

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан
мемлекеттік медицина университеті

Тақырыбы: Иценко-Кушинг синдромы

Орындаған: Қырғызбай Айдана
619 топ

Ақтөбе 2016

- *Кушинг синдромы* (гиперкортицизм, КС) — кортикостероидтардың эндогенді гиперфункциясынан немесе оларды ұзақ уақыт экзогенді қабылдаудан туындаған клиникалық синдром Алғаш рет эндогенді гиперкортицизмді 1912 ж. Гарвей Кушинг (1864–1939) суреттеген болатын.

- **Этиологиясы**

- КС этиологиясына сәйкес АКТГ-тәуелді және АКТГ-тәуелсіз болып жіктеледі: бірінші жағдайда кортикостероидтар гиперпродукциясы АКТГ (өте сирек жағдайда КРГ) мөлшерінің көп болуымен байланысты, екінші жағдайда-байланысты емес.

• Кушинг синдромы

-
- Этиологиясы
- Гипофиз кортикотропиномасы (Кушинг ауруы), бүйрек үсті безі кортикостеромасы (қатерлі, қатерсіз), эктопирленген АКТГ-синдром (өкпе, көкірекаралық ісіктер, паранеопластикалық АКТГ өндіретін ісіктер), сырттан глюкокортикостероидтарды тағайындау
- Патогенезі
- Кортизолдың артық болуынан дамиды катаболикалық, контринсулярлы және минералокортикоидты әсерлер
- Эпидемиологиясы
- КА жаңа жағдайлар жиілігі жылына — 2 жағдай 1 млн. Әрбір КА-ның 5 жағдайына 1 кортикостерома жағдайы сай келеді. КА әйел адамдарда 8–15 есе жиі, 20–40 жас аралығында кездеседі
- Басты клиникалық көрінісі
- Кушингоидты семіздік, миопатия, тері атрофиясы, жолақтар (стриялар), остеопороз (сынықтар), кардиомиопатиялар (жүрек жеткіліксіздігі, аритмиялар), артериальды гипертензия, стероидты қант диабеті, аменорея, гирсутизм, гипокалиемия, гипернатриемия, эктопирленген АКТГ-синдромы кезіндегі тері гиперпигментациясы
- Диагностикасы
- Үлкен және кіші дексаметазонды сынақтар, гипофиз МРТ-сі, бүйрек үсті безі КТ (МРТ)
- Салыстырмалы диагностикасы
- Жасөспірім кезеңнің семіздігі, алкогольді «псевдокушинг», тән симптомдардың ұштасуы (семіздік, гипертензия, остеопороз)
- Емі
- Стероидогенез ингибиторлары, трансфеноидальды аденомэктомия, гипофиз аймағына протонотерапия, бір жақты немесе екі жақты адреналэктомия
- Болжамы
- Уақтылы ем жүргізілмеген кезде алғашқы 5 жылда өлім көрсеткіші 30–50%. Болжамы қатерсіз кортикостеромада қолайлы, эктопирленген АКТГ-синдромында қолайсыз

- Кушинг синдромының этиологиялық жіктемесі

- **Кушинг синдромы**

- **Этиологиясы**

- **Жалпы құрылымдағы үлесі**

- АКТГ-тәуелді

- Гипофиз кортикотропиномасы (кортикострофтар гиперплазиясы)-

- **Кушинг ауруы (КА)**

- 70%

- АКТГ-нің эктопиялық өнімі

- 10%

- КРГ-нің эктопиялық өнімі

- <1%

- АКТГ-тәуелсіз

- Бүйрек үсті безінің кортикостеромасы

- 10%

- Бүйрек үсті безінің карциномасы

- 8%

- Бүйрек үсті безінің нодулярлы гиперплазиясы

- 1%

- Экзогенді

- Глюкокортикоидты дәрілерді қабылдау

- Гипофизарлы АКТГ-тәуелді Кушинг синдромы дәстүрлі **Кушинг ауруы (КА)** терминімен белгілі. Соңғысының патогенетикалық негізі кортикотропиноманың түзілуі немесе гипофиз кортикотрофтарының гиперплазиясы болып табылатын нейроэндокринді ауру және ол кортизолдың ингибирлеуші әсеріне гипоталамус-гипофиз жүйесінің сезімталдық шегінің жоғарылауымен ұштасады, нәтижесінде АКТГ секрециясының тәуліктік динамикасы бұзылып, бүйрек үсті безі қыртысының екі жақты гиперплазиясы дамиды. Сонымен, кортизолдың шамадан тыс артық өндірілуіне қарамастан, қалыпты жағдайдағыдай АКТГ өндірілуін тежей алмайды. Осылайша, **кортизол секрециясының теріс кері байланыс механизмі бұзылады.** КА-ның морфологиялық субстраты- моноклональды ісік гипофиз аденомасы (90% жағдайда микроаденома) болып табылады. КА кезінде эктопирленген АКТГ-синдромынан айырмашылығы, гипофиз аденомасымен АКТГ өндірілуі толық автономды болмайды.

- **Клиникалық көрінісі**

- Науқасты физикалық зерттеу қорытындылары (науқасты қарау) КС-ы диагностикасында шешуші рөл атқарады, бірақ аурудың нақты түрін ажыратуға мүмкіндік бермейді (гипофизарлы немесе бүйрек үсті бездік түрі). Бірқатар жағдайларда клиникалық көрініс мәліметтеріне сүйене отырып эктопирленген АКТГ-синдромын анықтауға мүмкіндік береді.
- Науқастардың 90%-ында **семіздік** дамиды. Май жасушалары диспластикалы жиналады (кушингоидты семіру түрі): іште, мойында, бетте (қошқыл-қызыл түсті, кейде цианозды («матронизм») ай тәріздес бет-әлпеті) және желкеде жиналуы («климакстік төмпек»). Білектің сыртқы бетінде май тіндері мен тері айқын жұқарады, ал семіздіктің басқа түрлерінде бұндай өзгеріс дамымайды. Тіпті ауыр науқастарда семіздік болмаса да, тері асты шел май қабатының біркелкі таралмағаны көрінеді (4.8сурет).
- **Бұлшықет атрофиясы** иық белдеуі мен аяқта айқын дамиды. Бөксе және сан бұлшықеттерінің атрофиясы анықталады («семіген бөксе»). Науқасқа отыру және тұру секілді қимылдар ауыр тиеді. Құрсақ қуысы бұлшықеттерінің алдыңғы қабырғасы («бақа іші») атрофияланады, бұл іштің ақ сызығы бойында жарықтардың дамуына септігін тигізеді. Эктопирленген АКТГ-синдромына ауыр гипокалиемия мен бұлшықет дистрофиясына байланысты дамиды айқын миастеникалық синдром тән.
- **Терісі** жұқа, айқын қантамырлар суреті мрамор тәріздес түр береді, құрғақ, кей жерінде ошақты тершендік байқалады, тез қабыршақталады.

- Үдемелі семіздік пен тері коллагені ыдырауының бірге ұштасуы науқаста жолақтардың пайда болуын түсіндіреді. Жолақтар қошқыл-қызыл немесе күлгін түстес болып, іштің, санның ішкі жақтары, сүт безі, иық терісінде орналасып, ені бірнеше сантиметрлерге жетеді (4.9 сурет). Тері жабындысында акне тәрізді бөртпелер, көптеген майда тері астына қан құйылулар анықталады. **Гиперпигментация** жеке жағдайларда КА мен эктопирленген АКТГ-синдромында көрініс беруі мүмкін. Соңғысында меланодермия айқын дамып, семіздік орташа дәрежеде немесе мүлдем болмауы мүмкін.
- **Остеопороз** - науқастардың 90%-да көрініс беретін гиперкортицизмнің ауыр асқынуы. Жиі омыртқа бағанасының көкіректік және бел бөлігі остеопорозбен зақымдалып, компрессиялы сынулар мен омыртқа денесі биіктігінің төмендеуімен сипатталады (4.10 сурет). Рентгенограммада омыртқа денесінің бөлініп шығып тұрған шеткі пластинкалары қасында омыртқа толығымен көрінеді, («шыны тәріздес омыртқа»). Сүйектің сынулары жиі өте қатты ауыру сезімімен және кейде жұлының түбіршіктері жаншылуынан дамиды синдроммен ұштасады. Оның арқа бұлшықеттерінің атрофиясымен бірге қосарласуы жиі сколиоз және кифосколиоз секілді асқынуларға әкеледі. Егер ауру балалық шақта дамыса, баланың өсуі артта қалады, себебі глюкокортикоидтар мөлшерінің артық болуы эпифизарлы шеміршектердің дамуын тежейді.
- **КС кезінде дамиды кардиомиопатия** аралас генезді. Оның дамуына миокардқа стероидтардың катаболикалық әсері, электролиттік өзгерістер мен артериялық гипертензия септігін тигізеді. Клиникалық ол жүрек ырғағының бұзылуымен (жүрекшелер фибрилляциясы, экстрасистолия) және жиі науқастардың өліміне әкелетін жүрек жеткіліксіздігімен көрінеді.
- **Жүйке жүйесі.** Симптоматикасы науқастың тежелуі мен депрессиядан эйфория мен стероидты психоздарға дейін ауытқиды. Жиі науқас шағымдары оның ауырлығына сәйкес келмейді.
- **Стероидты қант диабеті** науқастардың 10–20 % көрініс береді және жеңіл ағымда дамып, диетаотерапия көрінісінде компенсацияланады. Жиі таблетка түріндегі қант деңгейін төмендететін дәрілер тағайындалады.
- **Жыныс жүйесі.** Бүйрек үсті безі андрогендерінің көп синтезделуі әйелдерде гирсутизмнің дамуына әкеледі (еркек типтес шектен тыс түктену). Андрогендердің көп өндірілуі мен циклдік гонадолиберин бөлінуінің бұзылуы жиі аменореяның дамуына әкеледі.
-

- **Диагностикасы**

- **1.** Кортизол мен АКТГ-ның базальды деңгейін анықтау КС диагностикасында диагностикалық маңызы аз. Скринингті тест ретінде несеппен бірге бос кортизолдың тәуліктік экскрециясын анықтау қолданылады, бірақ бұл зерттеумен салыстырғанда сезімталдығы мен спецификалық жағынан кіші дексаметазонды сынақ басымдау.
- **2.** Науқаста КС симптомдары мен көріністері анықталғанда, ең алдымен **кіші дексаметазон сынағы** көмегімен кортизолдың эндогенді гиперпродукциясын жоққа шығару қажет. Хаттамаға сәйкес 1-ші күні таңғы сағат 8–9-да қан сарысуында кортизол анықталады. Сол күні сағат 24-те (түнде) науқас 1 мг дексаметазонды ішке қабылдайды. Келесі күні таңғы сағат 8–9-да науқаста қан сарысуында кортизол деңгейі анықталады. Қалыпты жағдайда және эндогенді гиперкортицизммен қосарласпайтын жағдайларда дексаметазонды тағайындағаннан кейін кортизол 2 есе төмендейді. КС-ның кез-келген түрінде кортизол өндірілуі адекватты тежелмейді.
- **3.** Егер кіші дексаметазон сынағында кортизол деңгейі қажетті деңгейде тежелмесе, КС-ның патогенетикалық варианттары арасында, яғни КА-ы мен бүйрек үсті безі кортикостеромасы арасында салыстырмалы диагностика жүргізіледі.
-

- Осы мақсатта **үлкен дексаметазон сынағы** жүргізіледі. Хаттама бойынша үлкен дексаметазон сынағы кіші дексаметазон сынағынан тек мөлшері бойынша ажыратылады: науқасқа 8 мг дексаметазон тағайындалады. КА кезінде дексаметазонды қабылдағаннан кейін кортизол деңгейі 50%-ға төмендейді; кортикостерома мен эктопирленген АКТГ-синдромы кезінде кортизол деңгейі өзгермейді.
- **4. КА кезінде топикалық даигностика** гипофиз аденомасын анықтау мақсатында МРТ орындалады. Сонымен қатар, бүйрек үсті безіне КТ мен МРТ жүргізу нәтижесінде КА болса екі жақты гиперплазия анықталады. Бұл әдістер кортикостероманы визуализациялау мақсатында да қолданылады (4.11 сурет). Эктопирленген АКТГ-синдромы кезінде ісікті визуализациялау қиындықтар тудырады. Әдетте, ол өкпеде және көкірек аралығында локализацияланады (сирек жағдайда АІЖ) және диагностикалау барысында метастаздар анықталады.
- **5. КС кезінде асқынуларды диагностикалау** мақсатында компрессиялы сынықтарды анықтау үшін омыртқа рентгенограммасы, электролитті бұзылыстар мен стероидты қант диабетін анықтау үшін қанның биохимиялық талдауы жүргізіледі.

• **Салыстырмалы диагностикасы**

- Клиникалық КС-на ұқсас аурулар мен патологиялық жағдайлармен салыстырмалы диагностика жүргізіледі. Жиі КС-ның гиподиагностикасы нәтижесінде науқастарға арнайы көмекті сырқаттың айқын көріністерінің дамуына қарамастан 3–5 жылдан кейін ғана көрсетіледі.
- Жиі бойдың ұзына бойы өсуімен, транзиторлы артериялық гипертензия, жолақтардың дамуымен ұштасатын жасөспірімдік семіздік. КС-нан оның айырмашылығы миопатияның және басқа да мүшелік, сүйектік өзгерістердің дамымауында. Дексаметазонды сынақты орындауға қажеттілік сирек жағдайда ғана туады.
- Алкогольді «псевдокушинг» созылмалы түрде алкогольді қабылдайтын науқастарда дамиды. Бұл кезде кейбір симптомдар КС кезінде дамитын симптомдармен өте ұқсас: іште, бетте май тінінің жиналуымен сипатталатын жоғарғы типті семіздік, бет терісінің қызыл түсті болуы, миопатия, әсіресе аяқ миопатиясы. Сонымен қатар, алкогольизм артериялық гипертензия секілді жүрек-қантамырлық патологиямен қосарласып өтеді.
- КС кезінде дамитын артериялық гипертензия, остеопороз, қант диабеті, гипокалиемия, генерализацияланған миопатия секілді симптомдар кіші дексаметазонды сынақтың орындалуын талап етеді.
- Кіші дексаметазонмен сынақ немесе несеппен кортизолдың тәуліктік экскрециясын анықтау бүйрек үсті безі инциденталомасымен сырқаттанған науқастарды зерттеу алгоритміне жатады (4.9 бөлімді қараңыз).

- **Емі**
- *Стероидогенез ингибиторлары* (хлодитан, аминоглютетимид) диагноз
- қойылғаннан кейін эндогенді гиперкортицизммен сырқаттанған науқастардың басым көпшілігіне тағайындалады. Гипофиз аймағына протонотерапия тағайындалатын науқастар міндетті түрде ұзақ уақыт бойы, тіп бір жылдан көп жоғарыда аталған дәрілерді қабылдайды.
- Гипофиздегі *кортиротропиноманы трансфеноидальды* алып тастау
- КА кезінде МРТ көмегімен аденома анық визуализацияланғанда орындалады. Операция орындалған науқастардың 90%-да ремиссия дамиды. Аденомэктомиядан кейін қолайлы болжам бірнеше айдан бір жылға дейін созылатын транзиторлы гипокортицизмнің дамуы болып табылады.
- *Протондық терапия* гипофиз аденомасы визуализацияланбаған
- жағдайда КА сырқаттанған науқастардың барлығына дерлік гипофиз аймағына жасалады. КА тұрақты ремиссия протонотерапияны жүргізгеннен соң бір жылдан кейін орнайды.
- *Адреналэктомия* бүйрек үсті безінің кортикостеромасын емдейтін
- басты әдіс болып табылады. Бірқатар жағдайларда КА-ның ауыр ағымынында науқасқа протонотерапия тағайындалған кезде, гиперкортицизм айқындылығын сәл төмендетуге мүмкіндік беретін бір жақты адреналэктомия орындалады. Екі жақты адреналэктомия соңғы онжылдықтарда КА емдеу мақсатында қолданылмайды. Бірақ, кейбір жағдайларда сырқаттың ауыр ағымында оны қолдануға тура келеді. Екі жақты адреналэктомиядан кейін КА кезінде гипофиз аденомасы айтарлықтай өседі (**Нельсон синдромы**).
- *Эктопирленген АКТГ-синдромы* кезінде емдеу әдісі ісіктік үрдістің
- локализациясы мен таралуына байланысты болады. Кейде кең таралған метастазға байланысты радикалды емдеуге мүмкіндік болмайды. Кейбір жеке жағдайларда симптоматикалық мақсатта екі жақты адреналэктомия орындалады.
- Гиперкортицизм кезінде *симптоматикалық терапияда* гипотензивті
- дәрілер, калий, кант деңгейін төмендететін дәрілер, остеопорозды емдеу үшін берілетін дәрілер тағайындалады.

- **Болжамы**

- Уақтылы ем жүргізілмеген кезде алғашқы 5 жылда өлім көрсеткіші 30–50%. Болжамы қатерсіз кортикостеромада, эктопирленген АКТГ-синдромында қолайлы, бірақ екінші бүйрек үсті безі қызметі науқастардың көпшілігінде қайта қалыптаспайды (80%). Егер ерте диагностикаланып, уақтылы ем жүргізілген жағдайда КА кезінде болжам қолайлы. Эуортицизм дамығаннан кейін науқастарда остеопороз секілді асқынуларды емдеу ұзақ уақытты талап етеді. Эктопирленген АКТГ-синдромы мен метастаз берген қатерлі кортикостерома кезінде болжам өте нашар болады. Қатерлі кортикостерома кезінде 5-жылдық өлім көрсеткіші 20–25%; ал науқастардың орташа өмір сүру ұзақтығы — 14 ай.

Пайдаланған әдебиеттер:

- **И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев**
- **Эндокринология**