Е.В. Большова, д.м.н., **Т.Н. Малиновская,** к.м.н., отдел детской эндокринной патологии, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Клиническое наблюдение: болезнь Иценко-Кушинга в детском возрасте

Болезнь Иценко-Кушинга – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гормональной активностью АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. В основе патогенеза болезни Иценко-Кушинга лежит избыточная секреция АКТГ (адренокортикотропного гормона) кортикотрофами гипофиза. Гиперсекреция АКТГ вызывает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и избыточную продукцию кортизола, надпочечниковых андрогенов и 11-дезоксикортикостерона, что обусловливает клинические проявления заболевания.

Основными клиническими симптомами болезни Иценко-Кушинга у детей являются: ожирение с характерным перераспределением подкожного жирового слоя, замедление темпов роста, трофические изменения кожи, стрии, гиперпигментация кожных складок, мышечная слабость, боли в поясничной области, артериальная гипертензия, acne vulgaris, головные боли, нарушения менструального цикла, гирсутизм (рис.).

У детей первыми признаками заболевания являются характерное ожирение и задержка роста. Ожирение с характерным перераспределением подкожной жировой клетчатки – это классическое проявление избыточной секреции глюкокортикоидов. Характерным для детского возраста является замедление темпов роста, встречающееся в 65-75% случаев. Замедление темпов роста сопровождается уменьшением спонтанного выброса соматотропного гормона и снижением его выброса в ходе стимуляционных тестов. В основном это связано с прямым действием избыточного количества глюкокортикоидов на гипофиз, снижением амплитуды импульсов гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона, а также сопутствующим ожирением. Темпы роста улучшаются после хирургического лечения и, следовательно, нормализации уровня кортизола, хотя секреция гормона роста полностью не восстанавливается. Возможно, что в условиях гиперкортицизма происходит снижение уровня ИФР-1, формируется резистентность тканей к ИФР-1 и другим факторам роста.

Остеопороз различной степени выраженности встречается почти у 70% детей, в первую очередь страдает поясничный отдел позвоночника. Дети на момент диагностики заболевания жалуются на интенсивные боли в спине, на рентгенограммах позвоночника диагностируются компрессионные переломы.

Гиперкальциурия, развивающаяся вследствие остеопороза, в 10-15% может приводить к развитию мочекаменной болезни.

Около 70% детей с болезнью Иценко-Кушинга имеют повышенное артериальное давление. В развитии гипертонии повышенный уровень кортизола играет двоякую роль: с одной стороны, он оказывает глюкокортикоидное действие, с другой – совместно с 11-дезоксикортикостероном минералокортикоидное.

Повышенный синтез андрогенов корой надпочечников приводит к развитию гирсутизма у девочек: появляется оволосение на лице, на бедрах, вдоль «белой» линии живота. У мальчиков гиперандрогения проявляется в развитии синдрома «неправильного пубертата».

Acne vulgaris и себорея также являются следствием повышенного уровня андрогенов в крови.

Нарушения углеводного обмена у детей с болезнью Иценко-Кушинга встречаются редко.

Клинический случай

Пациентка Т., 15 лет, поступила в отдел детской эндокринной патологии 13.04.2007 г. с жалобами на боли в спине, которые усиливались при ходьбе и наклонах туловища; быстрое увеличение массы тела; появление стрий на боковых поверхностях туловища и конечностях; слабость; нарушение менструального цикла.

Анамнез заболевания. Жалобы появились летом 2006 г. после травмы головы и шейного отдела позвоночника. Девочка стала прибавлять в весе, появились боли в спине, затем слабость. В январе 2007 г. появились стрии на коже. Симптоматика быстро прогрессировала. В апреле 2007 г. появились резкие боли в спине и девочка была госпитализирована в Хмельницкую областную больницу. При обследовании выявлен повышенный уровень кортизола в крови, больная переведена для дообследования в Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания. Роды срочные, масса тела при рождении 3,6 кг, рост 50 см. Менструация с 13 лет, в 14 лет начались нарушения менструального цикла, был поставлен диагноз склерополикистоза яичников, принимала Диане-35. Инфекционный индекс 0, ОРВИ – редко. Родители здоровы.

Объективно. Рост 150 см (-1,8 SD), вес 72 кг (+2 SD), АД 145/95 мм рт. ст., ЧСС 104 уд/мин.

Кожные покровы сухие, полосы растяжения на туловище, руках, бедрах, в подколенных ямках ярко-багрового цвета. Отмечается избыточный рост волос на лице, спине, ягодицах, конечностях. На лице acne vulgaris, яркий румянец. При осмотре кожа истончена, сухая, отмечается мраморность, усиление венозной сети на груди, конечностях.

При объективном обследовании в первую очередь обращает на себя внимание характерное диспластическое ожирение с преимущественным отложением подкожной жировой клетчатки в верхней части туловища, лица, шеи. Лицо лунообразное, расширенное книзу, багрово-красного цвета (матронизм), шея утолщенная, короткая. При оценке состояния мышц обнаруживается абсолютное или относительное уменьшение конечностей в окружности на фоне выраженного ожирения туловища, что связано с перераспределением подкожной жировой клетчатки и атрофией мышц.

Е.В. Большова

Такой тип телосложения носит название «кушингоидного».

Данные лабораторного и инструментального исследований

Общий анализ крови: Hb 164 г/л, эритроциты $5{,}1\times10^{12}$/л, лейкоциты $12{,}3\times10^{9}$/л (ПЯ 3%, СЯ 45%, Э 2%, М 8%, Л 42%), ЦП, СОЭ 15 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1010, белок не выявлен, глюкоза – следы, реакция – щелочная, лейкоциты – 5-6 в поле зрения, слизь – небольшое количество.

Глюкоза крови натощак 5,9 ммоль/л, через 2 ч после приема 75 г глюкозы показатель к норме не вернулся (6,6 ммоль/л), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе.

Биохимический анализ крови: холестерин 4,2 ммоль/л; общий билирубин 21,3 ммоль/л; креатинин сыворотки 74 мкмоль/л; общий белок 71 г/л, мочевина 5,5 ммоль/л (норма 1,7-8,3); калий сыворотки 2,6 ммоль/л; натрий сыворотки 124 ммоль/л; кальций сыворотки 2,2 ммоль/л.

Гормональный профиль: АКТГ (норма 7,2-63,3 нг/мл) 876,0 нг/мл, кортизол 89,5 нг/мл (норма 8,3-57,6 нг/мл); суточная экскреция 17-КС 186,54 мкмоль, 11-ОКС – 1,68 мкмоль.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 109/мин. Положение электрической оси сердца горизонтальное. Преобладание электрической активности левого желудочка. Умеренные дистрофические изменения в миокарде.

Характерным для болезни Иценко-Кушинга является повышенное артериальное давление вследствие увеличения минутного объема сердца, усиления действия катехоламинов.

ЭЭГ: десинхронный тип ЭЭГ, плоская кривая, данные ЭЭГ свидетельствуют об изменении стволово-диэнцефальных структур.

Рентгенография черепа (боковая проекция): турецкое седло 10×10 мм, контуры ровные. Основная пазуха пневматизирована на 1/3. В костях свода черепа – остеопороз.

Рентген кистей рук: рентгенологический возраст – 15 лет.

МРТ головного мозга: МРТ признаки «немой» микроаденомы гипофиза.

Диагностика болезни Иценко-Кушинга основана на клинической

Рис. Клинические проявления болезни Иценко-Кушинга: ожирение, acne vulgaris, стрии, гирсутизм

картине заболевания, данных гормонального и рентгенологического исследований.

Оценка гормонального профиля включает:

• определение уровней АКТГ и кортизола в плазме крови в суточном ритме (в 8.00 и 23.00);

• определение экскреции свободного кортизола в суточной моче.

В норме суточный ритм секреции кортизола определяется гормональной активностью кортикотрофов гипофиза. Секреторная активность кортикотрофов начинает увеличиваться во второй половине ночи (между 2.00 и 4.00), достигает максимума в ранние утренние часы, затем постепенно снижается в течение первой половины дня.

У детей с болезнью Иценко-Кушинга уровень кортизола в сыворотке крови находится на верхней границе нормы или выше ее; характерным для заболевания является отсутствие суточного ритма; уровень кортизола в 23.00 в норме должен быть на ≥50% ниже утренних показателей. У 100% детей с болезнью Иценко-Кушинга суточный ритм АКТГ нарушен. Уровень свободного кортизола в суточной моче повышен.

Для дифференциальной диагностики между функциональным и органическим гиперкортицизмом используется два вида тестов с дексаметазоном:

• малая проба с дексаметазоном;

• ночной тест подавления с дексаметазоном.

Данные лабораторных методов исследования имеют значение не столько для диагностики заболевания, сколько для определения тяжести процесса, который зависит не только от степени гиперкортицизма, но и от индивидуальной чувствительности пациента к избытку глюкокортикоидов.

• Клинический анализ крови. В общем анализе крови определяют повышенное количество нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов и эозинофилов, повышенный уровень гемоглобина.

• Клинический анализ мочи.

• Биохимический анализ крови. Уровень электролитов, как правило, в норме, в очень тяжелых случаях отмечаются гипокалиемия, гипернатриемия, алкалоз.

• Определение гликемии натощак.

• Оценка коагулограммы.

Для визуализации селлярной области применяется:

• рентгенокраниография;

• МРТ головного мозга. Аденома гипофиза в полости турецкого седла при болезни Иценко-Кушинга визуализируется в 52-70% случаев;

• УЗИ надпочечников;

• КТ или МРТ надпочечников.

Диагноз. Учитывая жалобы пациентки (боль в спине, увеличение массы тела, появление стрий на коже туловища, конечностей, слабость, нарушение менструального цикла), данные объективного обследования (сухие кожные покровы, полосы растяжения на туловище, руках, бедрах, в подколенных ямках ярко-багрового цвета, избыточный рост волос на лице, спине, ягодицах, конечностях, acne vulgaris, яркий румянец на лице), а также данные лабораторного обследования и МРТ поставлен диагноз: «Болезнь Иценко-Кушинга (АКТГ-секретирующая микроаденома гипофиза)».

Лечение. При лечении болезни Иценко-Кушинга применяются два альтернативных метода: облучение гипофиза протоновым пучком (протонотерапия) и трансфеноидальное удаление аденомы.

Медикаментозная терапия. При болезни Иценко-Кушинга применяют две группы препаратов: блокаторы секреции АКТГ (вальпроат натрия, ципрогептадин, бромокриптин) и адренолитические препараты (митотан, аминоглютетимид, кетоконазол). У детей из препаратов первой группы применяют бромокриптин, из препаратов второй группы – чаще всего аминоглютетимид и кетоконазол. Блокаторы стероидогенеза применяют как дополнительный метод лечения – для подготовки к адреналэктомии и/или протонотерапии при среднетяжелой или тяжелой формах заболевания. Препараты обеих групп могут также назначаться на 1-2 мес после проведения протонотерапии, так как эффект от лучевого лечения начинает проявляться в среднем через 4-6 мес.

При неудовлетворительных темпах роста на фоне ремиссии заболевания необходимо проведение функциональных тестов для исследования выброса гормона роста. Пробы на выброс гормона роста следует проводить не раньше чем через год с момента достижения ремиссии заболевания. При подтвержденной соматотропной недостаточности, открытых зонах роста и выраженном отставании в росте показано назначение заместительной терапии гормоном роста в суточной дозе 0,033 мг/кг. Наличие вторичного гипотиреоза требует назначения заместительной терапии L-тироксином под контролем уровня свободного Т4 в крови. При наличии надпочечниковой недостаточности пациентам показано назначение глюкокортикоидов: гидрокортизон в суточной дозе 5-15 мг в 2-3 приема в зависимости от выраженности клинических проявлений или преднизолон 1,25-5 мг в 1-2 приема.

Данной пациентке после хирургического лечения был назначен митотан, который блокирует стероидное действие АКТГ, подавляет секрецию кортикостероидов и вызывает токсическое повреждение митохондрий коры надпочечников вплоть до дегенерации и атрофии секреторных элементов паренхимы железы. В митохондриях митотан угнетает ферменты, осуществляющие отщепление в молекуле холестерина боковой цепи, что приводит к угнетению образования кортизола, альдостерона, дегидроэпиандростерона. Митотан назначают начиная с дозы 1-2 г в день, повышая ее ежедневно на 1 г каждую 1-3-ю неделю до 8-12 г в сутки. При наступлении эффекта дозу препарата снижают наполовину. Курс лечения составляет 48-50 дней.

Независимо от метода лечения пациенты с болезнью Иценко-Кушинга нуждаются в длительном наблюдении. В обязательном порядке проводят контроль уровня кортизола (суточная секреция свободного кортизола с мочой, определение уровня кортизола в крови в утренние часы), контроль уровня свободного тироксина, контроль физического и полового развития ребенка.

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрпошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України©®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

У середньому понад 8000 відвідувань на день