

Синдром Кушинга

Лекция для студентов 5 курса лечебного факультета

2018



Transformation: Donelle Trotman, pictured (left) before he suddenly gained 150lbs and (right) as he is now, was diagnosed with Cushing's disease

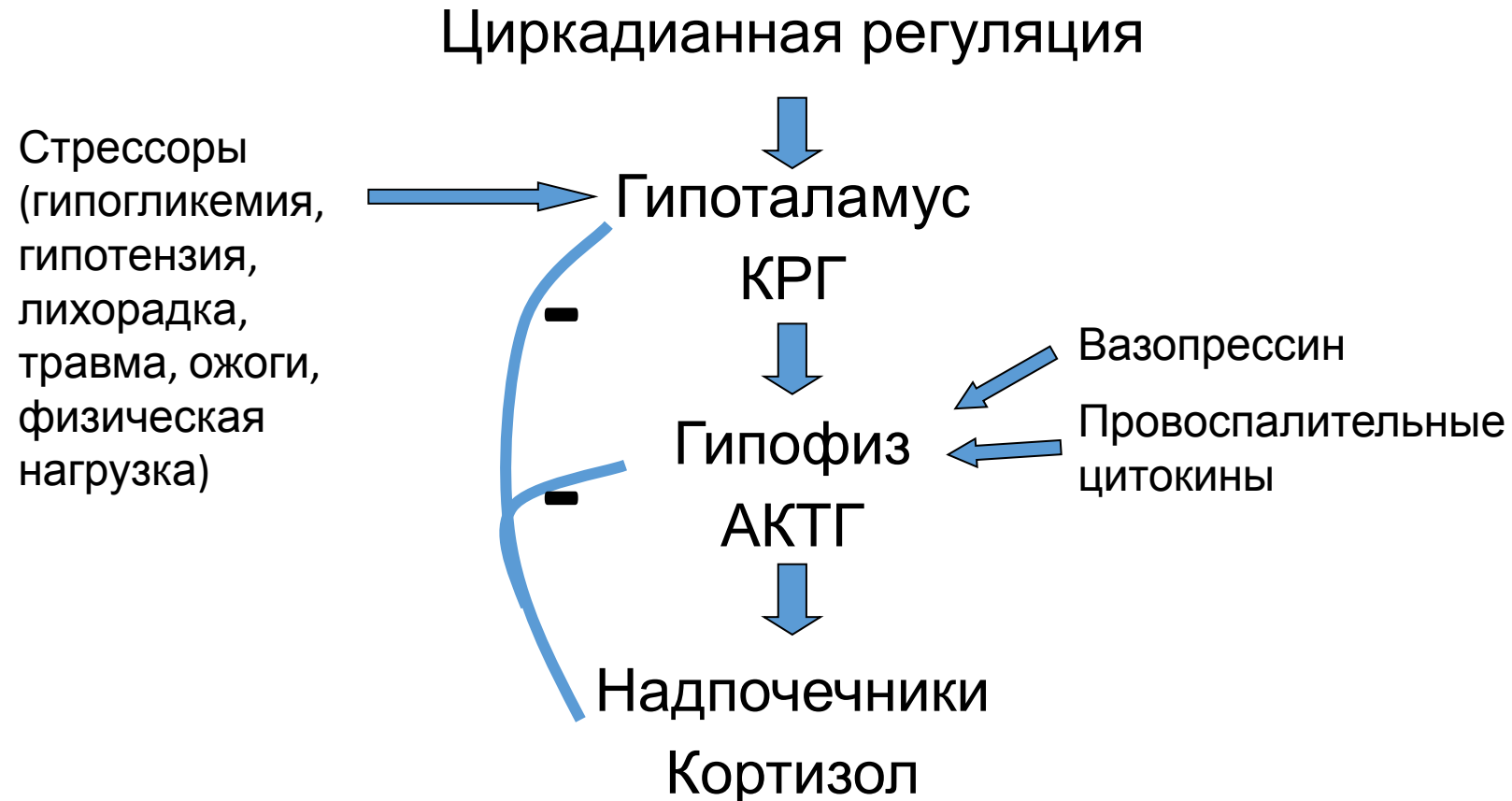
- Mr Trotman first starting gaining weight three years ago. He was 180lbs when he was 18, but after his illness took hold, he rocketed up to 366lbs.

'I doubled, like, I got a whole person on me,' he said. 'It was just specific places; my stomach, under my arms, my back of my neck, my face, the bottom of my back. My legs stayed the same for a long time.'

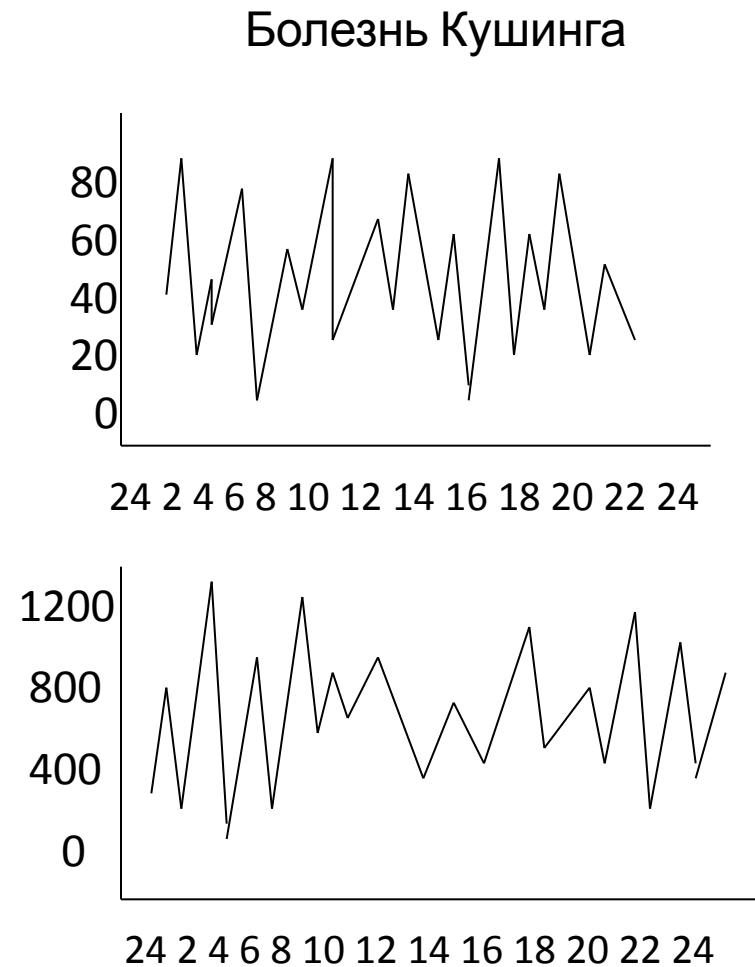
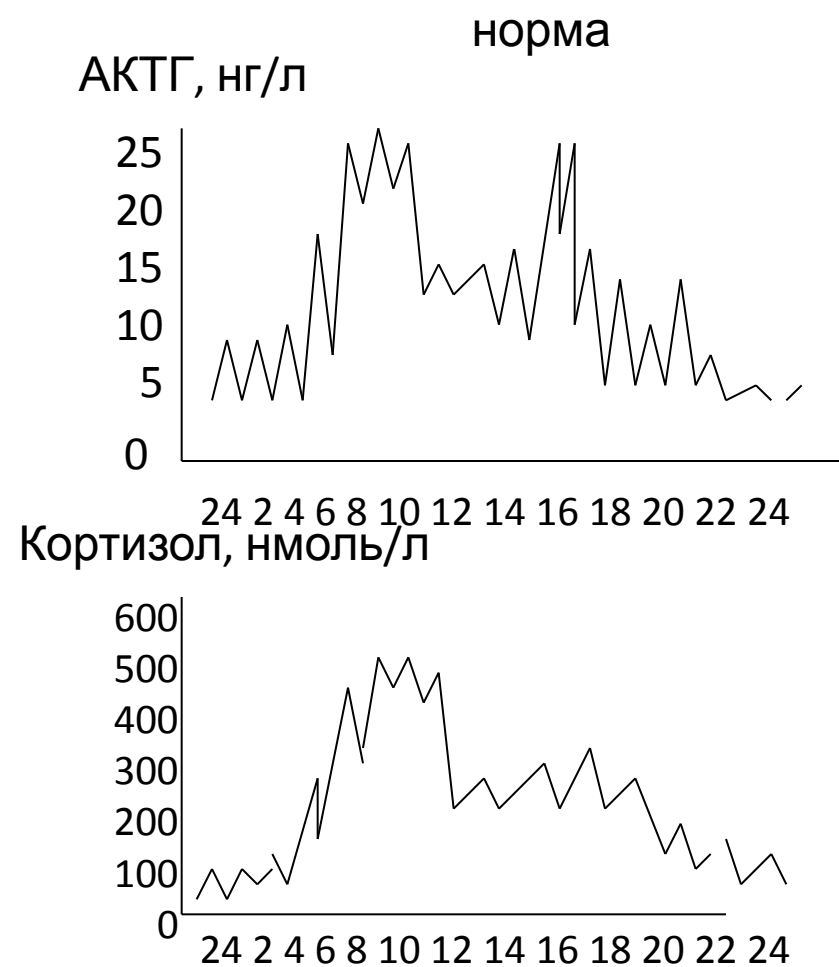
- Despite running and lifting weights, he continued to expand, and was soon so tired all the time that even chewing left him out of breath.
- Mr Trotman went to New York's Lennox Hill hospital after he started experiencing double vision, but a slew of tests got doctors nowhere.
- **It was a medical intern who one day noticed his unusual stretch marks and suggested he could be suffering from Cushing's disease**



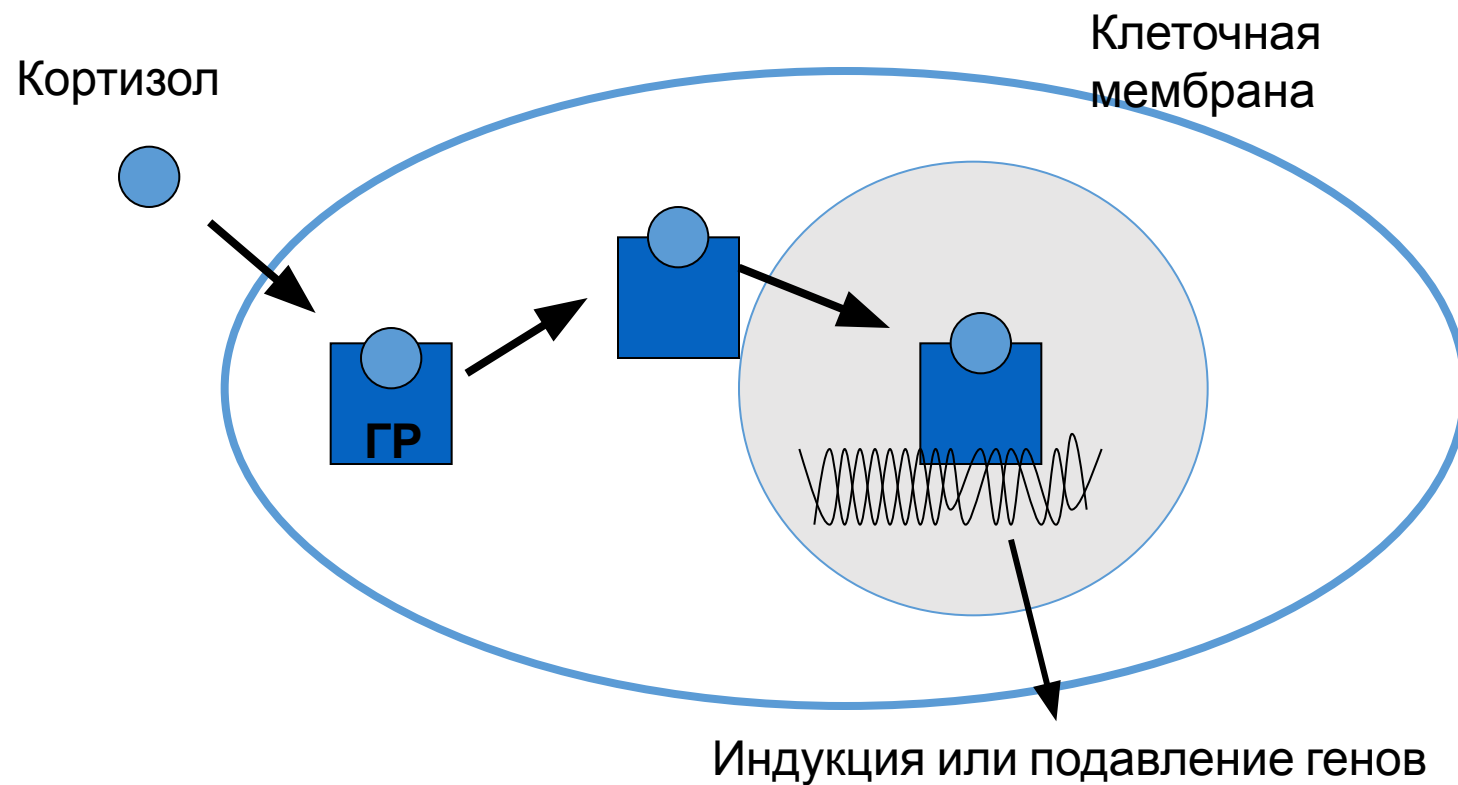
Нормальная регуляция инкреции глюкокортикоидов надпочечниками



Циркадианная и пульсирующая секреция АКТГ и кортизола



Действие кортикостероидных гормонов



Гены, регулируемые глюкокортикоидами

Локализация	Индукцируемые гены	Подавляемые гены
Иммунная система	Гаптоглобин, липокортин	ИЛ, ФНО, ИФ, ЦОГ
Метаболизм	РРАР, гликогенсинтетаза, глюкозо-6-фосфатаза, лептин	
Кости	Рецептор андрогена, рецептор кальцитонина, ЩФ	Остеокальцин, коллагеназа
Эндокринная система	ВИП, эндотелин, соматотропин-релизинг гормон	ГР, пролактин, вазопрессин
Рост и развитие	Белки сурфактанта	Фибронектин, альфа-фетопротейн, эритропоэтин

Эффекты глюкокортикоидов

Метаболизм белков, жиров и углеводов

Увеличение концентрации глюкозы в крови с нарастанием инсулинорезистентности на фоне расхода белков и катаболизма жиров

- Гликогеногенез (↑ гликогенсинтетаза, ↓ гликогенфосфорилаза)
- Глюконеогенез (↑ глюкозо-6-фосфатаза)
- Угнетение поглощения глюкозы жировой и мышечной тканью
- Активация липолиза и высвобождения СЖК
- Стимуляция дифференцировки адипоцитов

Кожа, мышечная и соединительная ткань

- Катаболизм
- Замедление деления клеток эпидермиса и коллагена
- Атрофия мышечной ткани

Кости и обмен кальция

- Подавление активности остеобластов, приводящее к остеопении и остеопорозу
- Отрицательный баланс кальция

Солевой и водный гомеостаз, АД

Повышение АД

- Увеличение чувствительности гладких мышц сосудов в вазоконстрикторам (катехоламины и АТII)
- Ограничение вазодилатации, опосредованной NO
- Усиление синтеза ангиотензиногена
- Опосредованное действие кортизола через минералокортикоидные рецепторы на дистальный отдел нефрона (задержка натрия и потеря калия)

Противовоспалительное действие и иммунная система

- Подавление иммунных реакций
- Резкое снижение лимфоцитов в периферической крови, угнетение синтеза иммуноглобулинов, апоптоз лимфоцитов
- Снижение уровня эозинофилов
- Угнетение дифференцировки моноцитов в макрофаги
- Подавление местного воспалительного ответа

Терапевтическое применение кортикостероидов

- Заместительная терапия при НП недостаточности
- Анафилактические реакции, ангионевротический отек, тяжелые аллергические реакции
- Обострение БА, ХОБЛ
- **Ревматологические заболевания**
- **ВЗК, аутоиммунный гепатит** Ятрогенный кушингоид
- **Гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура**

Длительная терапия кортикостероидами

- Синтетические кортикостероиды подавляют активность системы ГГН
- Прием КС менее 3 недель редко приводит к значимым нарушениям системы ГГН
- **Нарушение регуляции системы ГГН развивается у всех пациентов, длительно принимающих более 15 мг преднизолона в день**
- Восстановление регуляции системы ГГН 6-9 мес – симптомы НП недостаточности

Отмена кортикостероидов

- Уменьшение фармакологической дозы до физиологической на 2,5 мг каждые 3-4 дня до 7,5 мг преднизолона
- Далее дозу уменьшают по 1 мг каждые 2-4 недели

Эндогенный синдром Кушинга

Эндогенный гиперкортицизм

АКТГ-зависимый (80%)	АКТГ-независимый (20%)
Гипофизарный (85%) 1-2:1000000 в год Болезнь ИК (аденома ГФ) Эктопический АКТГ синдром (15%) Овсяноклеточный рак легкого (50%) Опухоли АПУД-клеток (35%) - карциноид бронхов - карциноид тимуса - медуллярный рак ЩЖ - опухоли поджелудочной железы	Аденома надпочечников (>50%) Карцинома надпочечников (<50%)

Частота симптомов при эндогенном гиперкотицизме

	Частота, %	Индекс специфичности
Увеличение массы тела	70-96	
Общая слабость	70	
Гирсутизм	34	2,8
Мышечная слабость	29	8,0

Признаки эндогенного гиперкортицизма

Ожирение абдоминальное	46	1,6
Ожирение генерализованное	55	
Плелора	55	3,0
Лунообразное лицо		
АГ	63-88	4,4
Кровоподтеки	62	10
Гипотрофия мышц конечностей	60	
Пурпурно-красные стрии	50	2,5
Отек лодыжек	50	
СД и НТГ	50	
Низкотравматичные переломы	43	
Гиперпигментация кожи, угри, Гипокалиемия		

Симптомы эндогенного гиперкортицизма

	Частота встречаемости, %
ИМТ или ожирение	70-96
Общая слабость	70
Мышечная слабость	64
АГ	63-88
Плетора	55
Широкие яркие стрии	48
Дисменорея	40-70

Низкотравматичные переломы	43
Дислипидемия	41
Головная боль	38
Гирсутизм	34
Облысение	8-30
СД	31
Инфекционные осложнения	8-17
Отеки	15
Психиатрические симптомы (депрессия, психозы)	13

Ситуации, когда вероятность ЭГ может оказаться достаточно высокой

- Среди пациентов моложе 40 лет с рефрактерной АГ ЭГ был выявлен у 9%
- В общей группе пациентов с рефрактерной АГ ЭГ выявлялся у 4%
- В группе пациентов с плохо контролируемым СД ЭГ был выявлен в 2-5%
- Исследование в РФ – среди госпитализированных пациентов с СД 2 типа и/или ожирением без ярких признаков гиперкортицизма скрининговое исследование выявило ЭГ у 3%
- В группе пациентов с идиопатическим остеопорозом ЭГ выявлялся в 5%
- Среди пациентов с переломами позвонков частота ЭГ была 10%
- Среди женщин с гирсутизмом ЭГ выявлялся у 1 из 250

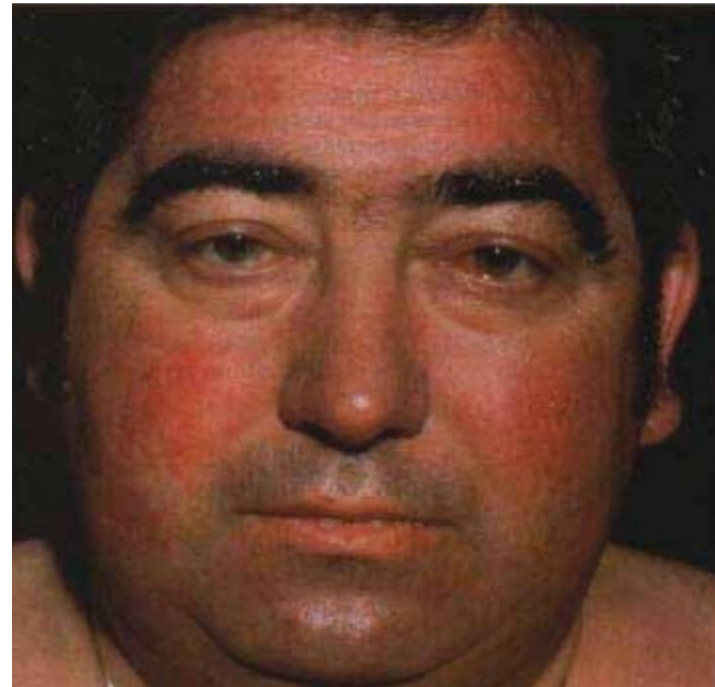
Клинические ситуации, в которых показано скрининговое исследование ЭГ

1. Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (остеопороз, низкотравматичные переломы, СД, ожирение, АГ, аменорея, быстрое нарастание веса в сочетании со слабостью)
2. Пациенты с характерными изменениями внешности и клиническими проявлениями ЭГ
3. Дети с задержкой роста и нарастанием веса
4. Пациенты со случайно выявленными образованиями НП
5. Пациенты любого возраста с плохо контролируемой АГ или СД в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой веса, пациенты с переломами тел позвонков (особенно до 65 лет)

Figure 336-6



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>





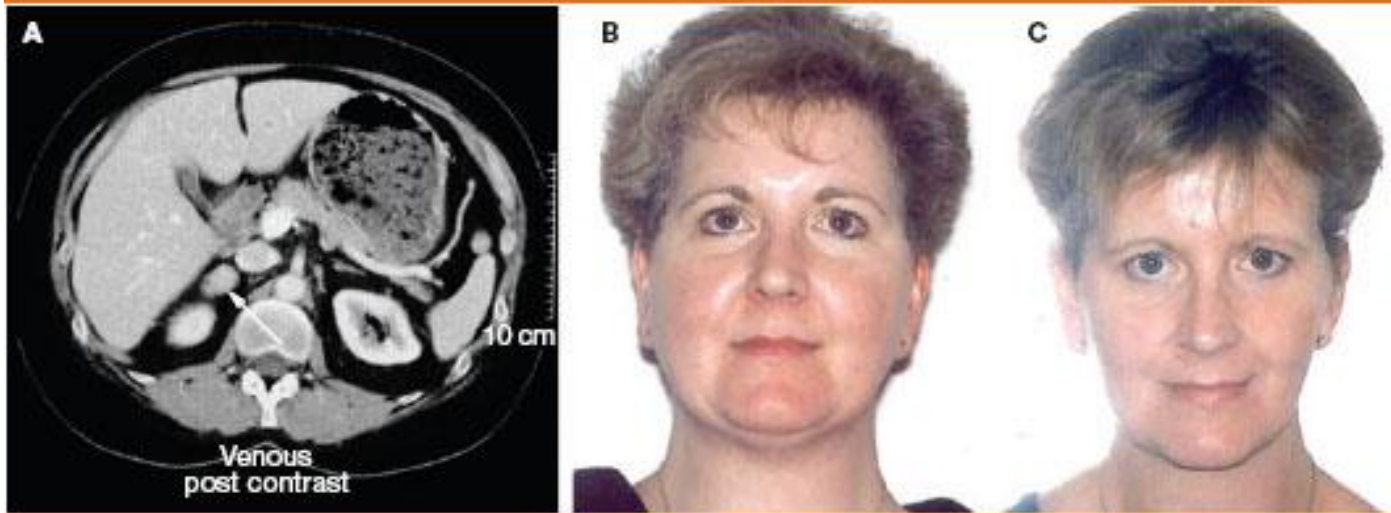


6 months ago, before Cushing's Disease

July 2009, with Cushing's Disease again



Michael Santoro and his twin sister, Paula, who had Cushing's Syndrome.



Source: Nat Clin Pract Endocrinol Metab © 2007 Nature Publishing Group



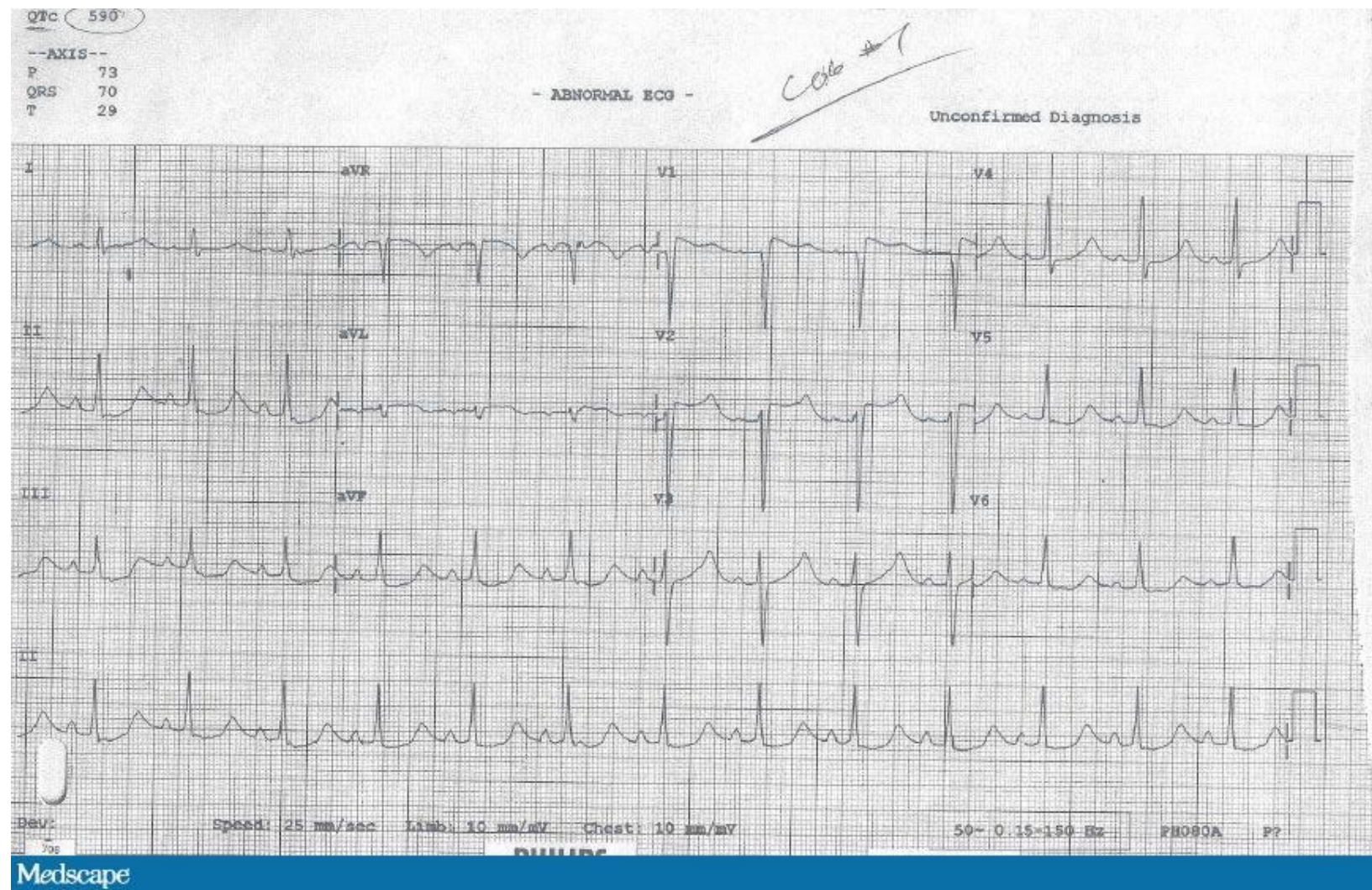
Синдром эктопической инкреции АКТГ

- При прогрессивном росте злокачественной опухоли концентрация АКТГ и кортизола крайне высокие
- За короткий срок (<3 мес) симптомы достигают максимума: пигментация, прогрессирующие метаболические нарушения, потеря массы тела, миопатия, НТГ. Периферические отеки
- **Гипокалиемический алкалоз**
- Классические симптомы гиперкортизолемии могут отсутствовать.

Клинический пример

- Пациент К., 49 лет. Поступил в РКЦ по СП с жалобами на резкую слабость, одышку при минимальной нагрузке, отеки ног
- Из анамнеза: в течение 1 месяца отмечал боли в эпигастрии, ночные и голодные боли, снижение массы тела, слабость. Две недели назад – перфорация язвы, оперативное лечение в СГБ. В послеоперационном периоде – появление выраженных отеков голеней, назначен фуросемид и пациент выписан домой. Дома резко нарастает слабость, судороги, одышка.

ЭКГ



- Калий 1,5 ммоль/л
- Амилаза 2000 Ед/л
- Кортизол крови 1800 нмоль/л
- По КТ брюшной полости – образование в хвосте ПЖЖ
- Рентген ОГК – без очагово-инфильтративных изменений

- **Возраст и пол** имеют значение для диагноза и прогноза. Надпочечниковый синдром Кушинга чаще встречается у детей, гипофизарный синдром Кушинга — у женщин детородного возраста, а эктопический синдром Кушинга — преимущественно у взрослых мужчин.
- **Самые ранние признаки синдрома Кушинга — это артериальная гипертония и прибавка в весе. Другие симптомы гиперкортизолемии проявляются на протяжении месяцев и лет.**
- Встречается **вариант синдрома Кушинга с волнообразным течением**. В таких случаях периоды повышения уровня кортизола регулярно чередуются с периодами его снижения до нормы. Этот вариант следует заподозрить, если у больного с внешними признаками синдрома Кушинга не выявлена гиперкортизолемия.
- **Смертность** при синдроме Кушинга без лечения составляет 50% в течение 5 лет.

План обследования при ЭГ

Подтверждение патологической гиперкортизолемии

- Кортизол слюны (в 23:00)
- Короткая проба с дексаметазоном (1 мг)
- Оценка суточной экскреции кортизола с мочой

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого варианта ЭГ (точка разделения 10 пг/мл)

- Определение уровня АКТГ в плазме
- **Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома**

Свободный кортизол слюны (23:00)

- За 30 мин до сбора нельзя есть
- Пробирка со слюной помещается в холодильник
- Образец стабилен 7 дней

Короткая проба с дексаметазоном

- Дексаметазон - мощный глюкокортикоид, который не дает перекрестных реакций при определении содержания кортизола
- У здоровых лиц подавляет продукцию КРГ, АКТГ и кортизола в дозе 1 мг
- У больных с синдромом Кушинга любого типа после приема 1 мг дексаметазона продукция кортизола не подавляется

Короткая проба с дексаметазоном

Методика

- Между 23:00 и 24:00 больной принимает внутрь 1 мг дексаметазона.
- В 8:00 натощак берут кровь и определяют концентрацию кортизола в сыворотке.
- Точка разделения 50 нмоль/л

Определение свободного кортизола в суточной моче

- Точный учет всей суточной мочи
- Первая утренняя порция не забирается
- Затем собирают всю мочу за сутки с первой утренней порцией следующих суток
- Образец должен находиться в холодильнике
- Общий объем измеряется с точностью до 50 мл

Точка разделения зависит от диагностического набора

Чувствительность и специфичность тестов

	Ч	Сп
Кортизол в слюне	90	90
Кортизол в суточной моче	80	80
МП с дексаметазоном	95	80

- **Для первоначальной диагностики ЭГ рекомендуется проведение 2 скрининговых тестов (например, кортизол слюны и МДП)**
- При одинаковых изменениях чувствительность и специфичность достигает 100%
- Если оба теста отрицательные – то это надежно исключает ЭГ настоящий момент (но не исключает ЭГ при волнообразном течении)
- Если один тест положительный, а другой нормальный – то проведение третьего теста (кортизол суточной мочи и/или кортизол крови в 23:00)

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого варианта

- АКТГ < 10 пг/мл в утренние часы – МС КТ надпочечников
- АКТГ > 10 пг/мл – дифференциальный диагноз между БИК и эктопической продукцией АКТГ

Обследование пациентов с АКТГ-зависимым вариантом

- МТР гипофиза (аденомы более 6 мм подтверждают диагноз БИК)
- Большая дексаметазоновая проба
- МСКТ тела, МТР тела для поиска эктопированного АКТГ-синдрома

Лечение

- При болезни Иценко-Кушинга нейрохирургическое лечение – трансфеноидальная аденомэктомия – эффективность 65-90%
- При неэффективности или невозможности хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга – аналог соматостатина – ПАСИРЕОТИД (Сигнифор)
- Симптоматическое лечение АГ, СД, дислипидемии, гипокалиемии, остеопороза