

**ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**На правах рукописи**

**КОРИНТЕЛИ МАКА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНЫХ С ХРОМАФФИНОМой И ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ**

**Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских  
наук**

**14.00.03. - эндокринология**

**Научный руководитель – доктор медицинских наук,  
профессор Е. Р. Гиоргадзе**

**Тбилиси – 2006**

## Содержание

Введение.

Глава I. Обзор литературы.

Глава II. Методы исследований.

II. 1. Пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ).

II. 2. Определение содержания в крови кортикотропина и кортизола.

II. 3. Определение уровня 17 – ОКС в моче по реакции с фенилгидразином после ферментативного гидролиза (метод Silber, Porter, 1975 в модификации Н. А. Юдаева и М.А Креховой 1960).

II. 4. Определение содержания адреналина, норадреналина и дофамина в моче ( Е.Ш. Матеина, З.М. Киселёва, И.Э. Софиева 1965).

Глава III. Материалы исследований.

Глава IV. Функциональное состояние больных с хромаффиномой.

IV.1. Клиническая характеристика больных с хромаффиномой.

IV.2. ЭКГ у больных с хромаффиномой.

IV.3. Гормональная диагностика хромаффиномы.

IV.4. Углеводный обмен у больных с хромаффиномой.

IV.5. Общий анализ крови у больных с хромаффиномой.

IV.6. Биохимический анализ крови у больных с хромаффиномой.

IV.7. Липидный обмен у больных с хромаффиномой.

IV.8. Свертываемость крови у больных с хромаффиномой.

IV.9. Общий анализ мочи у больных с хромаффиномой.

Глава V. Функциональное состояние больных с гиперкортицизмом.

V. 1. Клиническая характеристика больных с гиперкортицизмом.

V.2. ЭКГ у больных с гиперкортицизмом.

V.3. Гормональная диагностика гиперкортицизма.

V.4. Липидный обмен у больных с гиперкортицизмом.

V.6. Углеводный обмен у больных с гиперкортицизмом.

Глава VI. Топическая диагностика.

Глава VII. Лечение заболеваний надпочечников.

Глава VIII. Рецидив хромаффиномы.

Глава IX. Случай паранеопластического синдрома Иценко – Кушинга.

Выводы.

Практические рекомендации.

Список литературы.

Приложение.

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Большинство эндокринных заболеваний (феохромочитома, болезнь и синдром Иценко – Кушинга, акромегалия, ожирение и др.) протекают с артериальной гипертензией (АГ) (Кушаковский М. С. ,1982; Ланг Г. Ф. ,1936; . Ратнер Н. А. ,1974; Ратнер Н. А. , Палеева Ф. М., Серебровская Ю. А. и др. ,1978; Huttinen J. K., Pietinen P., Pushka P. ,1985), которые имеют особенности патогенеза и клинического течения, отличающиеся от гипертонической болезни. ( Белоусов С. С., Гуляева В. В., Каюшева О. В.,1982; Кушаковский М. С. ,1982; Левина Л. И.,1985; Татонь Ян.,1981; Теппермен Д., Теппермен Х.,1989; Чачибая В.А.,Roberts J.M.,1981).

Длительное существование хотя бы легкой формы АГ вызывает существенные изменения сосудов сердца, мозга, почек. Осложнения, вызванные этими изменениями (церебральные, кардиоваскулярные), являются частой причиной инвалидности и смертности . Исходя из этого, ранняя и точная дифференциальная диагностика АГ требует всестороннего обследования больного с использованием современных методов диагностики, после чего возможна будет не только точная диагностика, но и расшифровка механизмов развития и выбора лечебной тактики заболевания.

Артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения артериального давления. 90-95% случаев АГ составляет гипертоническая болезнь (эссенциальная АГ), ф в остальных случаях диагностируют вторичные, симптоматические АГ – почечные – 3-4%, эндокринные – 0,1-0,3%, гемодинамические, неврологические, стрессовые, обусловленные приемом некоторых веществ, беременных.

Распространенность хромаффиномы 0.03%. От этого заболевания в США ежегодно умирает до 800 человек. Средний возраст больных 30-40 лет.

Несмотря на многообразие методов диагностики, в большинстве случаев все же трудно установить этиологию артериальной гипертензии. Литературные данные тоже утверждают, что эта проблема до конца не изучена (Авдеева Т. Ф. , Казеев К. Н., Демидов В.Н. и др. ,1992; Кузнецов Н. С., Лотов А. Н. , Кулезнева Ю. В. ,1996; Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. ,1981; Abrams HL, Siegelman SS, Adams PF, et al. ,1982; Ackerman R., Bachmann K.D. Behredt et al. ,1987) Часто эндокринное заболевание начинается или проявляется симптоматикой повреждения сердечно-сосудистой системы. (Славина Л. С.,1979; Lapidus L., Dengtsson C., Lindqist O. et al.,1985) В этом случае кардиологическая симптоматика маскирует эндокринную и больной ошибочно становится пациентом кардиологического профиля и, следовательно, лечение проводится без выявления этиологического фактора.

Не будет преувеличением сказать, что без учёта состояния сердечно – сосудистой системы нельзя правильно оценить характер течения, назначить рациональное лечение и определить прогноз любого заболевания, причём не только заболеваний внутренних органов. Особенно это относится к заболеваниям эндокринной системы. (Левина Л. И.,1985; Ратнер Н. А. , Палеева Ф. М., Серебровская Ю. А. и др.,1978.)

С учетом величины АД и характера течения болезни все АГ принято разделять на доброкачественные и злокачественные

Злокачественная гипертензия это состояние которое характеризуется стойким повышением цифр АД (диастолическое давление >130mmHg), повреждением глазного дна (кровоизлияние, эксудация в сетчатку и часто отек зрительного нерва) и быстрым развитием почечной недостаточности. Большинство больных со злокачественной АГ – лица со вторичным

злокачественно-гипертоническим синдромом, который часто развивается при эндокринной патологии (феохромоцитоме, синдроме Конна, ренинсекретирующей опухоли).

Основные факторы, определяющие способность организма поддерживать артериальное давление следующие:

1. Симптоматическая нервная система, в частности через катехоламины.
2. Локально продуцируемые простагландины.
3. Сосудорасширяющие вещества ( например, брадикардин ).
4. Потребление соли.
5. Экскреция натрия почками.
6. Система ренин – ангиотензин – альдостерон.

Каждый из этих факторов в отдельности и особенно их сочетанное воздействие приводит к изменениям артериол и тонуса сосудов.

Лечение гипертонии существенно увеличивает ожидаемую продолжительность жизни у лиц с повышенным артериальным давлением, и совершенствование этого лечения чрезвычайно важно. Поскольку нелечённая гипертония статистически значимо коррелирует с частотой инсультов, ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, поражением сетчатки глаз, почек и расслаивающейся аневризмой аорты, совершенно очевидна и необходимость лучшего понимания причин различных видов гипертензии . ( Теппермен Д., Теппермен Х.,1989; . James T. N.,1976).

Исходя из вышесказанного, изучение и расшифровка особенностей клиники, диагностики и лечения хромоффиномы и гиперкотицизма необходимо для постановки диагноза на раннем этапе развития заболевания, чтобы избежать органических осложнений, которые влияют на качество больного и продолжительность жизни.

## **Цель и задачи исследования**

*Целью* работы является разработка критериев своевременной диагностики и лечебной тактики хромаффиномы и гиперкортицизма.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

➤ Изучить у больных с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) и синдромом Иценко-Кушинга (СИК) содержание кортизола и адренокортикотропного гормона в сыворотке крови, а также суточную экскрецию с мочой 17- ОКС.

➤ Изучить у больных с хромаффиномой экскрецию катехоламинов (адреналина, норадреналина ) в суточной моче и 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза.

➤ Изучить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных БИК, СИК и хромаффиномой.

➤ Изучить возможности топической диагностики.

➤ Изучить ценность лабораторных методов исследования

## **Научная новизна исследования.**

Настоящая работа является единственным на сегодняшний день систематизированным исследованием по данному вопросу, основанным на наибольшем числе наблюдений хромаффиномы, болезни и синдрома Иценко-Кушинга и объёма обследованных больных в рамках одной клиники.

## **Практическая ценность работы.**

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования имеют значение для разработки оптимальных сроков и методологических подходов в обследований больных с подозрением на надпочечниковый генез артериальной гипертензии с целью раннего выявления заболевания.

После диагностики заболеваний необходимо выбрать оптимальный метод лечения целью которого является обратное развитие клинических

симптомов заболевания, нормализация уровня катехоламинов в суточной моче, кортизола и адренокортикотропного гормона в плазме крови с восстановлением их суточного ритма. В результате этого можно будет избежать такие осложнения как церебральные, кардиоваскулярные и т. д.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных, с подозрением на гиперкортицизм, обязательно включить в план обследования определение циркадного ритма кортизола и кортикотропина.

2. У больных с хромафиномой пароксизмального течения, для точной гормональной диагностики необходимо определение экскреции катехоламинов в 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза, а в случае постоянного и смешанного течения – определение экскреции катехоламинов в суточной моче.

3. У больных с артериальной гипертензией надпочечникового генеза на ЭКГ имеются признаки гипокалиемии (увеличенные U-зубцы в V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub>-отведениях), гипертрофия левого желудочка (высокие R-зубцы в V<sub>5</sub>.V<sub>6</sub>-отведениях), нарушения ритма в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии.

4. Для топической диагностики хромафиномы и СИК необходимо использование УЗИ и КТ надпочечников, а для БИК к этим обследованиям добавляется МР-томография гипофиза.

### **Апробация работы .**

Предварительное обсуждение диссертации состоялось на расширенном заседании в Научно – Исследовательском институте Клинической и Экспериментальной медицины Тбилисского

Государственного Медицинского Университета (акт №6, 26.06.2005г.) и на кафедре Внутренних болезней ТГМУ (акт № 10, 29.02.2006г.)

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных трудов, из них 3 в реферированных журналах. Материалы диссертации были также представлены на I съезде эндокринологов Грузии в 2004г. Представлено 2 постера - на 8-ом Европейском Конгрессе эндокринологов в Глазго-2006г. и на 10-ом Международном Конгрессе эндокринологов в Гонк-Конге-2006г.

### **Объём и структура диссертации**

Текст изложен на 93 страницах машинописи и включает следующие главы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, собственные исследования, выводы и список литературы. Собственный материал содержит 3 схемы и 23 таблицы. Список литературы включает 121 наименований.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Феохромоцитомой или хромаффиномой называется доброкачественная реже злокачественная опухоль хромаффинной (феохромной) ткани. Хромаффинная или феохромная ткань получила эти названия по свойству своих клеток окрашиваться солями хрома, а также по бурому цвету клеток окрашенных солями хрома (от греческого слова *phainos* - бурый). Она имеет общее происхождение с тканью симпатического отдела вегетативной нервной системы. Из этой ткани состоит мозговой слой надпочечников, который и является основным местом ее локализации в организме. Однако хромаффинная ткань имеет и вненадпочечниковую локализацию. Она встречается в параганглиях околопочечного, надпочечного, аортального и подчревного сплетения. Цепочка ткани располагается также кпереди от брюшной аорты. Кроме этого, отдельные хромаффинные клетки встречаются также в миокарде и коже. Отсюда очевидно, что опухоли хромаффинной ткани могут иметь любую локализацию.

Хромаффиннома была впервые описана в 1886 г. Ф. Френкелем (F.Frenkel.), когда на аутопсии 18-ти летней девушки, страдавшей гипертонией, была обнаружена опухоль мозгового слоя надпочечников.

Феохромоцитома относится к сравнительно редким заболеваниям. По статистике вскрытий на фоне общей патологии и причин смерти, опухоли хромаффинной ткани составляют 0.01-0.09% (5,33,68,78,79). Эти показатели входят в группу с эндокринной патологией, где на долю феохромоцитомы приходится 0.4-0.7%. Еще более возрастает частота (0.3-1%) обнаружения феохромоцитом среди больных, страдающих различными формами АГ. (82,90,100). По другим данным, на 1 млн. населения предполагается 20 больных.

Самой частой локализацией хромаффиномы являются надпочечники. Так, по данным А. Ansari (75), 98% всех феохромоцитом

наблюдаются в брюшной и, только 2% - в грудной полости. Среди абдоминальных феохромоцитом 90% приходится на надпочечники и, только 8% - на другие локализации (вдоль брюшной аорты и ее основных ветвей, параганглий почечного, надпочечного, аортального, подчревного сплетений и др.)

В литературе описываются случаи развития хромаффиномы в сердце. F. Geisler и соавт. (87) наблюдали больного с гипертоническими кризами 3-летней давности. По высокой экскреции с мочой адреналина и норадреналина была диагностирована хромаффинома, однако при обследовании локализацию опухоли установить не удалось. После смерти больного хромаффиномы а была обнаружена в правой атриовентрикулярной борозде и захватывала ствол и разветвления левой коронарной артерии.

В 10% случаев хромаффиномы бывают злокачественными, и тогда наиболее часто они локализуются вне надпочечников.

В 10% случаев хромаффиномы являются семейными заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования (75). Это позволяет высказать мнение, что при выявлении феохромоцитомы у одного из членов семьи необходимо тщательное медико-генетическое обследование всех родственников.

Ведущее звено патогенеза хромаффиномы – гиперпродукция катехоламинов. Адреналин и в меньшей степени норадреналин оказывают не одинаковое действие на сердечно-сосудистую систему. Адреналин стимулирует преимущественно  $\beta$  - адренорецепторы сердца, вызывая учащение ритма, увеличение сердечного выброса и минутного объема крови, т.е. положительным хроно- и инотропным эффектом.

Норадреналин воздействует на  $\alpha$  - адренорецепторы, вызывая спазм резистивных сосудов и увеличение общего периферического сопротивления. Это приводит к увеличению систолического и

диастолического АД. Адреналин также может повышать АД, но, как правило только систолическое. Существует мнение, что как адреналин, так и норадреналин расширяют коронарные сосуды и увеличивают коронарный кровоток.

По данным литературы, феохромоцитомы встречается одинаково часто у мужчин и у женщин любого возраста, но чаще у лиц 20-50 лет (5,111,112). Некоторые авторы указывают на преобладание мальчиков среди детей с опухолями хромаффинной ткани, особенно при наследственных формах заболевания (100,105). Среди почти 400 больных хромаффиномой, оперированных в институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов РАМН, дети в возрасте от 5-ти до 15-ти лет составили 10%, больные от 25-ти до 55-ти лет – 70%, старше 55-ти лет – 15%. Более 60% взрослых больных составили женщины.

Клинические наблюдения показывают, что у больных молодого возраста феохромоцитомы протекает с более выраженными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с больными более старших возрастных групп, что обусловлено возрастными особенностями воздействия катехоламинов. С увеличением возраста уменьшается положительное хронотропное и инотропное действие адреналина. Так, F.Wilkie и соавт. (120) показали, что введение адреналина двум группам мужчин в возрасте 20-25 и 60-65 лет сопровождается более высокой скоростью метаболического клиренса адреналина в группе 60-65 лет по сравнению с группой 20-25 лет. Поэтому у лиц пожилого возраста при феохромоцитоме наблюдается меньшее увеличение систолического АД и частоты сердечных сокращений.

Катехоламины активно влияют на метаболизм миокарда. Их избыток вызывает развитие миокардиодистрофии, вплоть до развития катехоламиновых некрозов. В экспериментальных работах показано, что адреналин в небольших дозах усиливает функционирование митохондрий,

что обеспечивает увеличение потребления миокардом кислорода. При введении больших доз адреналина происходит угнетение функций митохондрий и выраженное разобщение дыхания и фосфорилирования. Одновременно повышается концентрация цАМФ и усиливается гликогенолиз (56). Это ведет к снижению обеспечения миокарда кислородом и развитию миокардиодистрофии.

Некоторые авторы указывают на значение катехоламинов в развитии гипертрофической кардиомиопатии – заболевания, этиология и патогенез которого неизвестны и активно изучаются. Так, J. Goodwin (5,31,51) высказывал мнение, что поражение сердца развивающегося плода может быть обусловлено усиленным воздействием катехоламинов. D. Mosini и соавт. (5,27,34), так же указывают на возможность развития гипертрофической кардиомиопатии у больных с феохромоцитомой. Эти данные, несомненно, заслуживают внимания, однако этот вопрос еще требует дальнейшего изучения.

Адреналин обладает выраженным аритмогенным действием в связи с тем, что он вызывает потерю калия миокардиальной клеткой. М.Е. Райскиной и соавт. (56) показано, что введение собакам адреналина в дозе 20 мкг/кг, вызывает появление нарушений ритма сердца – множественной политопной экстрасистолии, пароксизмальной желудочковой тахикардии и даже фибрилляции желудочков. Поэтому естественно, что в клинической картине феохромоцитомы также одним из ведущих симптомов является нарушения ритма сердца (64).

При морфологических исследованиях миокарда умерших больных с феохромоцитомой, наряду с гипертрофией, обычно выявляются дистрофические изменения отдельных миокардиальных волокон или их групп, которые заключаются в исчезновении поперечной исчерченности, набуханий митохондрий, дегенерации миофибрилл (42,109). Характерными особенностями миокардиодистрофии при феохромоцитоме

являются очаговая фрагментация миокардиоцитов, появление полос “пересокращения”, перемежающихся с зонами разрывов миофибрилл и участками нормального миокарда (G. Toood., 1985).

При тяжелой катехоламиновой миокардиодистрофии возникают участки некроза миокардиальных волокон ( “катехоламиновые некрозы”) размером от мелких до крупноочаговых. На месте участков некроза развивается фиброз, который может иметь очаговый или диффузный характер (42,109). Дистрофические и склеротические изменения локализуются преимущественно в субэндокардиальных зонах левого и правого желудочков.

Р.М. Пархимович и соавт. (51) наблюдали у некоторых умерших больных утолщение эндокарда по типу фиброэластоза, преимущественно левых отделов сердца или только клапанов. Дегенеративные изменения и очаги некрозов выявляются также в проводящей системе сердца – синусовом и атриовентрикулярном узлах, пучке и ножках пучка Гиса, что по-видимому, и является причиной нарушения ритма и проводимости (93).

Такие морфологические изменения некоторые авторы трактуют как “катехоламиновый миокардит”, а крупноочаговый некроз – “некоронарогенный инфаркт миокарда” (34). С этим согласиться нельзя, и не случайно в современных классификациях миокардитов (В.А. Максимов., 1979., Н.Р. Палеев., 1981) такого миокардита нет. Совершенно очевидно, что эти изменения сердца следует расценивать как дистрофические (5,49,65). Что же касается инфаркта миокарда, то это заболевание всегда развивается в результате острой ишемии, возникающей вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому при феохромоцитоме речь должна идти о “катехоламиновых некрозах”, как об одном из вариантов некоронарогенных некрозов миокарда (42,55,84).

Что касается влияния феохромоцитомы на развитие атеросклероза, в частности коронарных артерий, то этот вопрос еще остается неясным. Так, одни авторы наблюдали лишь нерезко выраженный атеросклероз аорты и коронарных артерий и крайне редко – инфаркт миокарда (51,64,76). Другие, наоборот, отмечают частое развитие коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда (39,78). Так С. Cohen, и D.Dent приводят данные исследования коронарных артерий 10 больных с феохромоцитомой, умерших от различных причин: инфаркта миокарда (5 больных), левожелудочковой недостаточности (2 больных), кровоизлияния в мозг (2 больных), катехоламинового шока при злокачественной феохромоцитоме (1 больной). Из 10 больных у 6 был выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (15). Особенно выраженная окклюзия одной или двух коронарных артерий наблюдалось у 4 из 5 больных, умерших от инфаркта миокарда. У одного больного, умершего от инфаркта миокарда, поражения коронарных артерий не определилось. Следует думать, что в этом случае имел место обширный катехоламиновый некроз, являющийся причиной летального исхода. Эти авторы считают, что гиперкатехоламинемия стимулирует образование атером. При наличии атеросклероза внезапно возникающая  $\beta$  - адрено стимуляция, приводящая к резкому повышению потребности миокарда в кислороде, может вызвать инфаркт миокарда и внезапную смерть.

A. Villa (117) также считает, что катехоламиновый некроз может явиться причиной внезапной смерти. Очевидно, что течение феохромоцитомы может осложниться как катехоламиновым некрозом, так и инфарктом миокарда, особенно у больных пожилого возраста.

Что же касается сердечной недостаточности при феохромоцитоме, то причиной ее развития является миокардиодистрофия, которая возникает в результате как токсического действия катехоламинов на миокард, так и длительной гиперфункции сердца. Прогрессированию

сердечной недостаточности способствует развитие миодистрофического кардиосклероза. В развитии сердечной недостаточности существенную роль играет ухудшение диастолической релаксации миокарда вследствие внутриклеточного накопления кальция (47,69). Это подтверждается в экспериментальных работах V. Panagia и соавт. (106). Оказалось, что при введении крысам больших доз адреномиметиков (изопротеранола), происходит увеличение поглощения кальция как митохондриями, так и саркоплазматическим ретикуломом, причем поглощение кальция митохондриями было значительно больше даже через 24 часа после введения.

Симптомокомплекс эндогенного гиперкортицизма, известный под названием болезни или синдрома Иценко-Кушинга, представляет собой нейроэндокринное заболевание, в развитии которого принимает участие ряд структур нервной системы и эндокринные железы (102).

Термин “эндогенный гиперкортицизм” объединяет различные по этиологии и патогенезу заболевания, клиническая картина которых обусловлена гиперпродукцией кортизола: болезнь, синдром, паранеопластический синдром Иценко-Кушинга.

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) развивается в результате повышения продукции кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе или адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и гиперпродукции кортизола.

Анализ наблюдений и данных литературы позволяет связать возникновение заболевания с предшествующей беременностью, родами, абортами в 16.2-52% случаев, перенесенными инфекционными заболеваниями в 2.6-25% , черепно-мозговой травмой в 5-15% , психоэмоциональным перенапряжением в 5.6-10.5% случаев. У 22-58% больных причину заболевания установить не удается (Л.С. Соскин, 1969., М.П. Павловский, 1970., Е.А. Васюкова. М.А. Баранов. 1972., И.Б.

Комиссаренко. 1977., А. Arseni, 1970, 1974., К. Shuzime с соавт. 1977 и др. ). По данным В.Т. Баранова и З.Х. Зариновой (5,21), БИК встречается у женщин в 4 раза чаще, чем у мужчин.

Опухоли коркового вещества надпочечников являются причиной развития синдрома Иценко-Кушинга (СИК) примерно у 25-30% взрослых больных и 60-70% у детей (29,32,63).

Заслуживает внимание паранеопластический синдром Иценко-Кушинга, наблюдаемый у больных с опухолями вненадпочечниковой локализации. Его происхождение объясняют способностью некоторых злокачественных опухолей секретировать кортикотропноподобную субстанцию. Паранеопластический синдром Иценко-Кушинга у 60% больных ассоциируется с бронхокарциномой, у 13% - с опухолями вилочковой железы, у 10% - с опухолями поджелудочной железы и очень редко наблюдается при акроциноиде, раке щитовидной железы, яичников, молочной железы, феохромоцитоме (З.Е.Янушкевичус с соавт.1961.,А.П.Калинин,М.Н. Балаболкина 1965.,Е.Н.Марова с соавт. 1971., П.П. Герасименко с соавт. 1974., С.А. Бутрова1980., G.Keuch с соавт.1977.,М Sugewara с соавт.1977 ., W. Simger с соавт.1978., А.Мс Elduff с соавт.1979) (124).

Поражение миокарда и артериальная гипертензия являются основными проявлениями болезни и синдрома Иценко-Кушинга. Среди умерших больных, лечившихся по поводу этих заболеваний, в 85% случаев причиной смерти явились заболевания сердечно-сосудистой системы (108).

При БИК и СИК развивается миокардиодистрофия из за воздействия на миокард избытка кортикостероидов. Дистрофия миокарда при эктопическом АКТГ синдроме возникает вследствие не только воздействия избытка кортикостероидов, но и раковой интоксикации, поэтому протекает с более выраженной клинической картиной.

При избытке глюкокортикоидов возникают выраженные электролитные нарушения, в частности, гипокалиемия и гипернатриемия, что влечет за собой снижение калия и накопление натрия в миокардиальной клетке.

Еще Г. Селье (62) в экспериментальных работах показал, что у животных после введения глюкокортикоидов и солей натрия, появляются участки некроза в миокарде. Такое поражение миокарда Г. Селье назвал электролитно-стероидной кардиопатией. А.Л. Мясников (1962) так же указывал, что одно из причин множественных мелких некрозов миокарда некоронарного генеза, могут быть нарушение гормонального баланса (гиперкортицизм, гиперкатехоламинемия и др.).

Кортикостероиды способствуют также связыванию ионов кальция, увеличивают внутриклеточное накопление кальция и усиливают действие катехоламинов (61), секреция которых, в частности адреналина, при БИК повышена. Катехоламины, в свою очередь, способствуют накоплению кальция в миокардиальной клетке и могут вызвать развитие тяжелой контрактурной миокардиодистрофии вплоть до образования катехоламиновых некрозов.

Все эти электролитные нарушения являются причиной развития миокардиодистрофии и вследствие этого – сердечной недостаточности. Происходит снижение не только сократительной функции миокарда, но и ухудшается его диастолическое расслабление. Это обусловлено снижением мощности натрий-калиевого насоса за счет накопления натрия и снижения калия в миокардиальной клетке, что в свою очередь, влечет за собой уменьшение скорости удаления из клетки кальция (П.К. Кырге 1976). Накопление кальция приводит к снижению диастолической релаксации миокарда. Это также способствует снижению сократительной функции сердца по механизму Франка-Стерлинга.

В патогенезе миокардиодистрофии при гиперкортицизме имеют значения нарушения белкового обмена, возникающие вследствие способности глюкокортикоидов стимулировать процессы катаболизма и угнетать процессы метаболизма. Это ведет к нарушению обновления структур миокардиальной клетки и более быстрому их изнашиванию (47). О нарушении белкового обмена свидетельствуют показатели белкового состава крови – диспротеинемия (увеличение глобулинов и снижение альбуминов), уменьшение коэффициента АГ.

Для БИК и СИК характерна также артериальная гипертензия, которая вызывает гипертрофию миокарда и способствует развитию дистрофии. Генез этой АГ ещё не ясен. По видимому здесь имеют значение многие факторы. Прежде всего у этих больных повышается прессорный ответ резистивных сосудов на вазоконстриктивные вещества (110). Показано, что у них имеются также отклонения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, в частности, повышается субстрат ренина (110) и увеличивается активность ренина в крови (В.Н. Славнов и др, 1980). Доказательством этого является нормализация АД после приема каптоприла или саралазина, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Некоторые авторы выявили повышение секреции адреналина. По видимому, имеет значение и снижение активности депрессорной системы – калликреина и простагландинов (110).

С.В. Котовым (37) было доказано, что на начальных стадиях заболевания повышение АД связано с активацией симпатико-адреналовой системы. Это вызывает увеличение минутного объёма крови (МОК) и снижение периферического сопротивления, последнее однако, снижается неадекватно возросшему МОК. По мере прогрессирования заболевания, влияние симпатико-адреналовой системы в патогенезе АГ уступает влиянию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с увеличением

периферического сопротивления и развитием гипертрофии сопротивления.

Кроме того, миокард при БИК и СИК может поражаться вследствие развития атеросклероза коронарных артерий. Однако, вопрос о том, способствует ли гиперпродукция глюкокортикоидов развитию атеросклероза, нельзя считать решённым. Так, существует точка зрения, что кортизол препятствует отложению атерогенных липидов в стенках сосудов. Поэтому, при гиперкортицизме атеросклероз коронарных артерий наблюдается редко (В.Б. Зайратьянц 1968., 64).

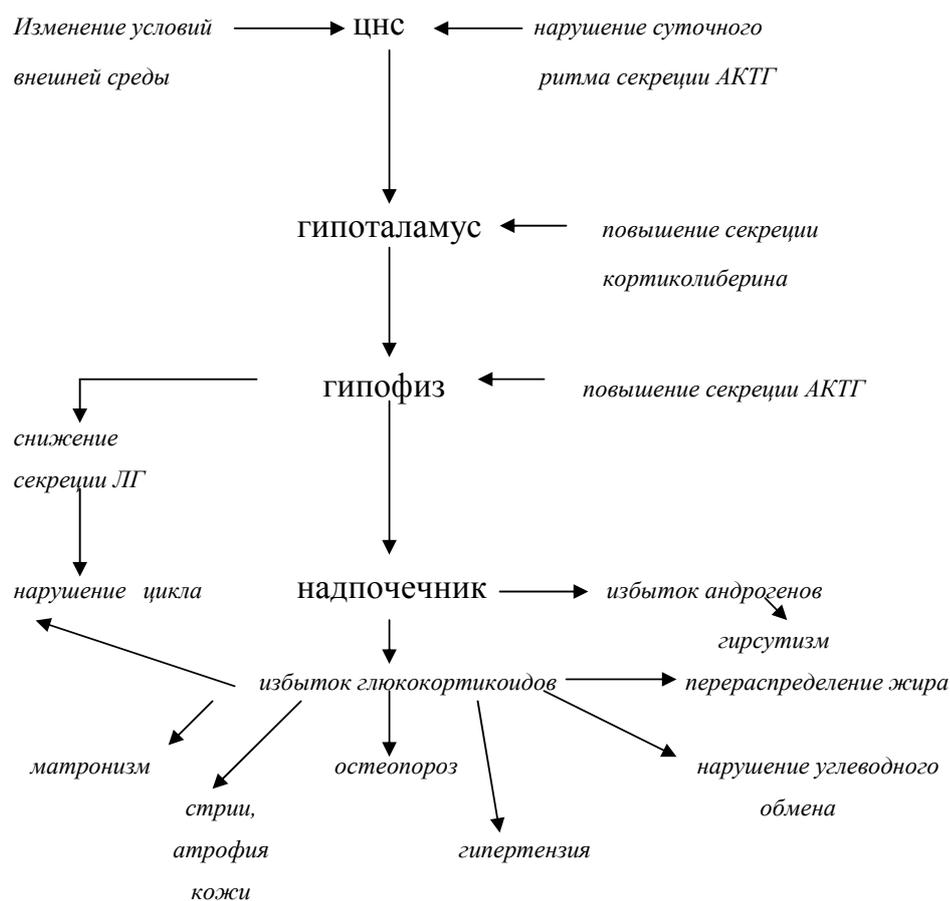
Одновременно имеются указания на то, что у лиц, длительно принимавших глюкокортикоиды с лечебной целью, атеросклероз коронарных артерий обнаруживается значительно чаще. Так, В. Bulkley & W. Roberts (1975) среди 36 больных, лечившихся стероидными гормонами в течении 12 месяцев, при коронарной ангиографии выявили в 25% случаев стенозирование крупных коронарных артерий более чем на 50% их просвета, в то время, как у больных, не лечившихся стероидами, таких изменений выявлено не было.

У больных с БИК и СИК нарушается липидный обмен, что проявляется в повышении уровня холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов и свободных жирных кислот вследствие усиления липолиза (У.А. Алтыбаев 1970., 39,60). Усугубляет нарушения липидного обмена присоединение сахарного диабета, который встречается у 21-32% больных с СИК (60,113). Даже после успешного лечения (оперативного и лучевой терапии) инсулинзависимый диабет у многих больных сохраняется (108).

Таким образом, частота и тяжесть развития атеросклероза коронарных артерий у больных с БИК и СИК зависят от выраженности основных факторов риска ИБС, которые, как правило имеют место при этих заболеваниях. К таким факторам риска относятся выраженная

стабильная артериальная гипертензия ( АГ )(39), атерогенная гиперлипидемия, (M. Friedman at al. 1972), нарушение углеводного обмена и секреции инсулина (65).

Схема №1. Схема патогенеза болезни Иценко-Кушинга



Исходя из вышесказанного, нет единного мнения о патогенезе развития функциональных и органических нарушений сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях.

## ГЛАВА II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### II. 1. 1. Проба на толерантность к глюкозе (ПТГ)

-  
Содержание сахара в капиллярной крови, взятой из пальца. Определялось на глюкометре Accutrend. ПТГ проводилось с нагрузкой глюкозой per os по таблице Дюбуа, с определением содержания глюкозы натощак и через 30-60-90-120 минут после нагрузки (43). ПТГ считается нормальной при содержании глюкозы в крови натощак < 99 mg/dl; через час - <160 mg/dl; через 2 часа – <118 mg/l. Критериями ПТГ диабетического типа были уровни глюкозы в крови натощак >120 mg/dl; через 1 час - >220 mg/dl; через 2 часа - >200 mg/dl. Все остальные результаты ПТГ, превышающие критерии нормальной пробы в одной из точек через 30 – 120 минут после нагрузки глюкозой, расценивали как пограничные в отношении сахарного диабета. (5,6).

### II. 1. 2. Определение содержания в крови кортизола и кортикотропина

Определение содержания в крови кортикотропина и кортизола проводили радиоиммунологическими методами, основанными на способности специфических белков связывать меченые гормоны (72,92). Этот метод включает : образование специфического, прочного, но обратимого комплекса между белком и меченым соединением; вытеснение его из комплекса тождественным ему не меченым соединением; разделение свободной и связанной форм этого соединения; выявление зависимости между количеством не меченого соединения и количеством связанной радиоактивности. Абсолютное содержание гормона определяют по калибровочной кривой, построенной по радиоактивности стандартных разведений гормона.

П. 1. 3. Определение уровня 17 – ОКС в моче по реакции с фенилгидразином после ферментативного гидролиза (метод Silber, Porter, 1975 в модификации Н.А. Юдаева и М.А Креховой 1960).

Принцип метода основан на определении количественного содержания окрашенных веществ, образующихся в результате реакции между фенилгидразином и 17.21 – диокси – ацетоновой группировкой молекулы стероида в кислой среде. Глюкурониды 17.21 – диокси – 20 – кетостероидов освобождаются из связанного состояния путём ферментативного гидролиза  $\beta$  - глюкуронидазой.

Метод включает следующие этапы:

- а) Измерение суточного количества мочи, сбор и хранение материала.
- б) Экстракция кортикостероидов из мочи.
- в) Очистка экстрактов.
- г) Измерение интенсивности окраски на спектрофотометре при длине волн 410нм.

П. 1. 4. Определение содержания адреналина, норадреналина и ванильминдальной кислоты в моче ( Е.Ш. Матеина, З.М. Киселёва, И.Э. Софиева 1965).

Принцип метода: катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин ) выделяют из мочи путём колоночной хроматографии на окиси алюминия. Катехоламины элюируют 0.25 моль/л раствором уксусной кислоты. Дифференцируют катехоламины путём их окисления феррициенидом калия в среде с различными значениями рН и флюорометрией с использованием наборов светофильтров.

#### II. 1. 5. Ультразвуковое обследование надпочечников.

Ультразвуковое обследование надпочечников проводили на “GENERAL ELECTRIC-RTX-400)” с частотой 7,5 мГц.

#### II. 1. 6. Компьютерная томография надпочечников.

Компьютерную томографию надпочечников проводили в Научно-Исследовательском Институте лучевой и интервенционной диагностики

### **ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

С 1988г. В отделении эндокринных нарушений 4-ой клинической больницы г. Тбилиси обследовано 97 больных с артериальной гипертензией (АГ) с подозрением на надпочечниковый генез заболевания. Возраст больных варьировал от 19 до 68 лет. Длительность заболевания была от 6 месяцев до 14 лет. Женщин было - 59 ; мужчин – 38.

Заболевания надпочечников не было диагностировано ни в одном случае при длительности течения АГ до одного года. До 3-лет диагноз хромоффиномы был поставлен в 3-х случаях, до 5-ти лет – в 9-ти случаях, и более 5-ти лет – в 16 –ти случаях. Диагноз БИК при длительности течения АГ до 5-ти лет был поставлен в 6-ти случаях, с длительностью более 5-ти лет – в 14-ти случаях. Диагноз СИК при длительности течения АГ до 3-х лет был поставлен в 6-х случаях, при длительности течения АГ до 5-ти лет был поставлен в 4-х случаях, более 5-ти лет – в 5-х случаях. При длительности течения АГ более 5-ти лет диагноз эктопического АКТГ синдрома был поставлен в 2-х случаях. Рецидив хромоффиномы также был поставлен в 2 случаях. (таб.№1).

Таб. №1. Распределение больных по длительности течения артериальной гипертензии

	До 1 года	До 3-х лет	До 5-ти лет	5 и более лет
<b>Хромаффинома</b> n=28	—	3	9	16
<b>Болезнь Иценко-Кушинга</b> n=20	—	—	6	14
<b>Синдром Иценко-Кушинга</b> n=15	—	6	4	5
<b>Эктопический АКТГ-синдром</b> n=2	—	—	—	2
<b>АГ другой этиологии</b> n=30	2	6	13	9
<b>Рецидив хромаффиномы</b> n=2	—	—	—	2

n= количество больных

Диагноз надпочечниковой патологии не был поставлен ни в одном случае в группе до 18-ти лет. В возрасте от 18-ти до 25-ти лет диагноз БИК был поставлен в 4 случаях, диагноз СИК- в 3-х случаях. В возрасте от 26 до 35 лет диагноз феохромоцитомы был поставлен в 4-х случаях, диагноз БИК - в 11-х случаях, диагноз СИК- в 6-х случаях, эктопического АКТГ – синдрома – в 1 случае. В возрасте с 36 до 45 лет диагноз феохромоцитомы был поставлен в 10-ти случаях, диагноз БИК - в 5-х случаях, диагноз СИК- в 3-х случаях, эктопического АКТГ – синдрома – в 1 случае, в группе больных в возрасте 46-ти и более лет диагноз феохромоцитомы был поставлен в 14-ти случаях, диагноз СИК- в 3-х случаях. Диагноз рецидива феохромоцитомы был поставлен в 2-х случаях в возрасте 44 и 56 лет. У остальных 30 больных артериальная гипертензия была вызвана другой этиологией (таб.№2).

Таб.№2. Распределение больных по возрасту

заболевание возраст	Хромаф финома n=28	Рецидив хро маффиномы n=2	БИК n=20	СИК n=15	Эктопический АКТГ-синдром n=2	АГ другой этиологии n=30
До 18 лет	—	—	—	—	—	2
С 18 до 25 лет	—	—	4	3	—	3
С 26 до 35 лет	4	—	11	6	1	3
С 36 до 45 лет	10	1	5	3	1	7
46 и больше	14	1	—	3	—	15

n= количество больных

## ГЛАВА IV. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОМАФФИНОМОЙ

### IV.1. Клиническая характеристика больных с хромаффиномой

Диагноз феохромоцитомы или хромаффиномы был поставлен в 28 случаях. Из них женщин было – 18; мужчин-10. Длительность болезни была от 2 до 15 лет. Все больные жаловались на повышение цифр АД (240-300/ 140-160 mmHg). Здесь необходимо отметить, что гиперпродукция катехоламинов вызывает не только АД, но и ряд сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, повреждающих сердце, которые приводят к относительной коронарной недостаточности, гипоксии миокарда, инфарктоподобным изменениям и являются причиной таких тяжёлых осложнений, как инфаркт миокарда, отёк лёгких, инсульт.

Клинические проявления хромаффиномы характеризовались большой вариабельностью и различными вариантами течения.

Таб. № 3. Распределение больных по формам течения хромаффиномы

хромаффинома	Течение болезни		
	Кризовое	Смешанное	Постоянное
Количество больных n=28	16	10	2

Comment [q1]:

Как видно из таблицы, больных с кризовым течением было 16, со смешанным течением – 10, с постоянным течением – 2.

Таб. № 4. Длительность болезни с различными вариантами течения хромаффиномы.

	До 1 года	До 3 лет	До 5 лет	5 и более лет
Кризовое течение n=16	—	2	4	10
Смешанное течение n=10	—	1	4	5
Постоянное течение n=2	—	—	1	1

n – количество больных

Среди больных с кризовым течением в 2-х случаях диагноз феохромоцитомы был поставлен при длительности течения болезни до 3-х лет. В 4-х случаях – до 5-ти лет. В 10 случаях – более 5-ти лет.

Среди 10-ти больных со смешанным течением в 1 случае диагноз болезни был поставлен при длительности течения до 3-х лет, 4-х случаях – до 5-ти лет, в 5-ти случаях – более 5-ти лет.

При постоянном течении диагноз болезни был поставлен в 1 случае при длительности течения до 5-ти лет и также в 1 случае - более 5-ти лет.

Все больные с кризовым течением жаловались на приступообразный подъём АД. Приступы возникали внезапно. На ранних стадиях развития болезни (до 5-ти лет), кризы возникали редко, интервалы между кризами составляли иногда 2-3 месяца. В промежутках между кризами больные каких либо специфических жалоб не предъявляли.

В 8 случаях гипертонические кризы сопровождалось физическим перенапряжением, стрессовыми ситуациями, приёмом обильной пищи, изменением положения тела. У 5-ти пациентов кризы выявлялись 1-2 раза в месяц, в 3-х случаях – 1 раз в неделю, у 2-х пациентов в 2-3 месяца 1 раз, а у 6-ти пациентов кризы возникали каждый день один или несколько раз

без каких либо провоцирующих факторов. Нужно отметить, что по мере увеличения длительности заболевания отмечалось учащение и более тяжёлое течение кризов.

АД повышалось быстро, как систолическое, так и диастолическое, иногда за несколько секунд и достигало критических цифр (260-300/140-160mmHg), причём уровень повышения АД не всегда коррелировал с увеличением концентрации катехоламинов в крови.

У больных с пароксизмальной формой феохромоцитомы кризы протекали более тяжело и бурно с преобладанием психоневрологических и вегетативных расстройств. Больные бледнели, покрывались холодным потом, появлялась дрожь во всём теле, чувство страха, головная боль, головокружение, пульсация в висках, двоение в глазах, ухудшение зрения, судороги. Часть этих симптомов сохранялась в межприступный период.

У 10-ти больных из 16-ти на первый план выступали жалобы на боли в области сердца, одышку, ощущение сердцебиения. Частота сердечных сокращений достигала 120 – 160 ударов в минуту, у 2-х больных отмечалась брадикардия.

У 2-х больных отмечались симптомы желудочно-кишечного синдрома – тошнота, рвота, боль в надчревной области, слюноотделение, запоры. Боли по нашему мнению были вызваны спазмом кровеносных сосудов гладкой мускулатуры и ишемией тканей органов.

В момент приступа у 6-ти больных повышалась температура тела до 38 – 39 градусов, что было связано с усилением обмена веществ под влиянием избыточной продукции катехоламинов и нарушением теплоотдачи на фоне спазма сосудов кожи.

Продолжительность криза колебалась от нескольких минут до нескольких часов. Обычно криз заканчивался внезапно и примерно однотипно. Период разрешения характеризовался симптомами, связанными с прекращением спазма сосудов и снижением АД. При

прекращении приступа наблюдалось выделение большого количества светлой мочи (спастическая моча). Кожа больных розовела, становилась тёплой, самочувствие улучшалось, но некоторое время (примерно 2-3 часа) сохранялась слабость, ломота в теле, боли в мышцах, потливость. АД возвращалась к норме. В межприступном периоде у 6-ти больных жалоб не было, а банальные клиничко-лабораторные данные не выявили патологию (кроме компьютерной томографии).

Таб.№ 5. Частота основных симптомов при артериальных гипертензивных кризах .

<b>Синдромы</b>	<b>Симптомы</b>	<b>Частота симптомов n/%</b>
<i><b>Сердечно-сосудистый</b></i>	Сердцебиение	12/42,0
	Боли в области сердца	26/91,0
	Акроцианоз	1/2,0
	Носовое кровотечение	1/2,0
<i><b>Психологический</b></i>	Головная боль	28/100,0
	Головокружение	16/56,0
	Нарушение зрения	2/5,0
	Парестезии	15/51,0
	Судороги	2/5,0
<i><b>Вегетативный</b></i>	Похолодание	22/80,0
	Повышенная потливость	13/48,0
	Побледнение кожных покровов	11/37,0
	Дрожание	16/56,0
	Раздражительность	4/100
	Чувство жара	6/20,0
<i><b>Метаболический</b></i>	Общая слабость	28/100,0
	Похудание	1/2,0
	Лихорадка	6/20,0
	Жажда	4/4,0
	Полиурия	5/18,0

n= количество больных

Вышеописанные артериальные гипертензивные кризы у 6-ти больных с пароксизмальной формой феохромоцитомы являлись единственными клиническими симптомами. С течением времени при длительности заболевания более 5-ти лет на фоне повторяющихся приступов и постоянной насыщенности организма катехоламинами у 10-ти больных (с длительностью заболевания более 5-ти лет) постоянно наблюдались нарушения в сердечно-сосудистой, нервной системах, нарушения обмена веществ, нарушения ритма, изменения на ЭКГ, снижение зрения, памяти, работоспособности, неврастения, кахексия.

В 10-ти случаях заболевание имело смешанное течение. К этих больных АД постоянно повышеное на фоне которого возникали гипертонические кризы. При этом АД ещё более возрастало, достигало в ряде случаев критического уровня (до 300/140 мм.рт.ст.). Течение кризов существенно не отличалось от кризового, пароксизмального течения. Но, необходимо отметить, что у 10-ти больных смешанной формы интенсивность кризов была несколько слабее, и на первый план выступали симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Подобные различия можно объяснить тем, что при смешанной форме кризы возникают на фоне ряда патологических признаков, обусловленных постоянно повышенным АД в межприступный период, и легче воспринимаются субъективно. В то же время криз, возникающий на фоне относительного здоровья и нормального давления при пароксизмальной форме феохромоцитомы, переносится тяжелее. Преобладание расстройств сердечно-сосудистой системы при смешанной форме можно в определённой степени связать с истощением её резервных возможностей в результате длительной артериальной гипертензии.

8 пациентов из 10-ти со смешанным вариантом течения болезни жаловались на тяжесть или боли в области сердца с иррадиацией в левую руку и плечо, одышку, сердцебиение.

Аускультативно выслушивались приглушения сердечных тонов, систолический шум над верхушкой, который носил функциональный характер, акцент 2-го тона над аортой, перкуторно – расширение границ сердца.

В 2-х случаях заболевание носило постоянный характер. При этом АД у больных было постоянно высоким (240/120 mmHg), кризы вообще не отмечались и по своей клинической картине заболевание было сходно с гипертонической болезнью. Эти больные были в возрастной группе более 46 лет. У одного пациента длительность болезни была до 5-ти лет, у другого – более 5-ти лет. Эти больные лечились у кардиологов по поводу гипертонической болезни гипотензивными препаратами, но лечение не имело результата.

Т.к. на сегодняшний день не существует четких рекомендаций ведения больных с артериальной гипертензией, эти больные попадают к эндокринологам спустя длительное время после начала заболевания, когда уже, к сожалению, имеются необратимые органические осложнения, которые, в свою очередь, влияют на продолжительность и качество жизни больного. Т.о. ранняя диагностика надпочечниковой гипертензии имеет большое диагностическое значение для правильного и своевременного лечения больного.

#### **IV.2. ЭКГ-признаки при хромаффиноме.**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ при хромаффиноме представляет собой компенсаторную реакцию на длительное увеличение напряжения стенок левого желудочка. В то же

время ГЛЖ – это первый этап в развитии застойной сердечной недостаточности, нарушений ритма и ишемической болезни сердца (ИБС).

На начальных стадиях развития болезни гипертрофия не отражалась на ЭКГ. Однако по мере увеличения массы левого желудочка, при длительном течении заболевания электрическая активность левого желудочка всё более преобладала над электрической активностью правого желудочка и суммарный результирующий вектор QRS всё больше отклоняется влево и назад в сторону левого желудочка.

У 2 больных с постоянной формой, у 7 больных со смешанным течением (из них у 5 больных с длительностью болезни более 5 лет и у 2 больных с длительностью до 5 лет), а также у 8 больных с кризовым течением (из них у одного больного с длительностью болезни до 3 лет, у 3 больных с длительностью до 5 лет, и у 4 больных – более 5 лет) на ЭКГ выявились признаки гипертрофии левого желудочка в связи с постоянной перегрузкой левого желудочка: высокие R-зубцы в левых грудных отведениях ( $V_5, V_6$ ) и среди больных со смешанным течением в момент криза нарушения ритма выявились у всех 10 больных. В виде предсердной и желудочковой экстрасистолий – у 6 больных, у 4 больных – в виде пароксизмальной синусовой тахикардии (130 – 150 уд. в мин.). Однако, при длительном мониторинге нарушения ритма выявились в межприступном периоде. А у больных с постоянной формой гипертензии предсердная и желудочковая экстрасистолия выявлялась постоянно. Среди больных с пароксизмальной формой гипертензии нарушения ритма в межприступном периоде выявились у 4 больных с длительностью болезни более 5 лет, а у 2 больных со смешанным течением с длительностью болезни более 5 лет. Нарушение проводимости в виде внутрижелудочковой блокады выявились у 2 больных с пароксизмальной формой.

Т.о., при длительном течении заболевания ( более 5 лет ) на ЭКГ имелись признаки поражения миокарда (гипертрофия левого желудочка) и ритма сердечных (предсердная и желудочковая экстрасистолия) сокращений, что также говорит о запоздалой диагностике заболевания.

#### **IV.3 . Гормональная диагностика хромаффиномы**

Диагностика хромаффиномы складывается из анализа клинической картины заболевания и выполнения ряда лабораторных и инструментальных исследований. Основным лабораторным признаком опухоли хромаффинной ткани является повышение содержания катехоламинов, их предшественников и метаболитов в крови и моче (85).

В моче катехоламинов содержится значительно больше, чем в плазме. Только 5% образующихся в организме катехоламинов выделяется с мочой в свободной форме, но именно определение этих гормонов является более достоверным в суточной моче, так как они отражают суммарную секреторную активность опухоли в течении определённого промежутка времени. Уровень катехоламинов в крови подвержен значительным колебаниям и является менее объективным критерием диагностики.

В своей работе мы изучали экскрецию адреналина (А), норадреналина (НА) и ванильминдальной кислоты (ВМК) за сутки и в течении 3-х часов после спонтанного гипертензивного криза.

Исследование суточной экскреции катехоламинов и ВМК при подозрении на новообразование в хромаффинной ткани является в настоящее время наиболее распространённым методом гормональной диагностики этого заболевания. Нами он использован у 38-и больных с подозрением на феохромоцитому

Таб. № 6. Содержание катехоламинов и ВМК у практически здоровых лиц

	Адреналин нмоль/сут	Норадреналин нмоль/сут	ВМК мкмоль/сут
Норма набора	11-76	47-237	3-26
Здоровые лица n=10	52,9±1,36	166 ± 10,1	11,9±1,0

n= количество здоровых лиц

Как видно из таблицы нормальное содержание катехоламинов в суточной моче: адреналина – 52,9± 1,36 нмоль/сут; норадреналина – 166 ± 10,1 нмоль/сут; ВМК – 11,9±1,0 мкмоль/сут.

У 12-ти больных с пароксизмальным течением в межприступном периоде экскреция катехоламинов и ВМК оказались в норме. У остальных 4-х больных на верхней границе нормы или чуть выше нормы. (Таб.№ 7. )

Таб.№ 7. Содержание катехоламинов и ВМК у больных с хромаффиномой с пароксизмальным течением.

	Адреналин нмоль/сут	Норадреналин нмоль/сут	ВМК мкмоль/сут
Хромаффинома n=4	68,9±3,26	226,3± 6,1	21,9±3,4
Здоровые лица n=10	52,9±1,36	166,0± 10,1	11,9±1,0

В случае постоянного и смешанного течения, суточная экскреция катехоламинов и ВМК была постоянно повышена во всех случаях, т.е. у всех 10 больных со смешанным течением и у 2-х больных с постоянным течением. (Таб.№ 8.).

Таб.№ 8. Содержание катехоламинов и ВМК у больных с хромаффиномой со смешанным и постоянным течением

	Адреналин нмоль/сут	Норадреналин нмоль/сут	ВМК мкмоль/сут
Хромаффинома n=12	162,9±1,26	356,0 ± 8,1	41,9±1,3
Здоровые лица n=10	52,9±1,36	166,0± 10,1	11,9±1,0

Т.о. показатели суточной экскреции катехоламинов и ВМК в случае пароксизмального течения имели нормальные показатели в 12-ти случаях, тогда как у больных со смешанным и постоянным течением экскреция катехоламинов и ВМК была постоянно повышена во всех случаях. Отсюда видно, что определение суточной экскреции катехоламинов и ВМК в случае пароксизмального течения имеет низкое диагностическое значение.

Ценным диагностическим тестом явилось исследование содержания катехоламинов в 3-х часовой порции мочи, собранной после спонтанного криза. Диагностическая значимость данного теста особенно возрастает у больных с незначительно увеличенным или нормальным содержанием катехоламинов в суточной моче в межприступный период.

Среди больных с кризовым течением заболевания, исследование 3-х часовой экскреции катехоламинов и ВМК после спонтанного криза произведено во всех 16-ти случаях. У всех 16-ти пациентов с кризовым течением эти показатели после спонтанного криза были повышенными.

У остальных 10-ти больных с подозрением на феохромоцитому содержание катехоламинов и ВМК в 3-х часовой порции мочи после спонтанного криза практически не отличались от нормальных показателей.

Таб.№9 . Экскреция катехоламинов и ВМК при  
хромаффинном и другой патологии.

	Адреналин (11-76) нмоль/сут		Норадреналин (47-236) нмоль/сут		ВМК (3-26) мкмоль/сут	
	M± m	p	M± m	p	M± m	p
Хромаффинома n=28	148,1±4,5 t=20,2	<0,001	388,1±11 t=9,9	<0,001	84,25±2,0 t=32,3	<0,001
АГ др. этиологии n=30	67,8±3,5 t=3,9	<0,001	199,8±11 t=1,6	>0,10	19,3 ±1,8 t=3,59	<0,001
Здоровые лица n=10	52,9±1,36		166,0 ±		11,9±1,0	

Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Как видно из таблицы, экскреция катехоламинов и ВМК при хромаффинном было повышено во всех случаях по сравнению со здоровыми лицами, что является статистически достоверным ( $P < 0,001$ ). При артериальной гипертензии другой этиологии концентрация адреналина и ВМК было повышено по сравнению со здоровыми лицами, что явилось статистически достоверным ( $P < 0,001$ ), а концентрация норадреналина, также была повышена по сравнению со здоровыми лицами, но было статистически не достоверным ( $P > 0,10$ ).

Таким образом, исследование гормональной активности хромаффинном по 3-х часовой экскреции катехоламинов и ВМК после спонтанного гипертензивного криза является диагностически наиболее информативным, по сравнению с их суточными показателями.

Определённую роль в диагностике опухолей хромаффинной ткани отводится функциональным тестам (провокационные и блокирующие). Фармакологические тесты, сущность которых сводится к стимуляции или блокаде опухолевой секреции с помощью тех или иных препаратов, применяются обычно при сомнительных клинических и лабораторных проявлениях хромаффинномы. Все остальные пробы (пальпаторная,

холодовая) не получили распространения в результате их неспецифичности и наличия значительного просчёта ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

При кризовом течении АГ, необходимо провести провокационный тест с гистамином в межприступном периоде с обязательным определением КА и ВМК в 3-х часовой порции мочи и контроль за показателями АД. В данном случае гистаминовую пробу проводили у 30 больных с подозрением на хромаффиному. Проба оказалась положительной у 16 больных с кризовым течением, у 2 больных был получен ложноотрицательный результат, но данные КА и ВМК подтверждают диагноз хромаффиномы.

Для исключения или выявления хромаффиномы у лиц с повышенными цифрами АД необходимо провести блокирующий тест с режитином с последующим обязательным исследованием КА и ВМК в 3-х часовой порции мочи. Мы пробу проводили у 20 больных. Проба была положительная у 8 больных со смешанным течением и у 2 больных с постоянным течением.

Но результаты функциональных проб можно интерпретировать при наличии соответствующих клинико-гормональных данных, свидетельствующих в пользу опухоли. Их можно широко применять с целью предварительного отбора больных, подлежащих специальному обследованию при наличии у них различных форм АГ и невозможности проведения исследования катехоламинов.

К вспомогательным методам исследования относятся общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, проба на толерантность к глюкозе.

#### **IV.4. Углеводный обмен у больных с хромаффиномой**

Влияние катехоламинов на углеводный обмен стало известно ещё более 80-ти лет назад. Гипергликемия считалась одним из кардинальных

признаков, характерных для катехоламинового криза. Адреналин, и в меньшей степени норадреналин вызывают образование циклического монофосфата, который является активатором механизма гликогенолиза в печени и мышцах. Известно также, что катехоламины угнетают секрецию инсулина, а адреналин дополнительно к этому тормозит его гипогликемический эффект (41,469).

Симптоматический сахарный диабет в нашем случае наблюдался у 7-и больных с хромаффинной. Гипергликемия колебалась от 6.27 до 19.3 ммоль /л. Из них 2 пациента находились на инсулинотерапии, 3 пациента – на разных гипогликемических препаратах, а остальные 2 пациента придерживались диетотерапии.

9-ти пациентам провели пробу на толерантность к глюкозе. У 2-х пациентов выявилась нарушенная проба на толерантность к глюкозе – пограничная форма. У остальных 7-и больных нарушения углеводного обмена не обнаружено.

Таб.№10. Углеводный обмен у больных с хромаффинной.

	Явный СД	НПТГ	Нормальный углеводный обмен
n=28	7	2	19

n=количество больных.

У этих 2-х больных с НПТГ гипергликемия до 7 моль/л отмечалась в момент гипертензивного криза. В межприступном периоде гипергликемия не отмечалась.

Симптоматический СД обусловлен в основном функциональным истощением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы вследствие постоянного раздражения их гипергликемией.

#### **IV.5. Общий анализ крови у больных с хромаффинной**

В общем анализе крови каких-либо специфических отклонений от нормы не наблюдается. У 6-ти пациентов отмечается ускорение РОЭ до 30-45 мм/ч; понижение гемоглобина - 70-100 гр/л (N - 120 - 14- гр/л); эритроцитов-2.8 до  $3.9 \times 10^{12}$  (N -  $4.0 - 9.0 \times 10^{12}$ ). Это были 2 пациента с постоянной формой болезни, 3 пациента со смешанным течением и 1 пациент с кризовым течением (длительность болезни была более 5-ти лет).

#### **IV.6. Биохимический анализ крови у больных с хромаффиномой**

В биохимическом анализе были получены следующие данные: у одного пациента с кризовым течением с длительностью болезни до 2-х лет и у 2-х со смешанным течением с длительностью болезни более 5-ти лет отмечались повышение содержания билирубина (прямого и непрямого), а также аланинаминотрансферазы (ALT).

Таб. №11. Показатели биохимического анализа у больных с хромаффиномой

		Нормальные показатели	Во время заболевания
Bil:	Прямой	<1.1mm dl	1.1-1.5
	Непрямой	<0.25 mm dl	0.3-0.4
UREA		2.5-8.2 mm l	5.2-8.
AST		0.06-0.14 mkkat l	0.10-0.13
ALT		0.06-0.14 mkkat l	0.14-0.16

#### **IV.7. Липидный обмен у больных с хромаффиномой**

У 10-ти пациентов в возрасте более 40 лет с длительностью заболевания более 5-ти лет отмечались нарушения в липидном обмене в виде гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Это были 2 больных с постоянным течением, 7 больных со смешанным течением и 1 больной с кризовым течением с длительностью болезни до 2-х лет (46,72).

Таб №12. Показатели липидного обмена у больных с хромаффиномой

	Нормальные показатели	Во время заболевания
Холестерин	<200 mg/dl	221-45 mg/dl
Триглицериды	<200 mg/dl	241-23 mg/dl

*В электролитном обмене отклонений от нормы не обнаружено.*

Таб. №13. Показатели электролитного обмена у больных с хромаффиномой

	Нормальные показатели	Во время заболевания
Ca <sup>2+</sup> (общий)	2,27– 2,275 mmol/l	2,11±0,15
Na <sup>+</sup>	130 – 156 mml/c	141,3 ±10,5
K <sup>+</sup>	3,5 – 5,1 mml/c	4,2±1,5

#### IV.8. Свертываемость крови у больных с хромаффиномой

У 24-х больных с феохромоцитомой в коагулограмме отмечались ускорения коагуляционной и замедление фибринолитической активности.

Таб. №14. Показатели свёртываемости крови у больных с хромаффиномой

	Нормальные показатели	Во время заболевания
Время свёртывания крови по Ли и Уайту	4' – 9'	4'45'' – 7'35''
Тромботест (степень)	III - IV	III - IV
Ретракция кровяного сгустка		Ускорено
Гематокрит		28 – 30 %

Время рекальцификации плазмы	90 – 160 %	120 – 149 %
Протромбиновый индекс	80 – 100 %	97 – 110 %
Степень ретракции кровяного сгустка	35 – 39 %	29 – 42 %
Время образования фибринового сгустка	7' – 15'	10'25" – 15'20"
Концентрация фибриногена	200 – 400 %	175 – 250
Фибриноген		(+++)
Фибринолитическая активность крови	11 – 16 %	10 – 12 %

#### **IV.9.Общий анализ мочи у больных с хромаффиномой**

В общем анализе мочи отмечался лейкоцитоз в 12-ти случаях. Это были 4 пациента с кризовым течением, 2 пациента с постоянным течением и 6 пациентов со смешанным течением. Белок отмечался в 4-х случаях, глюкозурия в 9-ти кетонурия в 4-х случаях.

Таб №15. Биохимические показатели мочи у больных с хромаффиномой

	количество больных	во время заболевания
удельный вес		1019 – 1030
реакция		кислая
белок	n = 4	0. 066% - 0. 1%
глюкоза	n = 9	1+ - 3+
кетоны	n= 4	++
лейкоциты	n =12	15 – 20 в пл./зр.
эритроциты		2 – 3 в пл./зр.

n=количество больных.

В конце необходимо отметить, что вспомогательные методы исследования не специфичны для диагностики хромаффиномы. Они показывают, имеются или нет осложнения болезни.

Из 28 больных с хромаффиномой в постоперационном периоде в нашу клинику обратились на контроль 15 больных. Это были больные в возрасте 35 лет и выше при длительности течения заболевания более 5 лет и один больной в возрасте 33 лет при длительности заболевания до 5 лет. Из них с кризовым течением были 8 больных, со смешанным течением 6 больных и с постоянным течением один больной.

Первые 6 месяцев после хирургического лечения больные не предъявляли никаких жалоб, артериальное давление было в пределах нормы. С течением времени артериальное давление стало повышаться у 4 больных со смешанным течением и у одного больного с постоянным течением. Среди больных с кризовым течением у 5 больных АД стало повышаться медленно, с течением времени и нужно отметить, что кризы у них не отмечались, и АД было у них постоянно повышенным (до 150-180/100-120 mmHg). Повышение цифр АД можно объяснить в данном случае с развитием возрастных изменений сердечно-сосудистой системы.

Т.о. при своевременной диагностике хромаффиномы можно избежать такие осложнения, как нарушения углеводного (явный и скрытый сахарный диабет) и липидного (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обменов, ускорение коагуляционной и замедление фибринолитической активности, нарушения ритма сердечных сокращений, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и т.д., что понижает качество жизни больного.

## ГЛАВА V. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ

### V.1. Клиническая характеристика больных с гиперкортицизмом.

Термин "эндогенный гиперкортицизм" объединяет различные по этиологии и патогенезу заболевания, клиническая картина которых обусловлена гиперпродукцией кортизола: болезнь, синдром и паранеопластический синдром Иценко-Кушинга (36,96,97)

Диагноз болезни Иценко-Кушинга (БИК) был поставлен в 20 случаях, синдрома Иценко-Кушинга (СИК) – в 15 случаях, эктопического АКТГ – синдрома в 2 случаях. Из них женщин было – 23, мужчин – 14, длительность болезни была от 1,5 года до 16 лет. Возраст больных был от 22 лет до 54 лет.

При БИК клиническая картина заболевания разворачивалась медленно в отличие от СИК, когда симптомы заболевания быстро нарастали.

Симптоматика гиперкортицизма довольно типична и разнообразна. Отмечались нарушения со стороны почти всех органов и систем, что объясняется характером и действием глюкокортикоидов.

Наблюдая за всеми 37 больными можно сказать, что наиболее ранний и частый признак ожирения диспластического характера (100%), нарушение половой функции (78.2%), трофики общего покрова (75%). Достаточно рано появились повышенная утомляемость и мышечная слабость (97.1%), головная боль (85.4%), снижение работоспособности (78%). Клиническая картина в последующем осложнилась остеопорозом (100%), артериальной гипертензией (89.1%), гирсутизмом у женщин (81.5%), нарушением углеводного обмена (59.1%), психоневрологическими расстройствами (45.4%).

Таб.№16. Частота основных симптомов при гиперкортицизме.

<b>Симптомы</b>	<b>Частота симптомов n/%</b>
Ожирение диспластического типа	37/100,0
Нарушение половой функции	28 /78,2
Нарушение трофики	27/75,0
Повышенная утомляемость и слабость	35/97,1
Головная боль	31/85,4
Снижение работоспособности	28/78,0
Остеопороз	37 /100,0
Артериальная гипертензия	33 /90,0
Гирсутизм у женщин	30 /81,5
Нарушение углеводного обмена	21/ 59,1
Психоневрологические расстройства	16/45,4

n= количество больных

Мы наблюдали ожирение у всех больных с гиперкортицизмом. Но увеличение массы тела и неравномерное отложение жира явились первыми признаками заболевания у 15 больных с гиперкортицизмом. У остальных 22 больных ожирение развивалось на фоне других симптомов заболевания (артериальная гипертензия (АГ), нарушение половой функции, углеводного обмена).

В одном случае эктопического АКТГ – синдрома мы наблюдали истощение, что было характерно для терминальной фазы заболевания.

У 13 женщин первыми симптомами заболевания явились нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи, бесплодия и лечились по поводу этого в других клиниках, у 2 больных нарушение углеводного обмена, и лишь в последующем присоединились другие типичные симптомы гиперкортицизма.

Ожирение при гиперкортицизме носит диспластический характер. У больных на шее, лице, верхней половине туловища отмечались избыточные

жировые отложения, на конечностях – атрофия мышц, в результате чего конечности резко истончённые. Но механизм перераспределения подкожной жировой клетчатки неясен.

Ожирение при гиперкортицизме связано с избытком кортикотропина и глюкокортикоидов, которые тормозят жиромобилизирующее действие соматотропного гормона. Кроме этого значение имеет активирование стероидными гормонами ряда ферментов, обеспечивающих синтез жирных кислот и триглицеридов. Интенсивное превращение углеводов в жиры под влиянием глюкокортикоидов за счёт стимуляции пентозного цикла, является одним из факторов развития ожирения при гиперкортицизме (36).

Характерно было изменение кожного покрова. У всех пациентов с БИК кожа была сухой, истончённой, шелушилась. Цвет кожи был синюшно – мраморный, особенно в местах трения кожи (в области шеи, локтей, живота). Считается, что избыточное отложение меланина в коже является повышенной секреции АКТГ и  $\beta$  - липотропина. В 5 случаях БИК гиперпигментация кожи была не резко выражена. В 1 случае БИК после тотальной адреналэктомии гиперпигментация кожи была резко выражена в результате развития синдрома Нельсона. Гиперпигментация, по видимому, связана с тем, что при БИК аденома гипофиза не является абсолютно автономной и секреция АКТГ у этих больных угнетается избытком кортизола, секретиремого надпочечниками (4).

В случае СИК гиперпигментация кожи практически не наблюдалась.

У всех больных гиперкортицизмом мы наблюдали “луннообразное” лицо, цвет лица был багрово – синюшным.

Одним из характерных симптомов при гиперкортицизме было существование своеобразных полос – стрий на коже живота, плеч, молочных желёз, внутренней поверхности бёдер. Стрии были различной окраски (от синюшной до багрово - красной). Появление стрий связано с нарушением белкового обмена (катаболизм белков), снижением

эластических свойств кожи в результате подавления функции фибропластов, в результате чего кожа истончена. Цвет стрий обусловлен сосудами, расположенными под собственно кожей. При этом заболевании наблюдается полицитемия, что также оказывает влияние на цвет стрий.

Мы наблюдали изменения кожи у всех больных с гиперкортицизмом. Они варьировали по степени выраженности и локализации. В тех случаях, когда кожные симптомы отсутствуют, диагноз БИК или СИК вызывает сомнение (36).

Наряду с ожирением и изменением кожи, синдром артериальной гипертензии относится к числу наиболее часто встречающихся при болезни и синдроме Иценко – Кушинга. Но именно поражение сердечно – сосудистой системы является наиболее существенным в клинической картине заболевания, поскольку это повреждение определяет тяжесть течения заболевания и его прогноз.

По данным В.Б. Зайратьянца (1968), основной причиной смерти больных с БИК и СИК является сердечная недостаточность, возникающая вследствие дистрофии миокарда и составляющая 66.6% всех случаев смерти.

В нашем случае синдром АГ наблюдался у 30 больных с гиперкортицизмом. У остальных 7 больных артериальное давление было в пределах нормы (110-120/70-80 мм.рт.ст.). АД характеризовалась пропорциональным повышением как систолического, так и диастолического давления. У больных с длительностью болезни более 5 лет цифры АД доходили до 220 – 240/120-140 mmHg, а у больных с длительностью менее 5 лет – до 160 – 180/ 100 – 120mmHg. АД было постоянно повышенным, гипертензивные кризы не отмечались и приём гипотензивных препаратов был неэффективен.

Одной из причин гипертензии была задержка натрия ( $\text{Na}^+$ ), вызванное избытком кортизола (55). Наряду с кортизолом,

сользадерживающими свойствами обладают 11 – дезоксикортизол (вещество S), кортикостерон и дезоксикортистерон, секреция которых также повышена под влиянием АКТГ (в случае БИК). На периферические сосуды кортикостероиды оказывают синергическое с катехоламинами влияние. Повышая уровень натрия в организме и содержания воды в стенках артериол. Уменьшается их просвет, а также потеря калия мышечными клетками вызывает изменение сосудистой реактивности и повышает сосудистый тонус.

В нашем наблюдении у 2 больных с БИК и у 1 больного с СИК и у обоих больных с эктопическим АКТГ – синдромом с длительностью болезни более 5 лет, существенны были изменения со стороны почек – отмечалась почечнокаменная болезнь. У этих больных наблюдалась никтурия, и в общем анализе мочи – снижение относительной плотности, цилиндрурия, альбуминурия, азотемия, гематурия. При ультразвуковом исследовании почек обнаружались конкременты. Причиной возникновения почечнокаменной болезни является деминерализация костной ткани и повышенное выделение почками минеральных соединений: избытка фосфатов, кальция, что приводит к образованию фосфатных и оксалатных камней.

У всех 20 женщин с гиперкортицизмом отмечался гирсутизм – избыточное оволосение: рост усов, бороды, оволосение на груди и лобке по мужскому типу. В нашем случае при БИК оволосение было незначительное, а в случае СИК – резко выражено. При БИК образование андрогенов умеренно повышено гиперплазированной корой надпочечников, тогда как при СИК – при опухолях коры надпочечников образование андрогенов резко увеличено (4). В свою очередь избыток андрогенов и кортизола приводит угнетению гонадотропной функции гипофиза, что сопровождается нарушением половой функции.

Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи, а затем сменяясь стойкой аменореей у 13 пациентов с гиперкортицизмом явилась первым признаком заболевания. Одновременно появились гирсутизм и гипертрихоз. Эти больные в течении нескольких лет лечились у гинекологов по поводу дисменореи. С течением времени присоединились другие симптомы болезни при совокупности которых был поставлен диагноз гиперкортицизма. У остальных 6 пациентов нарушение менструального цикла выявились по мере течения заболевания.

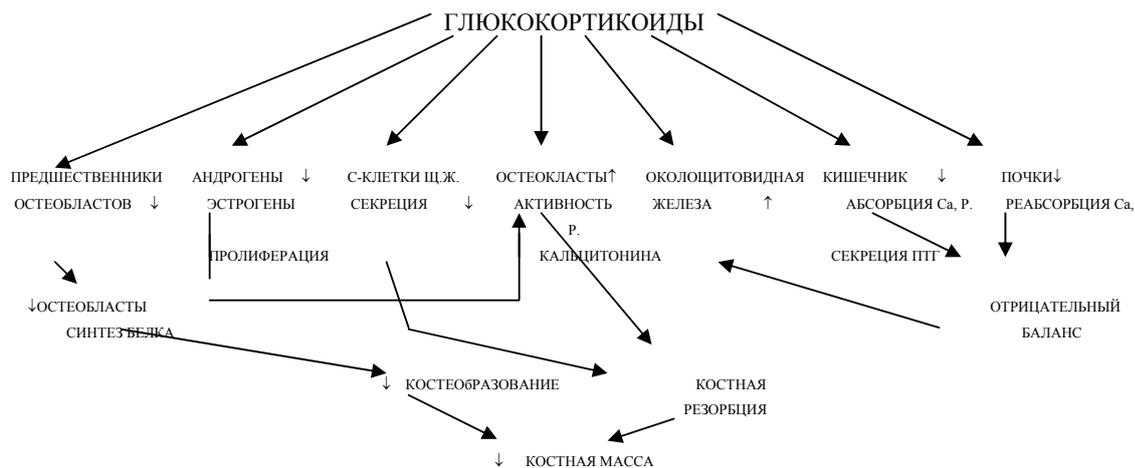
В основе нарушений половой функции при БИК по данным В.Ф. Шахновской (1965,1970,1977); D. Thieblot с соавторами (1979); M. White с соавторами (1979); S. Zglizynsky с соавторами (1980), лежат нарушения регуляторных механизмов центральной нервной системы, в частности промежуточного мозга. У обследованных больных авторы выявили резкое уменьшение секреции гонадотропных гормонов и эстрогенов. По мнению некоторых исследователей, патогенез описанных расстройств связан с усилением секреции андрогенов. Однако, при БИК продукция андрогенов сравнительно невелика, чтобы вызвать столь значительные сдвиги (A. Smals с соавт. 1977).

Одним из постоянных признаков заболевания был системный остеопороз позвонков, рёбер, черепа, тазовых костей. Остеопороз наблюдался у всех 19 больных с гиперкортицизмом. Наиболее демонстративно проявлялся остеопороз грудного и поясничного отделов позвоночного столба. Рентгенологически определялись повышенная проницаемость костной ткани, сужение межпозвоночных щелей, уменьшение числа и плотности костных перекладин, снижение высоты тел позвонков и деформация их в виде двояковыгнутых линз.

Клиническим проявлением остеопороза у больных была боль различной интенсивности в поясничной области в результате ущемления и отёка нервных корешков. Болевой синдром в позвоночнике наблюдался у

73% пациентов, причём выраженность его зависела от тяжести заболевания и не была связана с полом и возрастом. По данным визуальной оценки рентгенограмм грудного отдела позвоночника, рентгенологические признаки ОП были выявлены у 90% пациентов.

Патогенез стероидного ОП сложен и многокомпонентен. Гиперкортизолиемия оказывает прямое подавляющее действие на остеобразование и выработку коллагена, что подтверждается снижением уровня остеокальцина в крови. Уровень остеокальцина у всех больных был на нижней границе нормы или ниже нижней границы нормы. Определённый вклад в подавлении костеобразования вносит снижение продукции тестостерона в яичках. Другой механизм – гиперпродукция кортизола повышает скорость резорбции костной ткани. Глюкокортикоиды снижают реабсорбцию кальция в кишечнике, воздействуя на слизистую кишечника, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу; гиперкортизолиемия способствует снижению тубулярной реабсорбции кальция и гиперкальциурии. При гиперкортицизме наблюдается снижение секреции кальцитонина, эстрадиола у женщин и эстрогена у мужчин, которые являются ингибиторами резорбции костной ткани. Таким образом отрицательный кальциевый баланс, приводящий к гиперсекреции паратгормона, недостаток продукции кальцитонина, эстрадиола и эстрогена ведут к повышенной резорбции костной ткани. Также имеются экспериментальные данные о прямом стимулирующем действии кортикостероидов на костнорезорбирующие клетки – остеобласты. (26)



При гиперкортицизме вследствие избытка глюкокортикоидов нарушается обмен углеводов. Глюкокортикоиды угнетают утилизацию глюкозы на периферии и повышают глюконеогенез в результате чего развивается гипергликемия. В нашем случае стероидный сахарный диабет выявился у 5 больных с гиперкортицизмом, у 8 больных выявилась нарушенная толерантность к глюкозе. Для компенсации гипергликемии была назначена соответствующая диета и пероральные сахаропонижающие препараты (диабетон, глюкофаж, амарил и т.д.). В основе нарушения углеводного обмена лежат изменения равновесия между активностью инсулина и избыточной секрецией кортизола. Базальный и стимулированный уровни иммунореактивного инсулина плазмы крови больных гиперкортицизмом значительно повышены, однако на определённом уровне, по видимому, исчерпываются функциональные возможности  $\beta$ -клеток и гиперинсулинемия не в состоянии нивелировать гипергликемию, обусловленную гиперкортизолемией.

Одной из постоянных жалоб у больных была мышечная слабость. Данный симптом встречался у 24 больных, который развивался вследствие гипокалиемии. Больные жаловались на повышенную утомляемость, мышечную слабость. Это явление сочеталось с истончением

верхних и нижних конечностей и снижением мышечной силы в них вследствие выраженной атрофии и уменьшение массы поперечнополосатых мышц.

### *V.2. ЭКГ – признаки при гиперкортицизме*

При ЭКГ – исследовании у всех больных со стойким высоким АД определялись признаки гипертрофии левого желудочка. Это больные с гиперкортицизмом при длительности заболевания более 5 лет и старших возрастных групп (больше 40 лет).

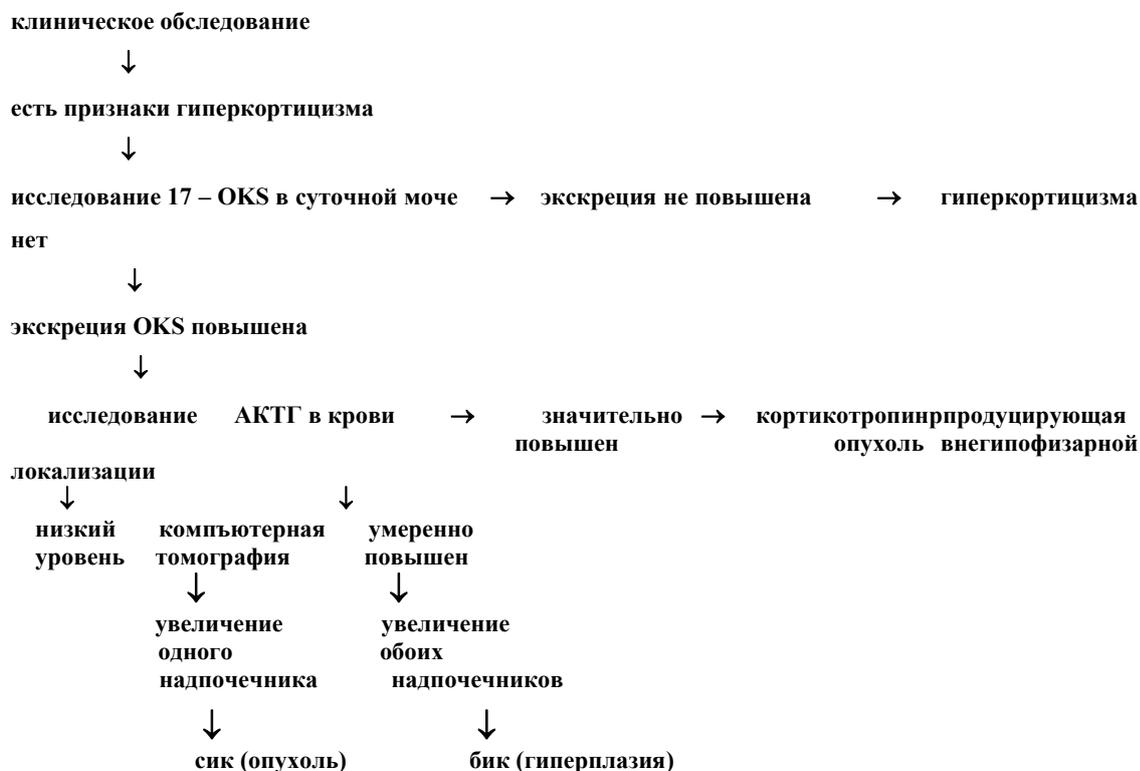
На ЭКГ определялись изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии ST – сегмента, сглаженные и отрицательные T – зубцы. У 12 больных с гиперкортицизмом на ЭКГ выявились признаки гипокалиемии – увеличение зубца U преимущественно в грудных отведениях ( $V_2, V_4$ ).

Нарушения ритма в виде желудочковой экстрасистолии отметились у 2 больных с эктопическим АКПГ-синдромом, 3-х больных с БИК в возрасте более 36 лет. У 6 больных с СИК и 5 больных с БИК более 26 лет выявилась синусовая тахикардия с частотой 100-120 уд/мин.

Т.о. благодаря способности глюкокортикоидов повышать функцию проводимости, у больных с гиперкортицизмом редко отметились нарушения ритма и проводимости. У этих больных чаще выявилась укорочение интервала P-Q – синусовая тахикардия. Поэтому, появление нарушений ритма и проводимости позволяет предположить развитие ИБС.

### VI.3. Гормональная диагностика гиперкортицизма

#### Алгоритм диагностики гиперкортицизма



В диагностике гиперкортицизма можно выделить следующие этапы:

- а) выявление симптомов подозрительных или характерных для гиперкортицизма и отбор больных для исследования;
- б) подтверждение диагноза;
- в) идентификация нозологической формы гиперкортицизма (24,25,80,103).

Доступным и информативным методом гормональной диагностики гиперкортицизма является исследование суточного выделения с мочой суммарных 17 – ОКС. Нами этот метод применялся у 20 больных с подозрением на гиперкортицизм.

Таб.№ 17. Содержание 17 – ОКС в суточной моче у больных с гиперкортицизмом.

	нормальные значения мкмоль/сут	результаты
17-ОКС	8-21	28-32

Нормальное содержание 17 – ОКС в суточной моче у здоровых лиц 8 – 21 мкмоль/сут.

У 14 больных с подозрением на гиперкортицизм при повторных исследованиях экскреция 17 – ОКС оказалась повышенной независимо от вида гиперкортицизма.

Следует отметить, что базальное определение 17 – ОКС в моче длительное время использовалась для диагностики гиперкортицизма. Однако их использование с этой целью ограничивается рядом обстоятельств. При таких состояниях, как ожирение и тиреотоксикоз, экскреция этих соединений увеличивается, а при гипотиреозе – уменьшается, что не соответствует истинному состоянию гипер- или гипокортицизма. Кроме того, некоторые вещества, такие как барбитураты, фенилгидантоин, ускоряют обмен кортизола в печени и изменяют скорость образования и уровень кортизола в плазме. Поэтому показатели содержания 17 – ОКС в моче больше не используются.

Ценным методом диагностики является определение базального уровня и суточного ритма секреции кортизола и кортикотропина (20,116).

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 идёт более медленно достигая к 22 – 24 ч. Минимального уровня. В 18 – 20 ч. концентрация кортикостероидов примерно в 2 – 2.5 раза ниже, чем утром. У здоровых лиц в 8 – 9ч. Утра

концентрация кортизола в плазме крови в среднем равно 300 нмоль/л., а вечером в 21 – 23ч. – 120 нмоль/л. с колебанием от 55 - 221 нмоль/л.

Таб.№18. Содержание кортизола в плазме крови у больных с гиперкортицизмом.

	кортизол			
	8-9ч. (N-255-414 нмоль/л)		21-23ч. (N- 55-221 нмоль/л)	
	M± m	p	M± m	p
Болезнь Иценко-Кушинга n=20	496,0± 18,1 t=9,49	<0,001	248,2± 5,7 t=25,19	<0,001
Синдром Иценко-Кушинга n=15	349,0 ± 34,2 t=1,72	>0,08	314,2± 33,7 t=6,42	<0,001
Эктопический АКТГ-синдром n=2	649,2 ± 1,7 t=8,7	<0,001	549,7 ± 4,2 t=98,2	<0,001
Здоровые лица n=15	286,6± 12,6		97,4± 1,8	

Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Как видно из таблицы, у всех больных с гиперкортицизмом содержание кортизола было достоверно повышено ( $P < 0,001$ ), а также был нарушен циркадный ритм секреции кортизола ( за исключением СИК в утренние часы, когда концентрация кортизола была повышена, но оказалась статистически недостоверным ( $P > 0,08$ )).

В нашей клинике суточный ритм секреции кортизола в крови изучался у всех 37 нелеченных больных с гиперкортицизмом. У 9 больных с БИК отмечена монотонность секреции гормонов, у 5 больного извращение суточного ритма с преобладанием секреции в вечерние часы, и у 6 больного при сохранении правильности ритма содержание гормонов в крови было повышено во все сроки исследования. А у больных с СИК и эктопическим АКТГ – синдромом наблюдалась монотонность секреции

гормонов. У больных с БИК и эктопическим АКТГ – синдромом секреция кортизола в 9 ч. утра достоверно выше, чем у больных с СИК.

Наиболее информативным дифференциально-диагностическим критерием является определение содержания кортикотропина.

Содержание кортикотропина в крови у здоровых лиц имеет выраженную суточную периодичность, аналогичную суточному ритму секреции кортизола. Уровень кортикотропина утром в среднем в 2 – 3 раза выше, чем вечером (104).

Таб.№ 19. Содержание кортикотропина в плазме крови у больных с гиперкортицизмом.

	кортикотропин			
	8-9ч. (N-10-80нг/л)		21-23ч. ( N-10-80нг/л)	
	M ±m	p	M± m	p
Болезнь Иценко-Кушинга n=20	120,8 ± 3,37 t=10,54	<0,001	124,3 ± 3,7 t=10,84	<0,001
Синдром Иценко-Кушинга n=15	11,8± 1,5 t=9,6	<0,001	14,6 ± 1,8 t=2,2	<0,001
Эктопический АКТГ-синдр n=2	248,0 ± 10,59 t=16,26	<0,001	260,5 ± 10,78 t=22,1	<0,001
Здоровые лица n=15	59,5 ± 4,7		19,8± 1,49	

Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Как видно из таблицы, в случае БИК суточный ритм секреции гормона нарушен, выработка кортикотропина в вечерние часы не снижается также, как и концентрация кортизола. В случае СИК концентрация кортикотропина была на нижней границе или ниже нижней границы нормы. А в случае эктопического АКТГ – синдрома – достоверно выше, чем при БИК – 250.0 нг/л и больше.

Т.о. для диагностики гиперкортицизма необходимо исследование кортизола и его суточного ритма, а для дифференциальной диагностики гиперкортицизма необходимо исследование концентрации кортикотропного гормона, а также исследование его суточного ритма.

#### **V.4. Липидный обмен у больных с гиперкортицизмом.**

Глюкокортикоиды оказывают существенное влияние на обмен липидов. Кортизол снижает синтез жирных кислот в печени и повышает липолиз в жировой ткани, что приводит к высвобождению глицерина и свободных жирных кислот.

В нашем случае резкие нарушения липидного обмена отмечались у обоих пациентов с эктопическим АКТГ – синдромом, у 5 больных с БИК и 3 пациентов с СИК с длительностью заболевания более 5 лет; у 1 пациента с длительностью заболевания до 5 лет. У остальных больных нарушения липидного обмена не отмечались.

Таб№ 20. Липидный обмен у больных с гиперкортицизмом

	Результаты	Нормальные показатели (mg/dl)	Пограничные показатели (mg/dl)	Повышенные показатели (mg/dl)
холестерин	240-310	<200	200-239	>240
триглицериды	251-343	<200	200-400	>400
HDLP	31-59	>60	<39	<35
LDLP	120-157	<130	130-159	>160
Индекс атерогенности	4.7-5.3	<4.5	5-6	>6

### *У.5. Углеводный обмен у больных с гиперкортицизмом.*

В основе нарушения углеводного обмена при гиперкортицизме лежат изменения равновесия между активностью инсулина и избыточной секрецией кортизола. Базальный и стимулированные уровни иммунореактивного инсулина плазмы крови значительно повышено, однако на определённом этапе, по видимому исчерпываются функциональные возможности  $\beta$  - клеток и гиперинсулинемия не в состоянии нивелировать гипергликемию, обусловленную гиперкортизолоемией.

В данном случае стероидный СД наблюдался у обоих пациентов с эктопическим АКТГ – синдромом, у 3 больных с БИК и 1 пациента с СИК. Гипергликемия колебалась от 8.3 до 19.3 ммол/л. Из них 1 пациент с эктопическим АКТГ – синдромом и 1 больной с БИК находились на инсулинотерапии, а остальные пациенты получали разные гипогликемические перпараты с диетой (стол № 9).

Т.о. для диагностики гиперкортицизма необходимо исследование кортизола и его суточного ритма, а для дифференциальной диагностики гиперкортицизма необходимо исследование концентрации кортикотропного гормона, а также исследование его суточного ритма.

В постоперационном периоде в нашу клинику обратились 25 больных. Из них с БИК – 15 больных, СИК – 10 больных. У всех больных с СИК масса тела нормализовалась. А у больных с БИК – индекс массы тела уменьшился, хотя остался выше нормы. Менструальная функция восстановилась у 6 женщин, стрии побледнели, стали розовыми (практически исчезли у больных с СИК) у больных с БИК. Повышенная утомляемость и слабость отмечались у 7 больных, жалобы на головную боль не отмечали. Работоспособность восстановилась у 19 больных с гиперкортицизмом.

Цифры АД нормализовались у 12 больных с гиперкортицизмом. У остальных 13 больных АД снизилось, но не возвратилось в норму. Это были 3 больных с БИК при длительности заболевания до 5 лет, 8 больных при длительности заболевания более 5 лет, что было связано с запоздалой диагностикой и развитием необратимых осложнений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы.

В гормональном спектре мы определяли базальный уровень и суточный ритм секреции кортизола и кортикотропина. Через 1 неделю у больных с БИК базальный уровень кортизола был чуть ниже верхней границы нормы и отмечалась монотонность секреции гормонов, что можно объяснить относительной надпочечниковой недостаточностью. У больных с СИК через 1 неделю – был на уровне нижней границы нормы или ниже нижней границы нормы. Через 6 месяцев на фоне медикаментозного лечения у 12 больных с БИК суточный ритм секреции кортизола и кортикотропина был нарушен и находился выше верхней границы нормы у 5 больных, что потребовало повышения дозы препарата. Через 1 год после односторонней адреналэктомии 2-м больным была проведена протонотерапия области гипофиза, т.к. не удалось на фоне медикаментозного лечения нормализовать гормональный фон.

Таб.№ 21. Концентрация кортизола через 3 года после односторонней адреналэктомии.

	кортизол			
	8-9ч. (255-414 нмол/л)		21-23ч. (55-221 нмоль/л)	
	М ± m	p	М ± m	p
Болезнь Иценко-Куш n=8	394,25±9,4 t=6,8	<0,001	222,2± 3,4 t=32,4	<0,001
Синдром Иценко-Куш n=10	269,9 ±5,.6 t=1,2	>0,2	199,3 ± 3,5 t=25,8	<0,001
Здоровые лица n=15	286,6± 12,6		97,4± 1,8	

Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Таб. №22. Концентрация кортикотропина через 3 года после  
односторонней адреналэктомии

	кортикотропин			
	8-9 ч. (10-80 нг/л)		23-24ч. (10-80 нг/л)	
	М± m	p	М ±m	p
Болезнь Иценко-Ку n=8	80,6±1,5 t=4,2	<0,001	104,8±2,5 t=8,5	<0,001
Синдром Иценко-Ку n=10	21,6±1,6 t=7,6	<0,001	19,4±2,5 t=7,5	<0,001
Здоровые лица n=15	59,5 ± 4,7		19,8± 1,49	

Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

У всех 23 больных с гиперкортицизмом отмечалась гипокальциемия. По данным денситометрии нормальные показатели отмечались у 6 больных, остеопения у 10 больных, и остеопороз у 7 больных, что потребовало длительного назначения препаратов, которые влияют на процессы костного формирования и костной резорбции (микальцик, бифосфонаты, соли фтора).

## ГЛАВА VI. ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Доказанное по результатам клинических и лабораторных исследований наличие катехоламинпродуцирующего новообразования является основанием для следующего этапа диагностики – выявление места расположения опухоли или опухолей (13,86,95).

### **Методы топической диагностики.**

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ).
2. Компьютерная томография.
3. Магнитно-резонансная томография (МРТ).
4. Ангиография.
5. Сканирование.
6. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ).
7. Пневморетроперитонеум и пневмопельвиография.

В последнее время всё более широкодоступным и безвредным способом диагностики опухоли надпочечников, обладающим высокой разрешающей способностью, чувствительностью и специфичностью является ультразвуковое исследование (УЗИ). Первые работы по УЗИ надпочечников появились в 1972г. В них Lyonse и Oppenheimer описали ультразвуковую картину надпочечников у детей и новорожденных. ( 3,9.) В 1978 г. W. Sample получил изображение неизменённых надпочечников у взрослых и подробно описал технику их сканирования. (9,53.) Его исследования нашли подтверждение и развитие в работах В. Н. Демидова (23,30).

Из – за небольших размеров, большого числа соседних органов, а также высокого уровня естественного эхосигнала, почти равного уровню

окружающей жировой клетчатки, у взрослых надпочечники часто очень трудно выявить при УЗИ. Однако успешное сканирование требует не только хорошего знания анатомии, но и варианта выполнения УЗИ. В норме правый надпочечник треугольной формы, левый – полулунной. Они располагаются спереди и медиальнее по отношению к верхнему полюсу почки, частично выходя вверх и смещаясь к её воротам (73,88). По эхоструктуре надпочечники являются гомогенными образованиями, не имеющими чёткой капсулы, по эхогенности превосходящими смежные органы (115) или несколько ниже эхогенности почки (79). Поэтому УЗИ не позволяет получить у взрослых достоверно изображение нормальных надпочечников. Существует мнение, что с помощью сонографии визуализируется только околонадпочечниковая клетчатка, которую невозможно дифференцировать от нормального надпочечника (99).

Нет также единого мнения относительно размеров неизменённых надпочечников, получаемых при УЗИ. Так, длина надпочечников, по данным литературы, колеблется от 1,6 – 2,5 до 4 – 6 см., ширина – от 1,6 – 2,5 до 2 – 3 см., толщина – от 0,3 – 0,6 до 1,1 – 1,6 см. (7, 84, 175). Вследствии этого на основании только данных УЗИ всегда трудно установить диагноз гиперплазии надпочечников.

Изображение опухоли надпочечников, получить на сонограммах гораздо легче, чем изображение нормального надпочечника. Впервые УЗИ картину опухолей и кист надпочечника описал В.Вимholz в 1973 г. (8,59). Он указал, что с помощью сонографии возможно выявление объёмных образований величиной от 33 мм. и более. Точность диагностики меньших опухолей зависит от выраженности забрюшинной жировой клетчатки, наличия газа в кишечнике, а также опыта исследователя. При этом некоторые авторы указывают на большие трудности в визуализации таких опухолей и значительное снижение процента их выявляемости при УЗИ по сравнению с компьютерной томографией (9,81). Вследствии этого G. Glazer

и соавт. (88) убеждены в том, что УЗИ играет ограниченную роль в диагностике заболевания у взрослых. (89).

По единодушному мнению всех авторов по УЗ картине нельзя отдифференцировать доброкачественное новообразование надпочечника от злокачественного или метастатического поражения. Так как УЗИ не требует специальной подготовки, не обременительно для больного, не вызывает осложнений и экономически более выгодно, этот метод оказался более доступным и было выполнено у 72 больных. Были обнаружены новообразования в 28 случаях. Из них в области левого надпочечника в 18 случаев, в области правого – 10 случаях. Диаметр новообразований был от 2 см. и больше. В 10 случаях – был ложноотрицательный результат.

В последнее время в диагностике опухолевых новообразований надпочечников, широкое распространение получил метод компьютерной томографии. Информативность которого составляет 90 – 94% (39,50,79,101).

Метод компьютерной томографии органов брюшинного пространства существует с 70-х годов и, благодаря своей простоте и высокой информативности, очень быстро завоевал всеобщее признание.

Семиотика новообразований надпочечников при компьютерной томографии основана на изменении конфигурации и плотности ткани надпочечника. В норме правый надпочечник обычно линейной формы или в виде перевернутой буквы “V”. Левый может иметь форму перевернутой буквы “V”, “Y” в виде треугольника. Показатели относительной плотности надпочечников ткани лежат в пределах от +10 до +20 ед. По условной шкале Хоунсфилда (Hn). Опухоль на томограммах определялась как дополнительное образование в проекции надпочечника обычно округлой формы неомогенной структуры плотностью от 32 до 80 ед.

Данный метод был использован у 51 больного. Объёмные новообразования были выявлены в 47 (98%) случаях: в области гипофиза – в 4 случаях, в области надпочечников – в 43 случаях.

В случае хромаффиномы в 28-и случаях на компьютерной томограмме было обнаружено объёмное образование надпочечников. Из них в области правого надпочечника опухоли выявились у 11-ти больных, а в области левого надпочечника – у 16-ти больных. В одном случае имела место двусторонняя гиперплазия надпочечников. Размеры объёмных образований были от 0.5 до 12.0 см. В случае СИК объёмные образования были обнаружены в 9 случаях, в случае БИК – гиперплазия обоих надпочечников – в 10 случаях.

Таблица № 23. Локализация патологии надпочечников с помощью КТ.

Локализация	Правосторонняя	Левосторонняя	Гиперплазия обоих надпочечников
Хромаффинома n=28	11	16	1
БИК n=10	—	—	10
СИК n=9	3	6	—

Магнитно-резонансная томография вошла в клиническую практику относительно недавно и стала одним из наиболее информативных, а во многих случаях – самым информативным методом топической диагностики. В последние годы магнитно-резонансная томография приобретает всё большее значение в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной области (22,44,70).

Диагностика микроаденом гипофиза часто сопряжена с большими трудностями, поскольку предметом визуализации является образование, размеры которого не превышают несколько миллиметров. В таких случаях

МРТ зачастую является единственным методом, позволяющим с уверенностью судить о наличии микроаденомы, её форме и структуре.

Методом МРТ можно выявить аденомы диаметром 6 – 10 мм. (77,118). К достоинствам МРТ относят высокую точность, неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки (74,121). МРТ применяют не только для топической диагностики, но и для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли имеют неправильную форму, больших размеров, неоднородную структуру, при этом отсутствует чёткая граница с прилегающими тканями и сосудистыми структурами. Для этого используют контрастное динамическое исследование с использованием гадолиния, магневиста (79,82,83,119). Однако в настоящее время недостаточное количество МР – томографов и высокая стоимость исследования сдерживают более широкое применение данного метода в клинической практике. Мы использовали данный метод у 17 больных. Новообразования были выявлены в области гипофиза у 7 больных, в области надпочечников – в 10 случаях.

Остальные методы топической диагностики (2,10,52) в нашем случае не были применены из – за их инвазивности, малой информативности, с техническими неудачами и с возможностью развитием таких осложнений, как пневмоторакс, гемоторакс, бактериемии, кровотечения, особенно в том случае, когда речь идёт о злокачественном новообразовании.

В остальных 10-ти случаях объёмных образований надпочечников не обнаружено.

Таким образом, при анализе наших данных видно, что основными методами инструментальной диагностики являются УЗИ и КТ. Необходимо отметить, что почти в 51% случаев выполнялись оба этих метода что было продиктовано необходимостью более точной верификации диагноза в связи с небольшими размерами новообразований, что позволило повысить информативность этих методов исследования до 98%.

## ГЛАВА VII. ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Цель лечения больных с заболеваниями надпочечников – обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола в суточной моче, кортизола и кортикотропина в плазме крови с восстановлением их суточного ритма (45).

Основные факторы, определяющие выбор метода лечения:

- 1) Размер и характер роста опухоли по данным КТ и МРТ.
- 2) Тяжесть заболевания.
- 3) Возраст больного.
- 4) Наличие тяжёлых сопутствующих осложнений.
- 5) Желание больного.

Все больные с хромоаффинной подверглись хирургическому лечению - удаление опухоли надпочечника.

Методы лечения гиперкортицизма следующие:

- 1) хирургический метод:
  - аденомэктомия
  - адреналэктомия
- 2) лучевая терапия:
  - протонотерапия или гамматерапия.
- 3) медикаментозная терапия:
  - как дополнение к основным методам лечения (18,45).

В настоящее время во всём мире предпочтение отдаётся трансфеноидальной аденомэктомии. Этот метод позволяет добиться быстрой ремиссии заболевания с восстановлением гипоталамо – гипофизарных взаимоотношений у 84 – 95 % больных уже через шесть месяцев. Показанием к аденомэктомии служит чётко локализованная ( на основании данных КТ или МРТ ) опухоль гипофиза. Аденомэктомия может быть проведена повторно, если имеется подтверждённый на КТ или МРТ

продолженный рост аденомы гипофиза, в любые сроки после операции. Этот метод характеризуется минимальным количеством осложнений (около 2 – 3 %) и очень низкой послеоперационной летальностью (0 – 1 %).

Адреналэктомия – тотальная одно- или двусторонняя – применяется в комбинации с лучевой или медикаментозной терапией. При крайне тяжёлой и прогрессирующей форме заболевания осуществляется двусторонняя адреналэктомия в сочетании с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников). После тотальной двусторонней адреналэктомии пациент пожизненно получает заместительную гормональную терапию (12).

Из методов лучевой терапии в настоящее время используются протонное облучение и дистанционная  $\gamma$  - терапия, при этом предпочтение отдаётся протонотерапии. Протонное облучение наиболее эффективно в связи с тем, что энергия облучения выделяется в области аденомы гипофиза и при этом окружающие ткани затрагиваются минимально. Абсолютным противопоказанием к проведению протонотерапии является опухоль гипофиза более 15 мм. в диаметре и супраселлярное её распространение с дефектом полей зрения.

$\gamma$  - терапия как самостоятельный метод лечения применяется в последнее время редко и только при невозможности проведения адреналэктомии и протонотерапии. Эффективность действия этого метода следует оценить не раньше, чем через 12-15 и более месяцев после проведения курса облучения.

Медикаментозная терапия при БИК используется в следующих случаях: подготовка пациента к проведению лечения основным методом, облегчения течения послеоперационного периода и сокращение срока наступления рецидива заболевания. Принципы медикаментозной терапии следующие: после определения степени переносимости лекарственного

средства лечение надо начинать с максимальных доз. На фоне приёма препарата необходимо осуществлять контроль за содержанием кортизола в плазме крови не реже чем через 10-14 дней. В зависимости от уровня снижения кортизола в каждом конкретном случае подбирается поддерживающая доза препарата. Передозировка препаратами, блокирующими биосинтез стероидов в надпочечников, может привести к развитию надпочечниковой недостаточности.

В нашем случае аденэктомия не была проведена ни в одном случае.

Всем больным с СИК была проведена адреналэктомия. У больных с “пустым турецким седлом” – односторонняя адреналэктомия в комбинации с медикаментозной терапией (препараты центрального действия – парлодел, достинекс). У 3 больных с БИК с лёгкой формой – только протонотерапия как самостоятельный метод лечения. У 7 больных со средней и среднетяжёлой формой - адреналэктомия в комбинации с протонотерапией. У 2 больных с тяжёлой формой – двухсторонняя адреналэктомия и заместительная терапия кортикостероидами (11,28). Если нет возможности проведения протонотерапии, то применяется медикаментозная терапия.

Коррекцию электролитного обмена необходимо проводить как до начала лечения основного заболевания, так и в ранний послеоперационный период. Наиболее целесообразно применение препаратов калия в сочетании с спиронолактонами, в частности верошпироном, Рекомендуемая доза верошпирона да 200 мг/сут перорально.

Подходы к лечению артериальной гипертонии при гиперкортицизме такие же, как при артериальной гипертонии без повышения функции надпочечников. Надо отметить, что у большинства пациентов с БИК не удаётся достичь оптимального АД без снижения уровня кортизола.

Патогенетический подход к терапии сахарного диабета при гиперкортицизме предполагает эффективное воздействие на основные

звенья: инсулинорезистентность периферических тканей и неспособность инсулярного аппарата преодолеть эту резистентность. Обычно предпочтение отдаётся сульфаниламидным препаратам второго поколения, так как они обладают большей активностью и меньшей гепато- и нефротоксичностью.

Начинать лечение сульфонилмочевинными препаратами следует с минимальных доз. При необходимости доза увеличивается, ориентируясь на результаты измерений уровня глюкозы в крови. Если лечение не даёт желаемых результатов, следует сменить препарат. Во время лечения любыми сахароснижающими средствами необходимо соблюдать диету. Если лечение производными сульфонилмочевины оказывается безрезультатным, нужно использовать их комбинацию с бигуанидами. Теоретическое обоснование необходимости комбинированной терапии основывается на том, что препараты этих групп имеют различные точки приложения своего основного действия. Метформин – 400 мг. (сиофор – 500 и 850 мг., глюкофаж – 500, 850 и 1000 мг.) – единственный на сегодняшний день препарат бигуанидов, который снижает инсулинорезистентность. Инсулинотерапия показана при гиперкортицизме тогда, когда не удаётся нормализовать уровень глюкозы в крови с помощью пероральных сахароснижающих препаратов.

Лечение стероидного остеопороза (СОП) даже после ликвидации гиперкортицизма длительное. Препараты для лечения СОП условно можно разделить на три группы:

1. Средства, влияющие на процессы костной резорбции,
2. Препараты, стимулирующие костное формирование,
3. Препараты многопланового действия.

К препаратам, снижающим резорбцию костной ткани, относится кальцитонин (милцик). Этот препарат используется в двух лекарственных формах: в ампулах и в виде назального спрея. Курсы длительностью 2

месяца надо проводить три раза в год. К ним относятся также бифосфонаты (фосамакс, ксидифон). При терапии бифосфонатами рекомендуется дополнительный приём солей кальция (500 – 1000 мг. в сут.). Одним из наиболее эффективных препаратов, стимулирующих костеобразование и увеличивающих массу кости, являются соли фтора. Лечение продолжается от 6 месяцев до года.

Симптоматическое лечение СОП включает в себя обезболивающую терапию: анальгетики, назначение нестероидных противовоспалительных средств, а также миорелаксантов, так как генез боли при СОП оказывает влияние и спазм параспинальных мышц. Соли кальция самостоятельного значения при лечении стероидного ОП не имеют, но являются обязательным компонентом комплексной терапии. В клинической практике предпочтение в настоящее время отдаётся быстрорастворимым солям кальция. Кальций форте содержит в одной таблетке 500 мг. кальция – элемента. Препараты кальция следует назначать в один приём, на ночь. При лечении СОП кальций надо применять ежедневно в суточной дозе 500 – 1000 мг. в комбинации с препаратами патогенетической терапии ОП. Абсолютным показанием для назначения корсета при СОП являются боли в спине и наличие компрессионных переломов тел позвонков.

Таким образом, при невозможности обнаружения микроаденомы (“пустое турецкое седло” на МТ-томограмме) мы проводили одностороннюю адреналэктомию в комбинации медикаментозной терапией. При неудовлетворительном эффекте - двухсторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией кортикостероидами. При СИК и хромаффиноме – хирургическое удаление опухоли. При развитии надпочечниковой недостаточности - заместительная терапия (кортинеф, кортизонацетат, преднизолон, гидрокортизон).

## ГЛАВА VIII. РЕЦИДИВ ХРОМАФФИНОМЫ

Точных данных о частоте повторного заболевания хромаффиномой в настоящее время нет. Даже у авторов, насчитывающих 100 и более случаев диагностики и лечения больных с катехоламинпродуцирующими новообразованиями, эта сторона вопроса почему то не отражена. Практически только в 5-ти исследованиях имеются сведения, позволяющие на собственном материале утверждать, что рецидив хромаффиномы может возникнуть у 5.5 – 14.5% оперированных больных. Однако, общее количество описанных случаев рецидива заболевания не отражает эту величину, поскольку число оперированных в настоящее время превышает несколько тысяч наблюдений. По видимому, многие случаи повторного возникновения катехоламинпродуцирующих новообразований не опубликованы.

В нашем случае только у 2-х больных выявился рецидив хромаффиномы.

Случай 1. Больная 47 лет поступила в нашу клинику 11.02.98г. с жалобами на головную боль, слабость, головокружение, похудание. Больная отмечала на фоне постоянно повышенного АД (до 130 –150 /80 – 100 мм.рт.ст) повышение цифр до критических величин (220 – 240 /120 – 140мм.рт.ст.). Больная принимала различные гипотензивные препараты, но безрезультатно. В анамнезе: 16 лет назад в г. Москве сделана операция по поводу левосторонней феохромоцитомы. Вышеописанные симптомы отмечает спустя 12 лет после операции. При обследовании: адреналин – 8.0 мкг/сут.( N-2.8 – 4.8 мкг/сут.), норадреналин – 32.0 мкг/сут ( N- 10.0 – 20.0 мкг/сут). Компьютерная томография: контуры правого надпочечника ровные, чёткие, структура гомогенная. В проекции левого надпочечника визуализируется объёмное тканевое образование с нечеткими контурами размером 2.8×2.5 см. В нашей клинике удалена опухоль левого

надпочечника. 24.02.98г. Больная выписалась в удовлетворительном состоянии. Гистология: зрелая феохромоцитома.

Случай 2. Больной 55 лет поступил в наше отделение 12.05.89г. с жалобами на приступообразные подъёмы АД до 200 – 220 /100 – 120 мм.рт.ст., сопровождающиеся интенсивными головными болями, головокружением, шумом в ушах, сердцебиением, тошнотой. Приступы возникали в день несколько раз.

Болен около 8-ми лет, когда впервые отмечено повышение АД. Подобные приступы возникали в начале заболевания, редко – 1 – 2 раза в месяц, затем участились до еженедельных, а с 1988гю практически до ежедневных.

В анамнезе СД, инсулинзависимый (15лет) – 60 ЕД.

При поступлении: состояние удовлетворительное, пульс – 78 – 85 уд/мин, АД – 140/90 мм.рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, живот мягкий, безболезненный, печень выходит из под края рёберной дуги на 1.5 – 2см. В общеклинических анализах крови и мочи – без патологических изменений. Сахар: натощак – 6.27 ммоль/л; после еды – 9.1 ммоль/л. Экскреция катехоламинов: адреналина – 330 нмоль/сут (норма – 30 – 80 нмольсут); норадреналина – 2727 нмоль/сут (норма – 20 – 24- нмольсут).

Эхоскопия надпочечников: правый надпочечник без патологии, левый надпочечник увеличен (10×12см.), структура неоднородная.

15.05.89г. больному произведено удаление опухоли левого надпочечника. Операционный и постоперационный периоды без осложнений.

Спустя 2 года после операции 25.01.91 больной возвращается в наше отделение с жалобами на постоянно повышенное АД, сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и плечо, одышку, дыхательную недостаточность, сердцебиение до 120 – 140 уд/мин., отёчность нижних конечностей, акроцианоз, приступы удушья в ночное время, сухость во рту.

Больной находится в ортопноэ. Дыхание везикулярное, выслушиваются множественные сухие и влажные хрипы. Живот мягкий пальпаторно болезненный, печень выходит из под края рёберной дуги на 4 – 5см. Аускультативно – выслушивается акцент II тона над аортой, смещение верхушечного толчка. Общий анализ крови РОЭ – 32мм/г; лейкоциты -  $9 \times 10^9$  Общий анализ мочи: сахар – 2%, ацетон (+++), лейкоциты – 14 – 16 в п/зр. Сахар: натощак – 14.2ммоль/л; суточная экскреция катехоламинов : адреналина – 78.6 нмоль/л (норма – 30 – 80 нмоль/л), норадреналина – 687.2 нмоль/л (норма – 20 – 240 нмоль/л). Компьютерная томография: в проекции левого надпочечника определяется образование гомогенной структуры размером 42×29 мм. На ЭКГ:25.01.91г. нарушение коронарного кровообращения на верхушке и боковой стенке. 24.02.91г. – то же самое. 07.03.91г. интрамуральное повреждение на передней стенке.

Больному по жизненным показаниям с согласия родственников произведена операция: удаление опухоли левого надпочечника.

Состояние больного очень тяжёлое и 13.03.91г. больной переведён в кардиологическое отделение.

## ГЛАВА IX. СЛУЧАЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ИЦЕНКО – КУШИНГА.

Опухоли эндокринных желёз и неэндокринных органов могут секретировать различные биологически активные вещества и сопровождаются выделением определённой клинической симптоматики. Описаны опухоли, продуцирующие АКТГ, АДГ, пролактин, паратгормон, различные рилизинг – гормоны. Частота проявления эктопированной гормональной секреции ещё недостаточно известна. Показано, что у 10% всех больных раком лёгких имеется эктопическая секреция различных гормонов. Одним из первых описан синдром эктопической продукции АКТГ, и он наиболее часто встречается среди других подобных синдромов.

В связи с большой редкостью этого заболевания представляется интересным следующее наблюдение.

Больная М., 35 лет поступила в клинику 19.06.02г. с жалобами на повышение цифр артериального давления (АД) до 200/120mmHg, головную боль, сильную общую слабость, быструю утомляемость, уменьшение массы тела, гипертрихоз, аменорею, одышку, сердцебиение, периодически сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо и руку. Семейный анамнез без особенностей.

Больна с 17 лет. Болезнь началась с нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, патологического оволосения на лице и теле, периодического повышения АД до 130 – 140 / 90 – 100 mmHg, которые связывала с перенапряжением. Менархе с 13 лет, до 17 лет регулярные через 28 – 30 дней. Ранее к врачу не обращалась. В 29 лет был поставлен диагноз раннего климакса и больная лечилась климактерическими препаратами в течении 5 – 6 месяцев (климонорм). С течением времени состояние больной ухудшалось. Артериальная гипертензия (АГ) носила постоянный характер, гипертрихоз усилился, наступила аменорея, лицо

покрылось багровым румянцем, кожа стала сухой, истончённой, появилась гиперпигментация кожи, особенно в местах трения, отмечалось избыточное отложение подкожно – жировой клетчатки в области лица, шеи, туловища, живота на фоне истончённых конечностей. Появились багрово – фиолетовые стрии на животе, бёдрах. Мышечная слабость прогрессировала. АД повысилась до 170 - 180/100 - 120mmHg. Самовольно принимала гипотензивные препараты, но безрезультатно. В июне 2000 года больная обратилась в НИИ репродукции человека им. И. Ф. Жордания, где был поставлен диагноз Болезни Иценко – Кушинга (БИК). Больная лечилась ципрогептадином, мамомитом, витаминами, иммунокорректирующими препаратами. Несмотря на проводимое терапевтическое лечение состояние больной ухудшалось и она обратилась в нашу клинику.

При поступлении АД 180/120mmHg, P – 94', аритмичный, слабого наполнения и напряжения. В общем анализе крови: Hb – 100g/l; Eг –  $3.2 \times 10^{12}$ ; Leuk –  $7.9 \times 10^9$ ; ROE – 22мм/ч;  $Ca^{2+}$  - 1/6 mmol/l,  $Na^+$  - 159 mmol/l,  $K^+$  - 2.8 mmol/l, холестерин – 278mg%, триглицериды - 318 mg%, LDL – 3.0 g/l, HDLP – 40 mg/dl, мочевины – 7.9 mmol/l, AST – 0.14 mkkat/l, ALT - 0.15 mkkat/l, Bil – 1.5 mg%, сахар - 298 mg%, протромбин – 90%, общий анализ мочи: белок – 0.66%, глюкоза – 2%, ацетон (+++), Leuk 14 – 15 п/зр., общий белок – 49.6%, альбумины – 38.7%, глобулины – 61.3%,  $\alpha_1$  – 5.0%,  $\alpha_2$  – 7.5%,  $\beta$  - 2.12%,  $\gamma$ - 27.5%, 17 – OKS – 26mg/24; 17 – KS – 38mg/24; АКТГ – 208пг/мл (10 - 50 пг/мл), кортизол – 2400 нмоль/л (190 - 750 нмоль/л), тестостерон – 0.9 нг/мл (0.07 – 0.65 нг/мл). На ЭКГ – ритм неправильный, множественные предсердные и желудочковые экстрасистолы, электрическая ось сердца наклонена влево, имеются выраженные ишемически – метаболические изменения миокарда. Рентгенография черепа – усилен сосудистый рисунок, турецкое седло средних размеров, гладких контуров, основной синус не пневматизирован. Компьютерная томография надпочечников – гиперплазия обоих надпочечников, узелковая гиперплазия

левого надпочечника. Рентгенография лёгких – множественные теневые включения, которые можно диагностировать как метастатические очаги.

Состояние больной при поступлении было очень тяжёлым. Проводилась паллиативная терапия. Несмотря на проводимое лечение 28.06.02 .16<sup>00</sup> состояние ухудшилось, отмечалась нарастающая сердечно – лёгочная недостаточность. Больная была переведена в реанимационное отделение и, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, больная умерла.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с гиперкортицизмом отмечается нарушение суточного ритма секреции кортизола в 99,9% случаев. В случае БИК концентрация АКТГ была на верхней у 36% больных или выше верхней границы нормы у 64 %, а в случае СИК – на нижней у 26,6% больных или ниже нижней границы нормы у 73,4 % больных.
2. У 34% больных с гиперкортицизмом отмечались признаки гипокалиемии – увеличенные U– зубцы  $V_2$ - $V_4$  - отведениях.
3. У больных с хромаффиномой в случае пароксизмального течения суточная экскреция катехоламинов и ВМК имеет повышенные показатели в 58% случаях, а в 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза была повышена во всех случаях (99,9%).
4. У 99,9% больных с хромаффиномой в случае смешанного и постоянного течения отмечается повышение экскреции катехоламинов и ВМК в суточной и 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза.
5. У 60% больных с хромаффиномой при длительности заболевания более 5 лет на ЭКГ отмечались признаки гипертрофии миокарда: высокие R-зубцы в  $V_5$ ,  $V_6$  -отведениях, нарушения ритма в виде предсердной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальная синусовая тахикардия.
6. В топической диагностике хромаффиномы и СИК , использование УЗИ и КТ выявляют опухоли в 98% случаев. В клинической и топической диагностике БИК, использование КТ и ЯМР выявляют патологию надпочечников и гипофиза в 91% случаев.

## Практические рекомендации.

1. Все больные с злокачественной артериальной гипертензией должны быть направлены в эндокринное отделение и должно быть проведено эндокринное обследование на исключение артериальной гипертензии надпочечникового генеза.
2. Пациентам, у которых развивается диспластическое ожирение, багрово-красные стрии, матронизм необходимо определение базального уровня и циркадного ритма секреции АКТГ, кортизола в крови, 17-ОКС, в суточной моче.
3. При высоких цифрах артериального давления и неэффективности медикаментозного лечения необходимо исследование экскреции катехоламинов в 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза.
4. Лечение болезни Иценко-Кушинга - облучение гипофиза. При невозможности её проведения делается односторонняя адреналэктомия в комбинации с медикаментозной терапией. При отсутствии эффекта проводится двухсторонняя адреналэктомия, после чего больной находится на заместительной гормональной терапии.
5. При небольшой длительности заболевания (до 5 лет), лёгкой форме и возрасте до 30 лет прогноз благоприятный. После адекватного лечения наблюдается выздоровление.
6. При среднетяжёлой форме заболевания и при длительном его течении у больных после нормализации функции гипофиза и надпочечников часто остаются необратимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани, которые требуют дополнительного лечения и постоянного наблюдения.
7. При невозможности обнаружения микроаденомы ("пустое турецкое седло" на МТ-томограмме) проводится односторонняя адреналэктомия в комбинации с медикаментозной терапией. При неудовлетворительном

эфекте - двухсторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией кортикостероидами.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеева Т. Ф. , Казеев К. Н., Демидов В.Н. и др. Возможности неинвазивных методов исследования в топической диагностике гормонально – активных опухолей надпочечников // Хирургия надпочечников. Материалы I Всероссийского симпозиума. – СПб. – 1992. – С. 3 – 4.
2. Аметов А. С. Клиническое значение радиоизотопных методов исследования в диагностике системы гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников: Дис. ... докт. мед. наук. – 1979. – 354 л.
3. Араблинский А.В., Легостаева Т.Е., Юрескул И.В. Сравнительная оценка ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике заболеваний надпочечников. // Мед. радиол. – 1992. – Т. 37, № 5 – 6. – С. 10 – 13.
4. Балаболкин М. И. // Эндокринология. – Москва. – 1978.
5. Баранов В. Г. Руководство по клинической эндокринологии. - Л. : Медицина, 1977. – 662 с.
6. Баранов В. Г., Гаспарян Э. Г., Ситникова А. М., Кондари Л. И. // Методика раннего выявления латентного диабета. – Казанский медицинский журнал. – 1985. - № 1. – С. 15.
7. Белоусов С. С., Гуляева В. В., Каюшева О. В. Ожирение и артериальная гипертензия // Тез. докл. V Всерос. Съезда терапевтов, 23-25 нояб., 1982 г. – М., 1982. – Ч. II. – С. 84-86.
8. Богин Ю. Н., Шульцев Г. П., Бондаренко В. О. Прижизненное эхотомографическое определение массы почек и надпочечников при опухолевых поражениях // Клин. мед. – 1987. – Т. 65, № 1. – С. 121 – 122.
9. Бондаренко В. О., Ермолов А.С., Аметов А.С. И др. Возможности эхографии в комплексной диагностике хирургических заболеваний

- надпочечников // Ультразвуковая диагностика. – 2000. - № 1. – С. 34 – 42.
10. Бухман А. И. Пределы, возможности и перспективы рентгенологического исследования изменений надпочечников // Пробл. эндокринологии. – 1982. – Т. 28, № 1. – С. 51 – 56.
  11. Вавилов А. Г. Состояние гемодинамики и особенности заместительной терапии в раннем послеоперационном периоде у больных синдромом Иценко – Кушинга, леченных супраренэктомией // Вопросы клинической хирургии органов эндокринной системы. – Л., 1987. – С. 119 – 125.
  12. Вавилов А. Г. Центральная гемодинамика у больных синдромом Иценко – Кушинга при лечении супраренэктомией: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1992. – 162 л.
  13. Ветшев П. С., Кузнецов Н. С., Ипполитов Л. И. Топическая диагностика гормонально – активных опухолей надпочечников// Материалы III Всероссийского съезда эндокринологов. – 1996. – С. 209.
  14. Виноградова Т. С, Калинин А. П, Сперанская М. Д. ЭКГ – изменения при болезни Иценко – Кушинга до и после односторонней адреналэктомии, сочетанной с дистанционной гамма - терапией// Некоронарогенные заболевания миокарда: Тр. МОНИКИ. им. М. Ф. Владимирского. – М, 1978. – Т. XVIII. – С. 94 – 97.
  15. Гасилин В. С., Пивоваров В. Н., Касаткина Л. В. и др. Сравнительное изучение углеводного обмена у больных ИБС с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза. // Кардиология. – 1980. - № 4. – С. 15 – 19.
  16. Ганелина И.Е. Ишемическая болезнь сердца. – Л. : Медицина, 1977. - стр. 359.
  17. Гасилин В. С., Романов А. И., Быков И. И. К вопросу о дифференциальной диагностике вегетативно-эндокринных

- кардиопатий и ишемической болезни сердца //Тр. IV Всероссийск. Съезда терапевтов. – Л., 1979.- С.220-222
18. Герасименко П.П. Гипотензивный эффект хирургического лечения эндокринной надпочечниковой гипертензии// Тер. арх. – 1980. - № 5. – С. 100 – 103.
  19. Гогин Е.Е, Сепенко А. Н, Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. - Л. Медицина, 1972. – 343 С.
  20. Гончаров Н. П., Каця Г. В., Колесникова Г. С. И др. Суточная динамика кортикостероидов периферической крови у пайиентов с первичным диагнозом “гормонально – неактивных” опухолей надпочечников// Пробл. эндокринолог. – 2000. – Т. 28, № 5. – С. 21 – 25.
  21. Давыдова И. В., Голиков П. П., Николаева Н. Ю., Даватдарова Г. М. Глюкокортикоидные рецепторы и болезнь Иценко – Кушинга// Вопросы эндокринологии: Республ. сб. науч. тр. М., 1984. – С. 25 – 31.
  22. Дедов И. И., Беленков Ю. Н., Шкроб О. С. И др. Использование ядерно – магнитного резонанса в дифференциальной диагностике заболеваний надпочечников, протекающих с синдромом тотального и парциального гиперкортицизма// Архив патологии. – 1988. – Т. 60, № 7. – С. 92 – 96.
  23. Демидов В. Н., Казеев К. И., Базарова Э. Н. И др. Значение эхографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных кортикостером // Архив патологии. – 1988. – Т. 60, № 7. – С. 96 – 98
  24. Димова М. Н., Васьков В. М., Игумнова Ю. Э. Диагностика и лечебная тактика при гормонально – активных опухолях надпочечников// Хирургия надпочечников: Материалы I Всероссийского симпозиума - СПб. : – 1992. – С. 13 – 15.
  25. Довганюк В. С. Гормонально – неактивные опухоли надпочечников ( диагностика и лечение ) : Дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1996. – 158 л.

26. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Материалы Российской научно-практической конференции. Москва 2001. стр.98-106.
27. Захаров В. Н., Ярцева Э. Я., Суханова Н.М. и др. Феохромоцитома с инфарктоподобными изменениями сердца// Кардиология. – 1982. - № 4. – С. 109 – 111.
28. Зелинский Б. А., Зелинский С. Ц., Когут Е. С. И др. Витамины и гиполипидемические средства в лечении хронической недостаточности вещества надпочечников// Эндокринология: Респ. межведомственный сб. - Киев: Здоров'я, 1986ю – С. 54 – 58.
29. Казанцева И. А., Калинин А. П., Полякова Г. А., Смирнов В. Б., Гуревич Л. Е. Клиническая морфология кортикальных опухолей и гиперплазии надпочечников// Пособие для врачей. – М.: Эдель – М – 1998. 21 с.
30. Казеев К. Н., Демидов В. Н., Авдеева Т.Ф. Топическая диагностика хромаффином с помощью эхографии// Тер. арх. – 1983. - № 10. – С. 105 – 107.
31. Казеев К. Н., Куратов Л. В., Антонов А. В., Богданов В. И. Клинические маски катехоламинпродуцирующих опухолей: Тез. докл. III всерос. съезда кардиологов, 22 – 24 мая 1985 г. – Свердловск, 1985. – С. 59 – 60.
32. Калашников С. А. Морфологические особенности гормонально – активных опухолей надпочечников// Вопросы клинической хирургии органов эндокринной системы. – Л., 1987. – С. 125 – 137.
33. Калинин А. П., Пархимович Р. М., Банина В. Б. И др. Поражения сердца при феохромоцитоме// Некоронарогенные заболевания миокарда: Тр. МОНИКИ им. Владимирскогою – М., 1978. – Т. XVIII. – С. 87 – 93.
34. Калинин А. П., Давыдова И. В. Феохромоцитома и сердечно – сосудистая система: Обзор// Тер. арх. – 1982. - № 5. – С. 143 – 148.

35. Колб. В. Г., Камышников В. С. // Справочник по клинической химии. – Изд. Беларусь. – 1982. – С. 294 – 296.
36. Комиссаренко И. В. // Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. – Киев. – Здоров'я. – 1984.
37. Котов С. В. Нарушения центральной и мозговой гемодинамики при болезни Иценко - Кушинга// Вопросы эндокринологии: Респ. сб. науч. трудов – М., 1984. – С. 47 – 51.
38. Кузнецов Н. С., Лотов А. Н., Кулезнева Ю. В. Ультразвук в исследовании надпочечников// Хирургия. – 1996. - № 1. – С. 75 – 76.
39. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. - М.: Медицина, 1982. – 286 с.
40. Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии. - Л.: ОГИЗ, 1936. – Вып. I. – с.138
41. Липовецкий Б. М., Шлимович П. Б., Трюфанов В. Ф. Толерантность к углеводам, содержание иммунореактивного инсулина и соматотропного гормона в сыворотке крови у больных ИБС с нормальным и повышенным уровнем липидов в крови. // Тер. арх. – 1980. - № 5. – С. 26 – 30.
42. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Л.: Медицина. – 1985. – С. 3 – 7.
43. Лукомкая И. С., Городецкий В. К. // Биохимия. – 1961. - № 3. – С. 477 – 496.
44. Майстренко Н. А., Вавилов А. Г., Довганюк В. С., Калашников С. А. Диагностика и лечение гормонально – неактивных образований надпочечников// Вестник хирургии. – 1996. –Т. 155, № 6. – С. 39 – 43.
45. Майстренко Н. А., Довганюк В. С., Вавилов А. Г., Ромащенко П. Н. Клинико – морфологические особенности гормонально – неактивных опухолей надпочечников до и после хирургического лечения// Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы

- седьмого (девятого) Рос. симп. по хирургической эндокринологии. – Липецк, 1998. – С. 149 – 151.
46. Матлина Э. Ш., Меньшаков В. В. Клиническая биохимия катихоламинов - М.: Медицина, 1967. – 304 с.
  47. Меерсон Ф. З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. - М.: Медицина, 1978. – 339 с.
  48. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. – М. : Медицина, 1981. – 155 С.
  49. Найштут Г. М., Гуревич М. А. Классификация заболеваний миокарда, не связанных с ишемической, ревматической болезнями сердца и артериальной гипертонией// Некоронарогенные заболевания миокарда. - М. : Медицина, 1978. – С. 14 – 25.
  50. Нечай А. И., Кушаковский А. Н., Трофимов В. М., Ланцов В. П., // Значение компьютерной томографии в предоперационном распознавании изменений надпочечников // Вестн. хирургии. - 1984. – Т. 132, №3. – стр. 71-74
  51. Пархимович Р. М., Гапанович Н. С., Пирогов А. И. И др. Сердечно – сосудистая система при феохромоцитоме.// Вопр. Эндокринолог. – М., 1979. – С. 39 – 45.
  52. Перепуст Л. А. Рентгенодиагностика опухолей надпочечников. М., 1972. – 246 с.
  53. Потапова Г. Н. Диагностика феохромоцитомы// Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР – 1985. - № 1. – с. 120 – 124.
  54. Потапова Г. Н., Богословский В. А., Казеев К. Н. И др. Феохромоцитома с инфарктоподобными изменениями сердца и выраженной протеинурией// Тер. арх. – 1986. - № 3. – С. 161 – 63.
  55. Попов С. Е., Маслова Н. П. Патогенез артериальной гипертензии при болезни Иценко - Кушинга// Кардиология. – 1983. - № 8. – С. 99 – 100.

56. Райскина М. Е., Шаргородский Б. М., Долгов В. В. И др. О зависимости физиологических и патологических эффектов адреналина от изменений метаболизма сердца. // Кардиология. – 1978. – Сю 83 – 89.
57. Ратнер Н. А. Артериальная гипертензия. – М. : Медицина, 1974. - 415 с.
58. Ратнер Н. А. , Палеева Ф. М., Серебровская Ю. А. и др. Симптоматическая гипертензия при первичном альдостеронизме и её диагностика. – Терапевт. Арх., 1978, № 10, с. 38-44.
59. Рыбаков С. И., Голота О. В., Беникова Е. А., и др. Применение эхографии в диагностике заболеваний надпочечников и половых желез // Врачебное дело. – 1985. - № 7. – стр. 48-51.
60. Савушкина А. С. Синдром Иценко - Кушинга. - Л.: ГИДУВ, 1980. – 78 с.
61. Селезнёв Ю. М. Биохимические основы действия глюкокортикоидов на сердце : Обзор// Пробл. эндокринологии. – 1982. - № 2. – С. 73 – 79.
62. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме – М.: Медицина, 1960. – 179 с.
63. Сергеева Т. В., Богатырёв О. П., Молчанова Г. С. И др. О гормональной активности случайно выявленных опухолей надпочечников ( инциденталом ) // Материалы девятого (одиннадцатого) Рос. симп. по хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 397 – 401.
64. Славина Л. С. Сердце при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 1979. – С. – 182.
65. Стаут Р. У. Гормоны и атеросклероз / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1985. – 237 с.
66. Татонь Ян. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение. – Варшава, 1981. – 363 с.
67. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – С. 393 - 395

68. Трунина А. А., Куренева Т. С., Курманова А. К., Черемис В. А. Артериальная гипертензия и заболевания эндокринной системы. // *Здравоохранение Казахстана*. – 1983. - №6. – С. 43 – 45.
69. Удельнов М. Г., Тумаркина К. М., Орлова Ц. Р. Регуляция расслабления миокарда и проблема активности диастолы. // *Кардиология*. – 1977. - № 8. – С. 148 – 153.
70. Чачибая В.А. Диссерт. кандидата мед. наук // 1986г.
71. Черемисин В. М., Пчелин И. Г., Савелло В. Е., и др. Компьютерно-томографическая характеристика опухолей надпочечников // *Вестник рентгенологии и радиологии*.- 1996. – стр. 369-395.
72. Шевелев Г. И., Кардаков Ю. И. Динамика липидного обмена при комплексном лечении алиментарного ожирения// *Тер. арх.* – 1984. - № 9. – С. 114 – 116.
73. Abraham G.E. // *Radioimmunoassay of steroids in biological materials/* - Copenhagen. – 1974. – P. 7 – 37.
74. Abrams HL, Siegelman SS, Adams PF, et al. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: A prospective study // *Radiology*. – 1982. - N 143. – P. 121-125.
75. Ackerman R., Bachmann K.D. Behretd et al. Renal and adrenal tumors: pathology, radiology, ultrasonography, MRI, therapy, immunology// Berlin. – 1987. – 275 s.
76. Ansari A. N. Familial extra – adrenal pheochromocytoma// *Med.* 1985 – Vol. 45 – N 2. – P. 228 – 229.
77. Bretan P. N., Lorig R. Adrenal imaging – Computed tomographic scanning and magnetic resonance scanning // *Urol. Clin. North. Am.* – 1989. – Vol. 16, N 1. – P. 505 – 509.
78. Cohen C. D., Dent D. M. Pheochromocytoma and acute cardiovascular death// *Postgrad. med. J.* 1984. – Vol. 60. – N 2. – P. 111 – 115.

79. Davidson A. J., Hartvann A.S. Imaging strategies for tumors of the kidney, adrenal gland and retroperitoneum// *C A Cancer J. Clin.* – 1987. – Vol. 37, N 4. – P. 151 – 157.
80. Denton D. A., Coghlan J. P., Fei D. T. et al. Stress, ACTH, salt intake and high blood pressure// *Clin. exp. Hypertension.* - 1984. - Vol. 6 A. – N 1 - 2. – P. 403 – 415.
81. Dunnick N. R. Adrenal imaging: Current status// *Amer. J. Roentgenol.* – 1980. – Vol. 154, N 5. – P. 927 – 936.
82. Faike T. H., Peetom J.J., De Roos A. et al. Gadolinum DTPA enhanced MR imaging of intravenous extension of adrenocortical carcinoma // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1988. – Vol 12, N 12. – P. 331 – 336.
83. Fernandez – Real J. M., Ricart – Engel W., Simo R. Preclinical Cushing's syndrome: report of three cases and literature review// *Horm. Res.* – 1994. – Vol. 41, N 5 – 6. – P. 230 – 235.
84. Fontaine P., Wemeau J. L., Racadot A., Fossati P. Les catecholamines dans l'expression cardio – vasculaire des pheochromocytomes. I. Rote physiologique de la noradrenaline, de l'adrenaline et de la dophamine // *Ann. Endocr. (Paris).* 1986. - Vol. 47. – N 3. – P. 188 – 196.
85. Fossati P., Fontaine P., Racadot – Lerou N. et al. Les catecholamines libres urinaires : Dophamine, noradrenaline et adrenaline dans les pheochromocytomes./ *Rev. Frans. Endocr. Clin.* - 1984. - Vol. 25. – N 4. – P. 438 – 447.
86. Guerin C. K., Wahner H. W., German C. A. et al. Cjmhuted tomography versus radioisotope imaging in adrenocortical diagnosis// *Am. J. Med.* – 1983. - Vol. 75, N 9. – P. 653 – 658.
87. Geisler F., Barth G., Jaeck D. et al. Un cas de pheochromocytome a localisation cardiaque. Revue de la literature// *Presse med.* – 1985. – Vol. 14. – N 18. – P. 1024 – 1026.

88. Glaser G. M., Francis I.R., Qunit L. Imaging of adrenal glands // Invest. Radiol. – 1988. – N 23. – P. 3 – 7.
89. Glaser G. M., Weiman P. J., Sagel S.S. et al. Nonfunctioning adrenal mass: incidentall discovery on computed tomography // Amer. J. Roentgenol. – 1982. – N 139. – P. 81 – 85.
90. Goldfien A. Phaeochromocytoma// J. Clin. Endocr. - 1981. - Vol. 10. – N 3. – P. 607 – 630.
91. Huttinen J. K., Pietinen P., Pushka P. Factors and Hyprtension // Acta med. scand. - 1985. - Suppl. 701. – N 2. – P. 72 – 82.
92. Iaffe B. M., Behrman H. R.// Methods of hormone radioimmunoassey. – Academic Press. New – York. – San – Francisco. – London. – 1974. – 520 p.
93. James T. N. On the cause of Sudden Death in Pyeochromocytoma, with Special Reverence to the Pulmonary Arteries, the Cardiac Conducion System, and the Aggregation of Plateiets// Circulation. - 1976. - Vol. 54. - N2. – P. 348 – 356.
94. Kannel W. B., Rhom T.J. Declining cardiovascular mortality// Circulation. - 1984. - Vol. 70. – N 3. – P. 331 – 336.
- 95 . Kluge F., Kubon G., Hertting G., Kropelin T., Schollmeyer P. Die klinischchemische und radiologische diagnostik des dheochromozytoms// Med. Klin. – 1984. – Bd. 79. – N 3. – S. 93 – 97.
- 96 Krieger D. T. Cushing’s syndrome// Monogr. Endocrinol. – 1982. – Vol. 22. – P. 1 – 142.
- 97 . Krieger D. T. Pathophysiology and threatment of Cushing’s disease// Prog. clin. Biol. Res. – 1982. – Vol. 87. – P. 19 – 32.
98. Lapidus L., Dengtsson C., Lindqist O. et al. Tridlicerides – main lipid risk factor for cardiovascular disease in women?// Acta med. scand. - 1985. - Vol. 217. – N 5. – P. 471 – 489.

99. Marchal G., Gelin J., Verbenken E et al. High resolution real time ultrasonography of the adrenal glands: A routine examination? *J. Ultrasound Med.* – 1986. – Vol 5. – N 7. – P. 65 – 69
100. Medeiros L. J., Bolf B. C., Balogh K., Federman M. Adrenal pheochromocytoma: A clinicopathologic review of 60 cases // *Hum. Pathol.* – 1985. – Vol. 16. – N 6. – P. 580 – 589.
101. Mitnick J.S., Bosniak M.A., Megibov A. J., Naidich D.p. Non – functioning adrenal adenomas discovered incidentally on computed tomography // *Radiology.* – 1983. – Vol. 148. – N. 4. – P. 495 – 501.
102. Miyamori I., Iki R. Pre - clinical Cushing's syndrome: report of case and review of the literature// *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* - 1994. - Vol. 70, N 1. – P. 25 – 30.
103. Muller O. A. Diagnose des Cushing – syndromes// *Dtsch. med. Wschr.* – 1985. – Bd. 110. – N 49. – S. 1897 – 1900.
104. Muller O. A., Yartwimmer J., Hauer A. et al. Corticotropin – releasing factor (CRF): Stimulation in normal controls and in patients with Cushing's syndrome// *Psychoneuroendocrinology.* - 1996. - Vol. 11. - N 1. – P. 49 – 60.
105. O' Connor D. T., Gochman N. Lactic Dehydrogenase Activity in Human Pheochromocytoma// *J. A. M. A.* – 1983. – B 243. – P. 383 – 385.
106. Panagia V., Pierce G. N., Dhalla K. S. et al. Adaptive changes in subsellular calcium transport during catecholamine – induced cardiomyopathy// *J. molec. cell. Cardiol.* - 1985. - Vol. 17. – N 4. – P. 411 – 420.
107. Roberts J.M. Oestrogens and hypertension// *J. clin. Endocr.* - 1981. - Vol. 10. – N 3. – P. 489 – 512.
108. Rosse E. J., Linch D. C. The clinical response to treatment adult Cushing's syndrome following remission of hypercortisolaemia // *Postgrad. med. J.* - 1985. - Vol. 61. – N 7/3. – P. 205 – 211.

109. Saad M. F., Frazier O. H., Yickey R. C., Samaan N. A. Intrapericardial pheochromocytoma// Amer. J. Med. - 1983. - Vol. 75. - N 2. – P. 371 – 375.
110. Satura T., Suzuki H., Handa M. et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome// J. Clin. Endocr. - 1986. - Vol. 62. – N 2. – P. 275 – 279.
111. Sever P. S., Roberts J. C., Shell M. E. Pheochromocytoma// J. clin. Endocr. - 1980. - Vol. 9. - N 3. – P. 543 – 568.
112. Shapiro B., Sisson J. C., Eyre P. et al. <sup>131</sup> I – MIBG – A new agent in diagnosis and treatment of pheochromocytoma// Cardiology. – 1985. – Vol. 72. – Suppl. 1. – P. 137 – 142.
113. Takeda N., Yasuda K., Horiua T. et al. Clinical investigation on the mechanism of glucose intolerance in Cushing's syndrome// Folia Endocrinol. jap. - 1986. - Vol. 62. – N 5. – P. 631 – 632.
114. Thoren m., Adamson U., Sjoberg H. E. Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome// Acta. endocr. (Kbh.). – 1985. – Vol. 109. – N. 4. – P. 451 – 457.
115. Thomson N.W., Cheug P.S.Y. Diagnosis and treatment of functioning and nonfunctioning adrenocortical neoplasms including incidentaloma // Surg. Clin. North. Am. – 1987. – Vol 67, N 7. – P. 423 – 426.
116. Troxler R. G., Sprague E. A., Albanese R. A. et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography// Atherosclerosis. - 1977. - Vol. 26. – N 2. – P. 151 – 162.
117. Villa A. La morte improvvisa. Cause cardiache e cause extracardiache// Minerva Med. – 1986. – Vol. 77. – N. 17. – P. 713 – 717.
118. White F. E., White M.C., Dury P.L. et al. Value of computed tomography of the abdomen and the chest in investigation of Cushing's syndrome // Br. Med. J. – 1982. – Vol 284, N 12. – P. 771 – 775.

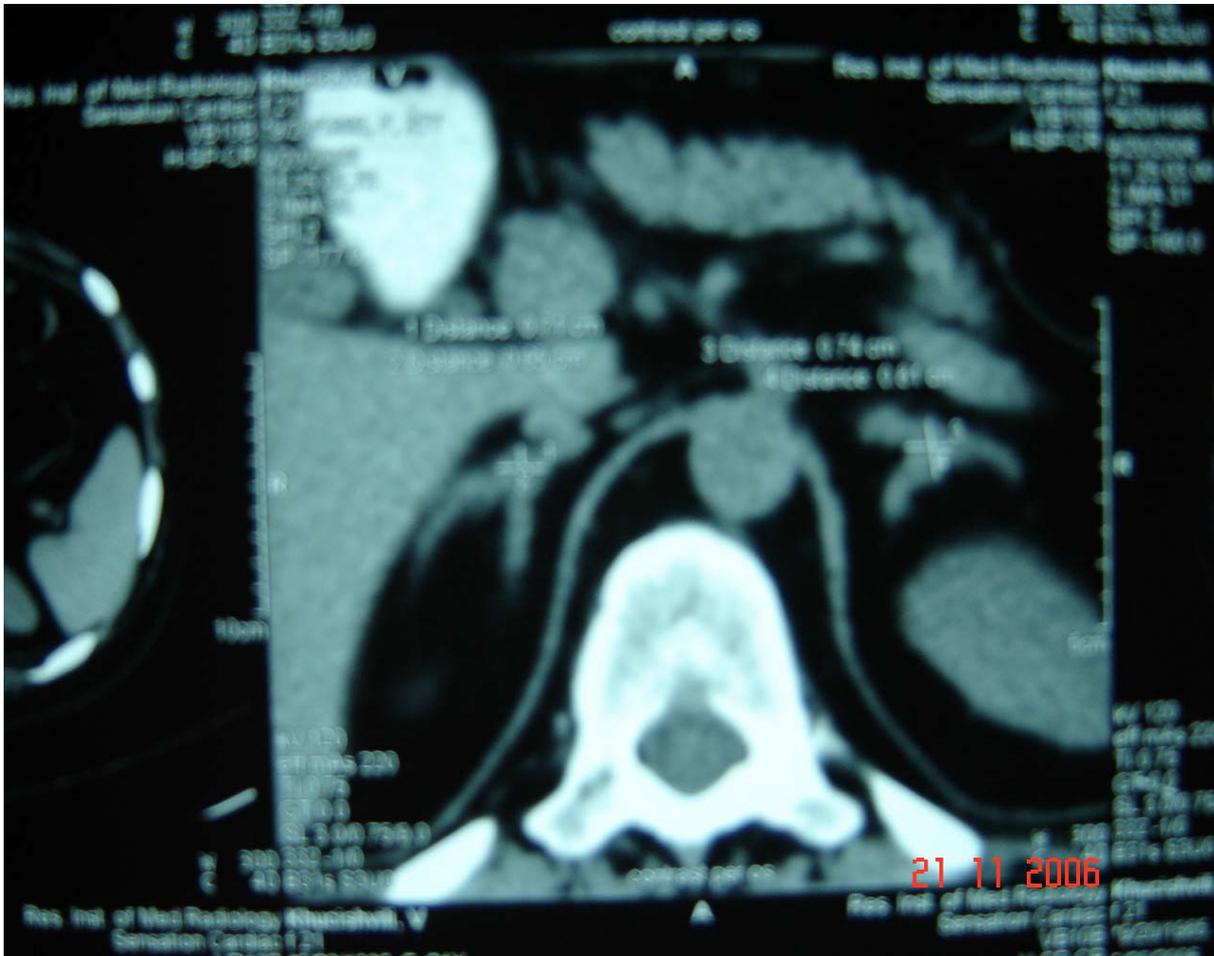
119. Wieland D. M., Wu J.L., Brown L.E et al. Radiolabeled adrenergic neuronblocking agents // J. Nucl. Med. – 1980. – Vol. 21, N 7. – P. 349 – 353.
120. Wilkie F. L., Hatter J. B., Prinz P. N. et al. Age – related changes in venous catecholamines basally and during epinephrine infusion in man. J. Geront. – 1985. – Vol. IV. 40. – N 2. – P. 133 – 140.
121. Zonnerveld F. W. Современное состояние и будущее компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 1999. - № 1. – С. 44 – 56.



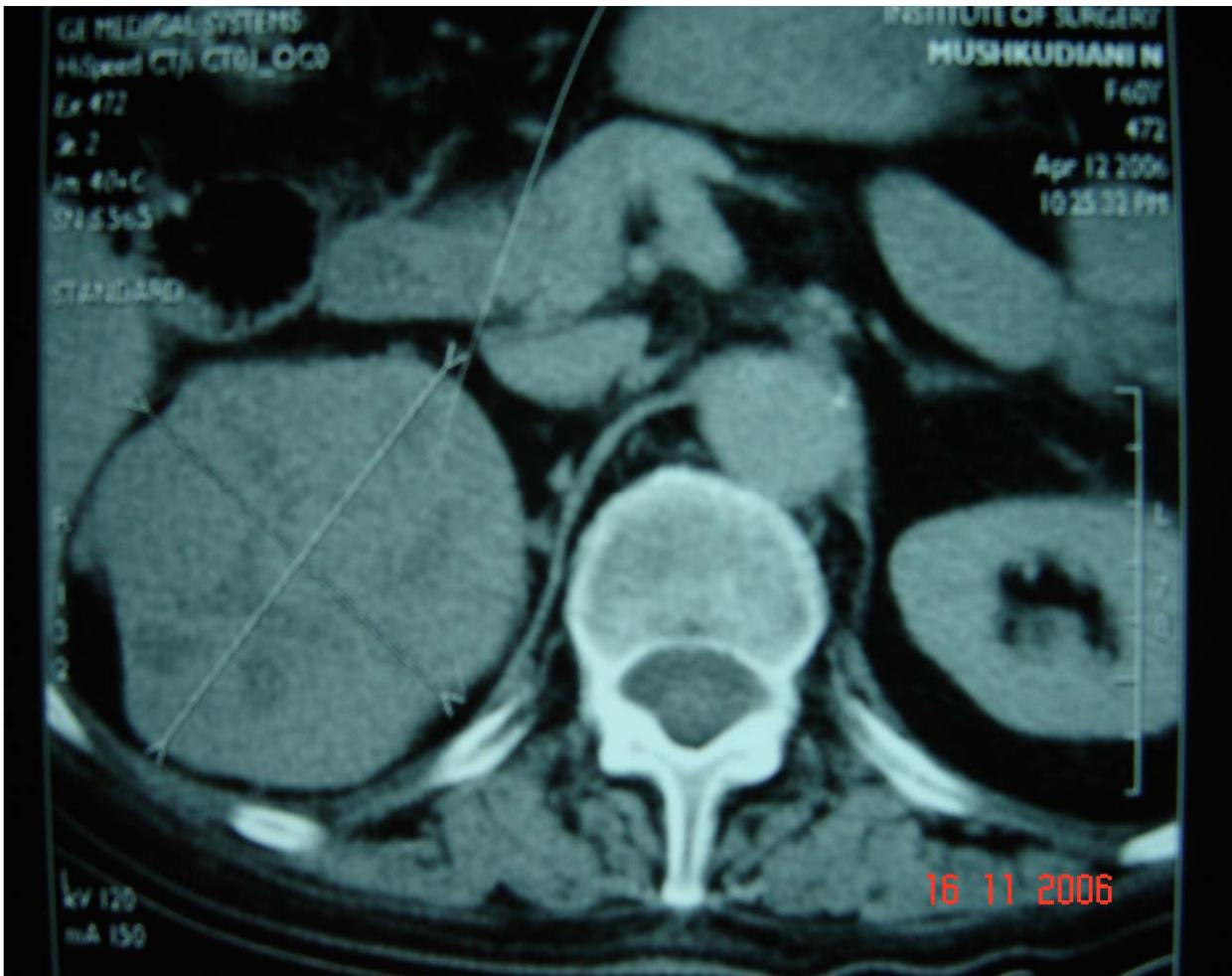
Ультразвуковое исследование надпочечника (опухоль правого надпочечника )



Магнитно-резонансная томография гипофиза ( “Пустое турецкое седло”)



Компьютерная томография надпочечников ( “двусторонняя узелковая гиперплазия надпочечников ”)



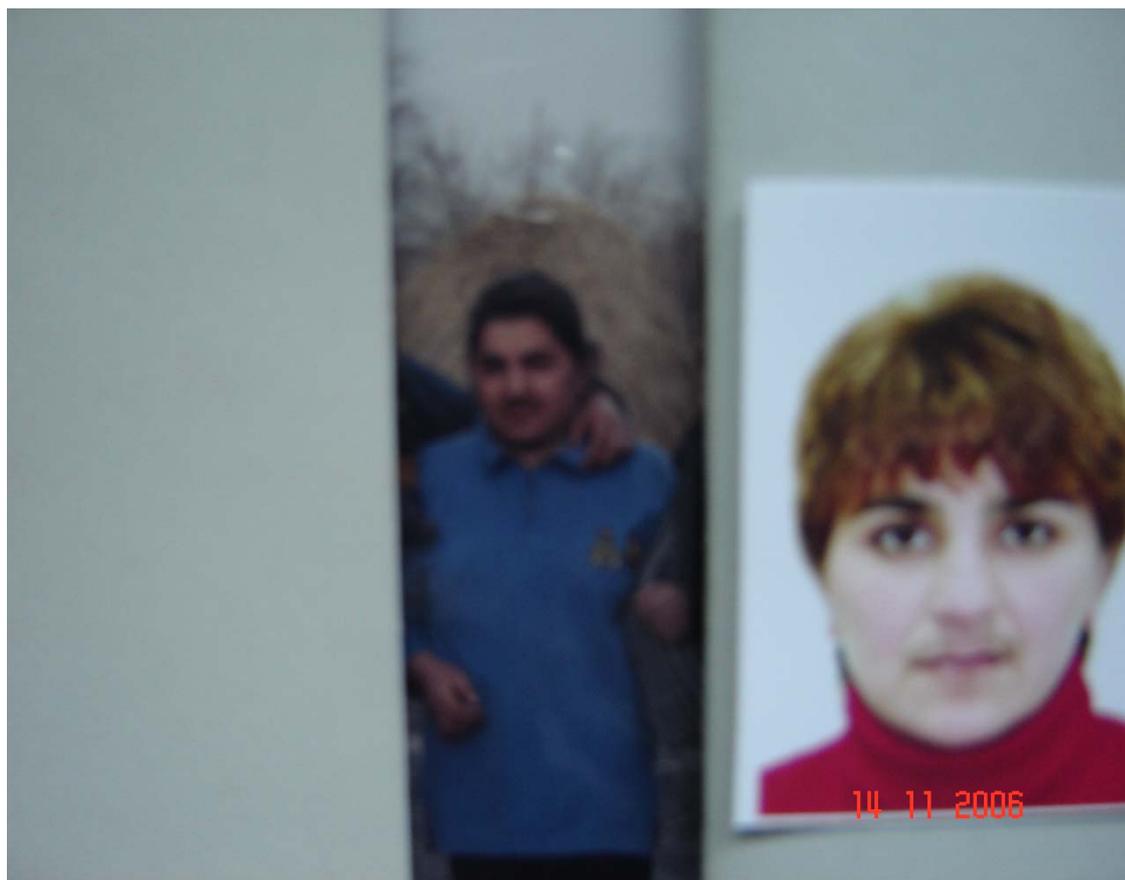
Компьютерная томография надпочечников (опухоль правого надпочечника)



Больная с Синдромом Иценко-Кушинга до и после хирургического лечения



Больная с Болезнью Иценко-Кушинга до и после хирургического лечения



Больная с Болезнью Иценко-Кушинга до и после медикаментозного  
лечения



Больная с Болезнью Иценко-Кушинга до и после хирургического лечения