных.

Оперативное лечение обычно проводят при помощи современных эндоскопических и (или) нейронавигационных нейрохирургических методик трансназальным (транссфеноидальным) доступом.

Даже после радикально выполненной операции рецидив заболевания в течение последующих нескольких лет обычно наблюдают примерно у 10% больных.

### **Лучевое лечение**

В качестве первой линии терапии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга можно проводить облучение гипофизарной области. Данный вид лечения используют в первую очередь у пациентов:

- в возрасте до 20 лет;
- отказавшихся от нейрохирургического лечения;
- имеющих противопоказания для нейрохирургического лечения;
- с доказанной болезнью Иценко-Кушинга, но без чётких признаков опухоли гипофиза при проведении МРТ головного мозга.

Наиболее успешно радиохирургическое лечение. В отечественной практике при лечении болезни Иценко-Кушинга облучением пучком протонов ремиссию заболевания отмечают у 88-92% пациентов в возрасте до 20 лет и у 75-85% пациентов среднего возраста. После 40-45 лет эффективность облучения снижается.

После облучения улучшение гормонального статуса и состояния больного отмечают уже через 2-3 мес, ремиссия заболевания наступает через 6-12 мес. В период после облучения и до формирования стойкой ремиссии заболевания показано применение ингибиторов стероидогенеза для оптимального контроля над продукцией кортизола.

### **Медикаментозное лечение**

Медикаментозная терапия при болезни Иценко-Кушинга не воздействует на патогенез заболевания и служит лишь вспомогательным методом лечения.

Пациентам с болезнью Иценко-Кушинга, готовящимся к хирургическому или лучевому лечению, можно рекомендовать медикаментозное лечение ингибиторами стероидогенеза.



Список рекомендуемой литературы:

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М., 1989.
2. Потемкин В.В. Эндокринология. – М., 1989.
3. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования.- М.:Медицина, 1994
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2-х томах.- М., Медицина, 1993
5. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России.- М. (переиздается ежегодно).
6. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
8. Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2002.
9. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002.
10. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – М.: Знание-М, 2002.
11. Дедов И.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. – М.: Медицина. 1997.
12. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для врачей. – Томск, 2004.
13. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. М.В. Медведева. – 1996.
14. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000.
15. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2003.
16. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония: Диагностика и лечение. – М., 1984.
17. Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т.Старковой.- М.: Медицина, 1991
18. Фромен Л.А., Фелиг Ф., Бродус А.Е., Бакстер Дж. Д. Клинические проявления эндокринных заболеваний. Эндокринология и метаболизм. – М.: Медицина, 1985.

19. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – М.: Знание-М., 2002.
20. Штерн Н., Так М. Болезни коры надпочечников // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999.
21. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. Практическая медицина. – М., 2005.
22. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова. Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Алгоритм диагностического поиска при гиперкортицизме

