

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

**მაკა კორინთელი**

**კლინიკის, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის თავისებურებანი  
ქრომაფინომით და ჰიპერკორტიციზმით დაავადებულ  
ავადმყოფებში**

14.00.03 – ენდოკრინოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის  
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაციის

**ავტორეფერატი**

თბილისი  
2006

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტში

- სამეცნიერო ხელმძღვანელი: – **ელენე გიორგაძე**  
მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი
- ოფიციალური ოპონენტები: – **ციური სუმბაძე**  
ბიოლოგიის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი (14.00.03)
- დავით კეზელი**  
მედიცინის მეცნიერებათა  
კანდიდატი (14.00.03)
- კობა კოპლატაძე**  
მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი (14.00.03)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის \_\_\_\_\_ საათზე,  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო  
საბჭოს M 14.03 9 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. 33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზ. 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის \_\_\_\_\_

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

ნ. კაკაურიძე

Тбилисский Государственный Медицинский  
Университет

*на правах рукописи*

**Мака Коринтели**

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

14.00.03 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание  
учёной степени кандидата медицинских наук

Тбилиси

2006

Работа выполнена в Тбилиском Государственном Медицинском Университете

- Научный руководитель: - **Елена Гиоргадзе**,  
доктор медицинских наук,  
профессор
- Официальные оппоненты: - **Циури Сумбадзе**  
доктор биологических наук,  
профессор( 14.00.03)
- Давид Кезели**  
кандидат медицинских  
наук (14.00.03)
- Коба Коплатадзе**  
доктор медицинских наук,  
профессор( 14.00.03)

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2006 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета М 14.03 № 9 Тбилиского Государственного Медицинского Университета (0177, Тбилиси, пр. Важа Пшавела, 33)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилиского Государственного Медицинского Университета (0160, Тбилиси, пр. Важа Пшавела, 29)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2006 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Н. Какауридзе

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

### პრობლემის აქტუალობა

ენდოკრინული დაავადებების უმრავლესობა მიმდინარეობს არტერიული ჰიპერტენზიით (ქრომაფინომა, იცენკო კუშინგის დაავადება და სინდრომი, აკრომეგალია, სიმსუქნე და ა. შ.), რომლებსაც ახასიათებთ პათოგენეზის და კლინიკური მიმდინარეობების თავისებურებანი და განსხვავებულია ჰიპერტონული დაავადებისაგან (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; ჩაჩიბაია ვ.ა., Roberts J.M., 1981). ხანგრძლივი არსებობა, თუნდაც მსუბუქი ფორმის არტერიული ჰიპერტენზიის იწვევს გულის, თავის ტვინის, თირკმლის სისხლძარღვების დამახასიათებელ ცვლილებებს. ამ ცვლილებებით გამოწვეული გართულებები (ცერებრალური, კარდიოვასკულარული) ინვალიდობის და სიკვდილიანობის ხშირი მიზეზია. აქედან გამომდინარე, არტერიული ჰიპერტენზიის ადრეული და ზუსტი დიაგნოზის დიაგნოსტიკა მოითხოვს პაციენტის მრავალმხრივ გამოკვლევას დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით, რის შემდეგ შესაძლებელი იქნება არამარტო ზუსტი დიაგნოსტიკა, არამედ განვითარების მექანიზმების გაშიფვრა და მკურნალობის სწორი ტაქტიკის შერჩევა

არტერიული ჰიპერტენზია – ეს არის არტერიული წნევის მომატების სინდრომი. არტერიული ჰიპერტენზიის 90-95% შემთხვევას წარმოადგენს ჰიპერტონული დაავადება (ესენციური არტერიული ჰიპერტენზია), სხვა შემთხვევაში ადგილი აქვს მეორად, სიმპტომურ არტერიულ ჰიპერტენზიას: თირკმლისმიერი – 3-4%, ენდოკრინული – 0,1 – 0,3%, ჰემოდინამიური, სტრესული, განპირობებული ზოგიერთი წამლის მიღებით და ორსულთა.

ქრომაფინომა გავრცელებულია, დაახლოებით, 0,03% შემთხვევაში. ამ დაავადებით აშშ ყოველწლიურად იღუპება დაახლოებით 800 ადამიანი. ამ ავადმყოფების ასაკი 30-40 წელია.

სამწუხაროდ, ჰორმონალური რეგულაციის დარღვევების მოქმედება დაავადების ფორმირებაზე და მიმდინარეობაზე შესწავლილი არ არის. არ არსებობს ერთიანი შეხედულება პათოგენეზის, კლინიკის და მკურნალობის მეთოდების შესახებ ამ დაავადებების დროს, საკმარისი ყურადღება არ ეთმობა დაავადების განვითარების თავისებურებისა და მიმდინარეობის შესწავლას.

მიუხედავად დიაგნოსტიკის მეთოდების მრავალფეროვნებისა, ხშირ შემთხვევაში, მაინც რთულია არტერიული ჰიპერტენზიის ეტიოლოგიის დადგენა. ლიტერატურული მონაცემებიც ადასტურებენ, რომ ეს პრობლემა ბოლომდე შესწავლილი არ არის ( 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). ხშირად ენდოკრინული დაავადება იწყება ან ვლინდება გულსისხლძარღვთა სისტემის დაზიანების სიმპტომებით ( Славина Л. С.,1979; Lapidus L., Dengtsson C., Lindqist O. et al.,1985). ამ შემთხვევაში კარდიოლოგიური სიმპტომები ნიღბავს ენდოკრინულს და პაციენტი შემთხვევით ხდება კარდიოლოგიური პროფილის ავადმყოფი და შესაბამისად, მკურნალობაც ტარდება ეტიოლოგიური ფაქტორის გამომჟღავნების გარეშე.

არ იქნება გადამეტებული, თუ ვიტყვით, რომ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობის გათვალისწინების გარეშე არ შეიძლება სწორად შეფასდეს

დაავადების მიმდინარეობა, დაინიშნოს ადექვატური მკურნალობა და განისაზღვროს დაავადების პროგნოზი. განსაკუთრებით ეს ეხება ენდოკრინული სისტემის დაავადებებს ( Левина Л. И.,1985; Ратнер Н. А. , Палеева Ф. М., Серебровская Ю. А. и др.,1978.)

ავთვისებიანი ჰიპერტენზია ეს არის მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება არტერიული წნევის ციფრების მყარი მომატებით (დიასტოლური წნევა > 130 mmHg), თვალის ფსკერის დაზიანებით (ბადურაში სისხლჩაქცევა, ექსუდაცია და ხშირად თვალის ნერვის შეშუპება) და თირკმლის უკმარისობის განვითარებით. პაციენტების უმრავლესობა ავთვისებიანი ჰიპერტენზიით – არიან პაციენტები მეორადი ავთვისებიანი ჰიპერტონული სინდრომით, რომელიც ხშირად ვითარდება ენდოკრინული პათოლოგიის დროს (ქრომაფინომის, კონის სინდრომის, რენინმაპროდუცირებელი სიმსივნის დროს).

ჰიპერტენზიის მკურნალობა საგრძნობლად აუმჯობესებს სიცოცხლის ხარისხს და მის ხანგრძლივობას. ვინაიდან არანამკურნალები ჰიპერტენზია პირდაპირ პროპორციულია ინსულტის, გულის იშემიური დაავადების, გულის უკმარისობის, თვალის ბადურის დაზიანების, თირკმლის დაავადების სიხშირესთან, აუცილებელია ჰიპერტენზიის განვითარების მექანიზმების შესწავლა. (Теппермен Д., Теппермен Х.,1989; . James T. N.,1976).

აქედან გამომდინარე, ქრომაფინომის და ჰიპერკორტიციზმის კლინიკის, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის შესწავლა და მათი მექანიზმების გაშიფვრა აუცილებელია დიაგნოზის დასადგენად დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიაზე, რათა დროულად იქნეს აცილებული თავიდან ისეთი ორგანული გართულებები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ავადმყოფის სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე და ხარისხზე.

## კვლევის მიზანი და ამოცანები

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრომაფინომის და ჰიპერკორტიციზმის დროული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის კრიტერიუმების შესწავლა.

დასახული მიზნის მისაღწევად ჩვენ დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

➤ პაციენტებში, იცენკო კუშინგის დაავადებებით და სინდრომით, შესწავლილ იქნას კორტიზოლის და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის (აკტჰ) დღეღამური სეკრეცია სისხლში და 17 – OKS ექსკრეცია დღეღამურ შარდში.

➤ ქრომაფინომით დაავადებულ პაციენტებში შესწავლილ იქნას კატექოლამინების ( ადრენალინის, ნორადრენალინის, ვანილილნუშისებრი მჟავის) ექსკრეცია დღეღამურ და ჰიპერტონული კრიზიდან 3 საათის განმავლობაში შეგროვებულ შარდში.

➤ ქრომაფინომით, იცენკო-კუშინგის დაავადებით და სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში შესწავლილ იქნას გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა.

➤ შესწავლილ იქნას ტოპიკური დიაგნოსტიკის მეთოდები.

➤ შესწავლილ იქნას გამოკვლევის ლაბორატორიული მეთოდების ღირებულება.

## მეცნიერული სიახლე

სადისერტაციო ნაშრომი წარმოადგენს ერთადერთ სისტემატიზებულ ნაშრომს დღეისათვის არსებულ საკითხთან დაკავშირებით, რომელიც ეყრდნობა მრავალფეროვან კლინიკას, გამოკვლევებს და მკურნალობას ქრომაფინომით, იცენკო-კუშინგის სინდრომით და დაავადებით დაავადებულ პაციენტებს ერთი კლინიკის ფარგლებში.

### **ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა**

გამოკვლევების მსვლელობის დროს მიღებულ შედეგებს დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს დაავადების დროულად გამოვლენისათვის, როდესაც არსებობს ეჭვი თირკმელზედა ჯირკვლოვან ჰიპერტენზიაზე.

დაავადების დიაგნოსტიკის შემდეგ აუცილებელია შეირჩეს მკურნალობის ოპტიმალური მეთოდი, რომლის მიზანია დაავადების კლინიკური სიმპტომების უკუგანვითარება, კატექოლამინების დონის ნორმალიზაცია შარდში, კორტიზოლის და ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ნორმალიზაცია და მისი სეკრეციის რითმის აღდგენა სისხლში. ამის შედეგად შესაძლებელი იქნება ისეთი გართულებების დროულად აცილება, როგორცაა ცერებრალური, კარდიოვასკულარული და ა. შ.

### **დაცვაზე გამოტანილი ძირითადი დებულებები**

1. ავადმყოფებს დისპლასტიური ტიპის სიმსუქნით, მუქი წითელო ფერის სტრიებით, მატრონიზმით აუცილებლად უნდა განესაზღვროთ კორტიზოლის და კორტიკოტროპინის ცირკადული რიტმი.

2. ქრომაფინომით დაავადებულ პაციენტებს პაროქსიზმული მიმდინარეობით ზუსტი ჰორმონალური დიაგნოსტიკისათვის აუცილებლად უნდა განესაზღვროთ კატექოლამინების ექსკრეცია 3 საათიან შარდში ჰიპერტონული კრიზის შემდეგ, ხოლო მუდმივი და შერეული ფორმით – კარექოლამინების ექსკრეცია დღელამურ შარდში.

3. ავადმყოფებს, თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამოწვეული ჰიპერტენზიით, ეკგ-ზე აღინიშნება ჰიპოკალიემიის, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ნიშნები და რითმის დარღვევა.

4. ქრომაფინომის და იცენკო-კუშინგის სინდრომის ტოპიკური დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია თირკმელზედა ჯირკვლის ულტრაბგერითი და კომპიუტერული კვლევა, ხოლო იცენკო-კუშინგის დაავადებისათვის – დამატებით ჰიპოფიზის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია.

### **სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია და პუბლიკაციები**

სადისერტაციო ნაშრომი აპრობირებული იქნა თ.ს.ს.უ კლინიკური და ექსპერიმენტული მედიცინის ს/კ ინსტიტუტის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე (ოქმი 6, 26.06.2005) და თსსუ შინაგანი დაავადებების კათედრაზე (ოქმი 10, 29.02.2006).

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 5 სტატია, მათ შორის, 3 რეფერირებად ჟურნალში. დისერტაციის მასალები მოხსენებული იქნა საქართველოს ენდოკრინოლოგთა I ყრილობაზე - 2004წ. წარმოდგენილია 2 პოსტერი – მე-10 ენდოკრინოლოგთა საერთაშორისო კონგრესზე ჰონგ-კონგში – 2006წ. და მე-8 ენდოკრინოლოგთა ევროპულ კონგრესზე გლაზგოში – 2006წ.

## ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა

დისერტაცია წარმოდგენილია რუსულ ენაზე, 96 ნაბეჭდ გვერდზე და შეიცავს შემდეგ თავებს: შესავალს, ლიტერატურულ მიმოხილვას, მასალას და მეთოდებს, საკუთარ გამოკვლევებს და შედეგებს, დასკვნებს, პრაქტიკულ რეკომენდაციებს და გამოყენებულ ლიტერატურას. დისერტაცია ილუსტრირებულია 3 სქემით, 2 დიაგრამით და 22 ცხრილით. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 121 წყაროს.

## გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

ქ. თბილისის 4 კლინიკური საავადმყოფოს ენდოკრინულ დარღვევათა განყოფილებაში 1988 წლიდან გამოკვლეული იქნა 97 ავადმყოფი სავარაუდოდ თირკმელზედა ჯირკვლოვანი გენეზის არტერიული ჰიპერტენზიით. ავადმყოფების ასაკი მერყეობდა 19 და 68 წლამდე. დაავადების ხანგრძლივობა იყო 6 თვიდან 14 წლამდე. მათ შორის, ქალი იყო 59, მამაკაცი – 38.

თირკმელზედა ჯირკვლის დაავადების განვითარების ენდოკრინული მექანიზმების შესასწავლად, ყველა პაციენტს ჩაუტარდა შემდეგი გამოკვლევები: კორტიზოლისა და კორტიკოტროპინის ცირკადული რიტმის განსაზღვრა სისხლში, 17 – OS განსაზღვრა შარდში, ადრენალინის, ნორადრენალინის და ვანილილმუნისებრი მჟავის განსაზღვრა დღელამურ და კრიზიდან 3 საათის განმავლობაში შეგროვებულ შარდში, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის განსაზღვრის ტესტი.

გარდა ზემოთაღნიშნული, აუცილებელი გამოკვლევებისა, გამოყენებული იქნა შემდეგი გამოკვლევები: სისხლის და შარდის საერთო ანალიზი, სისხლის ბიოქიმიური ანალიზი, ელექტროლიტური ცვლა, კოაგულოგრამა, ელექტოკარდიოგრაფია, გულის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, დენსიტომეტრია.

ამ გამოკვლევების შემდეგ აუცილებელი იყო დაავადების ლოკალიზაციის განსაზღვრა. ამ მიზნით, გამოყენებული იქნა თირკმელზედა ჯირკვლის ულტრაბგერითი გამოკვლევა, კომპიუტერული ტომოგრაფია და ჰიპოფიზის მაგნიტურ – რეზონანსული ტომოგრაფია ( სხივური და ინტერვენციული დიაგნოსტიკის სამეცნიერო -კვლევით ინსტიტუტში).

საკვლევი მასალის ციფრობრივი მონაცემები დამუშავებულია ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით სტიუდენტის კრიტერიუმის (t) გამოყენებით, სარწმუნოდ ვთვლიდით სხვაობას  $P \leq 0,05$ -ის მნიშვნელობისას.

## გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა

თირკმელზედა ჯირკვლის დაავადებები არ იყო დიაგნოსტირებული არც ერთ შემთხვევაში არტერიული ჰიპერტენზიის 1 წლამდე არსებობის დროს. არტერიული ჰიპერტენზიის 3 წლამდე არსებობისას ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 3 შემთხვევაში; 5 წლამდე – 9 შემთხვევაში და 5 წელზე მეტი – 16 შემთხვევაში. არტერიული ჰიპერტენზიის 5 წლამდე არსებობის დროს იცენკო – კუშინგის დაავადების დიაგნოზი იყო დასმული 6 შემთხვევაში, ხოლო 5 წელზე მეტის დროს – 14 შემთხვევაში. არტერიული ჰიპერტენზიის 3 წლამდე არსებობისას იცენკო – კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი დადგინდა 6 შემთხვევაში, 5 წლამდე – 4 შემთხვევაში, 5 წელზე ზემოთ – 5 შემთხვევაში. იცენკო – კუშინგის პარანეოპლასტური სინდრომის დიაგნოზი დადგინდა 2 შემთხვევაში არტერიული



ჰიპერტენზიის 5 წელზე ზემოთ არსებობის დროს. ქრომაფინომის რეციდივის დიაგნოზი – 2 შემთხვევაში. (ცხრილი 1).

ცხრილი №. 1. ავადმყოფების განაწილება არტერიული ჰიპერტენზიის ხანგრძლივობის მიხედვით.

ნოზოლოგია	ხანგრძლივობა	1 წლამდე	3 წლამდე	5 წლამდე	5 წელზე მეტი
ქრომაფინომა n=28		—	3	9	16
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=20		—	—	6	14
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=15		—	6	4	5
ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტპ-სინდრომი n=2		—	—	—	2
სხვა ეტიოლოგიის აპ n=30		2	6	13	9
ქრომაფინომის რეციდივი n=2		—	—	—	2

n – ავადმყოფების რაოდენობა

თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიის დიაგნოზი 18 წლამდე არ იყო დასმული არც ერთ შემთხვევაში. ასაკობრივ ჯგუფში 18 დან 25 წლამდე იცენკო – კუშინგის დაავადების დიაგნოზი იყო დასმული 4 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი – 3 შემთხვევაში. ჯგუფში 26-დან 35 წლამდე ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 4 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის დაავადების დიაგნოზი 11 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი - 6 შემთხვევაში. ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტპ – სინდრომი -1 შემთხვევაში. ასაკობრივ ჯგუფში 36-დან 45 წლამდე ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 10 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის დაავადების დიაგნოზი 5 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი 3 შემთხვევაში, ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტპ – სინდრომი - 1 შემთხვევაში. ჯგუფში 46 წელზე ზემოდ ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 14 შემთხვევაში, იცენკო – კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი 3 შემთხვევაში. ქრომაფინომის რეციდივის დიაგნოზი იყო დასმული 2 შემთხვევაში. პაციენტების ასაკი იყო 44 და 56 წელი. დანარჩენ 30 შემთხვევაში არტერიული ჰიპერტენზია გამოწვეული იყო სხვა, არაენდოკრინული მიზეზებით (ცხრილი №2).

ცხრილი №2. ავადმყოფების განაწილება ასაკის მიხედვით.

დაავადება ასაკი	ქრომა- ფინომა n=28	ქრომაფინო- მის რეციდივი n=2	იცენკო- კუშინგის დაავადება n=20	იცენკო- კუშინგის სინდრომი n=15	ექტოპიურად მაპროდუცირე- ბელი აკტჰ სინდრომი n=2	სხვა ეტი- ოლოგიის აპ n=30
18 წლამდე	—	—	—	—	—	2
18-25 წელი	—	—	4	3	—	3
26-35 წელი	4	—	11	6	1	3
36-45 წელი	10	1	5	3	1	7
46 და მეტი	14	1	—	3	—	15

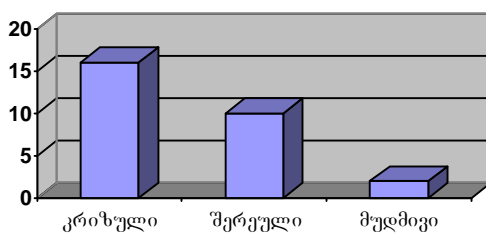
n=ავადმყოფების რაოდენობა

### ქრომაფინომის კლინიკური სურათი.

ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 28 შემთხვევაში. აქედან 18 იყო ქალი, 10 - მამაკაცი. დაავადების ხანგრძლივობა იყო 2 დან 15 წლამდე. ყველა პაციენტი უჩიოდა არტერიული წნევის ციფრების მატებას (240 – 300 / 140 – 160 mmHg).

ქრომაფინომის კლინიკური გამოვლინებები ხასიათდებოდა დიდი ვარიაბელობითა და მიმდინარეობის სხვადასხვა ვარიანტით (დიაგრამა №1).

დიაგრამა №1. ავადმყოფების განაწილება ქრომაფინომის მიმდინარეობის მიხედვით



n=28

როგორც დიაგრამიდან ჩანს, დაავადების კრიზული მიმდინარეობით იყო 16 პაციენტი, 10 – შერეული მიმდინარეობით და 2 – მუდმივი მიმდინარეობით.

პაციენტებში, დაავადების კრიზული მიმდინარეობით ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 2 შემთხვევაში დაავადების 3 წლამდე ხანგრძლივობის დროს, 4 შემთხვევაში – დაავადების 5 წლამდე ხანგრძლივობის დროს და 10 შემთხვევაში – დაავადების 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის დროს.

10 პაციენტში, რომელთაც აღენიშნებოდათ დაავადების შერეული ფორმა, ქრომაფინომის დიაგნოზი იყო დასმული 1 შემთხვევაში დაავადების 3 წლამდე

ხანგრძლივობის დროს, 4 შემთხვევაში – დაავადების 5 წლამდე ხანგრძლივობისას და 5 შემთხვევაში – დაავადების 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის დროს.

დაავადების მუდმივი მიმდინარეობის დროს ქრომაფინომის დიაგნოზი დაისვა 1 შემთხვევაში დაავადების 5 წლამდე ხანგრძლივობისას და აგრეთვე 1 შემთხვევაში დაავადების 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის დროს.

ყველა ავადმყოფი, რომელსაც ჰქონდათ დაავადების კრიზული მიმდინარეობა, უჩიოდნენ არტერიული წნევის მატების შეტევით ხასიათს. შეტევები ვითარდებოდა უეცრად. დაავადების განვითარების ადრეულ სტადიაზე (5 წლამდე) კრიზები ვითარდებოდა იშვიათად და კრიზებს შორის ინტერვალები შეადგენდა 2 – თვეს. კრიზებს შორის პერიოდში რაიმე სპეციფიურ ჩივილებს პაციენტები არ აღნიშნავდნენ.

ქრომაფინომის პაროქსიზმული ფორმის მქონე პაციენტებში კრიზები მიმდინარეობდა უფრო მძიმედ, ჭარბობდა ფსიქონევროლოგიური და ვეგეტატიური ცვლილებები.

16 პაციენტიდან ათს უფრო ხშირად აღენიშნებოდა გულის არემი ტკივილი, ქოშინი და გულისცემის შეგრძნების ჩივილები. გულისცემის სიხშირე აღწევდა 120 – 140 დარტყმას წუთში. 2 ავადმყოფში აღინიშნებოდა ბრადიკარდია (40-50 დარტყმ წუთში).

2 პაციენტში აღინიშნებოდა კუჭ – ნაწლავის სინდრომის სიმპტომები – გულისრევის შეგრძნება, ღებინება, ტკივილი მუცლის არემი, ნერწყვის გამოყოფა, შეკრულობა. ჩვენი აზრით, ტკივილები იყო გამოწვეული გლუვი კუნთების სისხლძარღვების სპაზმით და ქსოვილების იშემიით.

შეტევის დროს 6 პაციენტს აღენიშნა ტემპერატურის მატება 38 – 39 გრადუსამდე, რაც დაკავშირებული იყო კატექოლამინების ჰიპერპროდუქციით გამოწვეული ნივთიერებათა ცვლის გაძლიერებასთან და თერმორეგულაციის დარღვევასთან. კრიზის ხანგრძლივობა მერყეობდა რამოდენიმე წუთიდან რამოდენიმე საათამდე. როგორც წესი, კრიზი მთავრდებოდა უეცრად და თითქმის ერთნაირად. კრიზის შემდეგ აღინიშნებოდა დიდი რაოდენობით ღია ფერის შარდის გამოყოფა. კანი ხდებოდა ვარდისფერი, თბილი, ზოგადი მდგომარეობა უმჯობესდებოდა, მაგრამ 2 – 3 საათის განმავლობაში რჩებოდა სისუსტე, კუნთების ტკივილი, ოფლიანობა. არტერიული წნევა უბრუნდებოდა ნორმას. კრიზებს შორის პერიოდში 6 პაციენტს არ აღენიშნებოდა რაიმე სახის ჩივილი, ხოლო კლინიკურ – ლაბორატორიული მონაცემები პათოლოგიას არ ავლენდა გარდა კომპიუტერული ტომოგრაფიისა (ცხრილი №3).

ცხრილი3. სიმპტომების სიხშირე არტერიული ჰიპერტენზიური კრიზების დროს

სინდრომები	სიმპტომები	სიმპტომების სიხშირე n/%
გულსისხლძარღვოვანი	გულისცემა	12/42,0
	ტკივილი გულის არეში	26/91,0
	აკროციანოზი	1/2,0
	ცხვირიდან სისხლდენა	1/2,0
ფსიქოლოგიური	თავის ტკივილი	28/100,0
	თაბრუსხვევა	16/56,0
	მხედველობის დაქვეითება	2/5,0
	პარესთეზიები	15/51,0
	კრუნხვები	2/5,0
ვეგეტატიური	შემცივნება	22/80,0
	ოფლიანობა	13/48,0
	კანის სიფერმკთაღე	11/37,0
	კანკალი	16/56,0
	გაღიზიანება	4/10,0
	სიცხის შეგრძნება	6/20,0
მეტაბოლური	ზოგადი სისუსტე	28/100,0
	გახდობა	1/2,0
	ციებ - ცხელება	6/20,0
	წყურვილი	4/10,0
	პოლიურია	5/16,0

ზემოთაღნიშნული ჰიპერტენზიული კრიზები 6 ავადმყოფში პაროქსიზმული ფორმით წარმოადგენდა ერთადერთ კლინიკურ სიმპტომს. დროთა განმავლობაში, 5 წელზე მეტი დაავადების ხანგრძლივობის შემთხვევაში, 10 პაციენტს მუდმივად აღენიშნებოდა გულ-სისხლძარღვთა, ნერვული სისტემების, ნივთიერებათა ცვლის, გულის რითმის დარღვევები, ცვლილებები ე.კ.გ – ზე, მხედველობის, მეხსიერების, შრომისუნარიანობის დაქვეითება, ნევრასტენია, კახექსია (რაც იყო დაკავშირებული კატექოლამინების მუდმივ ზემოქმედებასთან).

10 შემთხვევაში დაავადება ხასიათდებოდა შერეული მიმდინარეობით. ამ პაციენტებს არტერიული წნევა ჰქონდათ მუდმივად მომატებული, რის ფონზეც ვითარდებოდა ჰიპერტენზიული კრიზები. ამ დროს არტერიული წნევა მკვეთრად მატულობდა, ზოგ შემთხვევაში, აღწევდა კრიტიკულ ზღვარს (300 / 140 mmHg - მდე). ამ შემთხვევაში კრიზების მიმდინარეობა არსებითად არ განსხვავდებოდა კრიზისაგან დაავადების პაროქსიზმული მიმდინარეობის დროს. მაგრამ აქ უნდა აღინიშნოს რომ პაციენტებში, შერეული ფორმის დროს, კრიზების ინტენსივობა იყო ოდნავ სუსტი და პირველ პლანზე გვევლინებოდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევების სიმპტომატიკა. ამგვარი განსხვავება შეიძლება აიხსნას იმით, რომ შერეული ფორმის დროს კრიზები ვითარდებოდა უკვე არსებული პათოლოგიური ცვლილებების ფონზე, რომლებიც გამოწვეული იყო მუდმივად მომატებული არტერიული წნევით და ადვილად აღიქმებოდა სუბიექტურად. ამასთან ერთად კრიზი, რომელიც ვითარდება შედარებით ჯანმრთელი ორგანიზმის და ნორმალური წნევის ფონზე, გადაიტანებოდა უფრო რთულად. შერეული ფორმის დროს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევების უპირატესობა შეიძლება დაკავშირებული იყოს მისი კომპენსატორული მექანიზმების განღვევასთან ხანგრძლივი არტერიული ჰიპერტენზიის ფონზე.

2 შემთხვევაში დაავადება ხასიათდებოდა მუდმივი მიმდინარეობით. ამ პაციენტებს აღენიშნებოდათ მუდმივად მომატებული არტერიული წნევა ( 240/120 mmHg), კრიზები საერთოდ არ აღენიშნებოდათ და კლინიკური სურათი თითქმის არ განსხვავდებოდა ჰიპერტონული დაავადებისაგან. ამ პაციენტების ასაკი იყო 46 წელზე მეტი. ერთი პაციენტის დაავადების ხანგრძლივობა იყო 5 წლამდე, მეორე პაციენტის – 5 წელზე მეტი. ეს პაციენტები ხანგრძლივი დროის განმავლობაში უშედეგოდ მკურნალობდნენ კარდიოლოგებთან.

ვინაიდან დღეისათვის თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამოწვეული არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკის კონკრეტული მარკერები არ არსებობს, ეს ავადმყოფები ენდოკრინოლოგებთან დაავადების დაწყებიდან ხანგრძლივი პერიოდის შემდეგ ხვდებიან, როდესაც, სამწუხაროდ, უკვე ვიტარდება შეუქცევადი ორგანული გართულებები, რაც თავის მხრივ, გავლენას ახდენს ავადმყოფის სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე და ხარისხზე. აქედან გამომდინარე, თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამოწვეული არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკა და მისი თავისებურებების გამოვლინება აუცილებელია ამ ავადმყოფების სწორი და დროული მკურნალობისთვის.

### ***ეკგ-ნიშნები ქრომაფინომის დროს.***

მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია (მპჰ) ავადმყოფებში არტერიული ჰიპერტენზიით ქრომაფინომის დროს წარმოადგენს კომპენსატორულ რეაქციას. ამასთან ერთად მპჰ – ეს არის პირველი ნაბიჯი შეგუბებითი გულის უკმარისობის, რითმის დარღვევის და გულის იშემიური დაავადების (გიდ) განვითარებაში.

დაავადების განვითარების ადრეულ ეტაპებზე მპჰ არ ვლინდებოდა ეკგ-ზე. მაგრამ, დაავადების ხანგრძლივ მიმდინარეობასთან ერთად, მარცხენა პარკუჭის მასა იზრდებოდა, მისი ელექტრული აქტივობა სულ უფრო აჭარბებდა მარჯვენა პარკუჭის ელექტრულ აქტივობას და QRS-ვექტორი იხრებოდა მარცხნივ და უკან მარცხენა პარკუჭის მხარეს.

2 ავადმყოფს მუდმივი ფორმით, 7 ავადმყოფს შერეული ფორმით (მათ შორის 5 ავადმყოფს დაავადების ხანგრძლივობით 5 წელზე ზემოთ და 2 ავადმყოფს დაავადების ხანგრძლივობით 5 წლამდე), და აგრეთვე 8 ავადმყოფს კრიზული ფორმით (მათ შორის, 1 ავადმყოფს დაავადების ხანგრძლივობით 3 წლამდე, 3 ავადმყოფს – 5 წლამდე, და 4 ავადმყოფს – 5 წელზე ზემოთ) ეკგ-ზე გამოავლინდა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ნიშნები მისი მუდმივი გადაძაბვის გამო: მაღალი R-კბილები მარცხენა გულმკერდის განხრებში ( $V_5, V_6$ ) და ავადმყოფებში შერეული ფორმით კრიზის დროს რითმის დარღვევები აღინიშნა ათივე ავადმყოფს. (წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია – 6 ავადმყოფში, 4 ავადმყოფში – სინუსური პაროქსიზმული ტაქიკარდია.)

ხანგრძლივმა დაკვირვებებმა გვიჩვენა, რომ რიტმის დარღვევები აღინიშნება კრიზებს შორის პერიოდში. წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია დაფიქსირდა ავადმყოფებში მუდმივი ფორმით.

ავადმყოფებში, კრიზული ფორმით, რითმის დარღვევები კრიზებს შორის პერიოდში გამოვლინდა 4 ავადმყოფში დაავადების ხანგრძლივობით 5 წელზე მეტი, 2 ავადმყოფში შერეული ფორმით დაავადების ხანგრძლივობით 5 წელზე მეტი.

აქედან გამომდინარე, დაავადების ხანგრძლივი არსებობის დროს (5 წელზე მეტი) ეკგ-ზე აღინიშნა მიოკარდიუმის დაზიანების ნიშნები (მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია) და რითმის დარღვევა (წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია), რაც მიუთითებს დაავადების დიაგნოსტიკის დაგვიანებაზე.

### ***ქრომაფინომის ჰორმონალური დიაგნოსტიკა***

ქრომაფინომის დიაგნოსტიკა შედგება დაავადების კლინიკური სურათის ანალიზისა, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევების ჩატარებისაგან. ქრომაფინული ქსოვილის ძირითადი ლაბორატორიული ნიშანი არის კატექოლამინების, მისი წინამორბედებისა და მეტაბოლიტების შემცველობის მომატება სისხლში და შარდში.

ნაშრომში ჩვენ ვსწავლობდით ადრენალინის (ა), ნორადრენალინის (ბ) და ვანილილ-ნუშისებრი მუავის (ვნმ) დღელამურ ექსკრეციას და სპონტანური ჰიპერტენზიური კრიზის შემდეგ 3 საათის განმავლობაში.

კატექოლამინებისა და ვ.ნ.მ. – ს დღელამური ექსკრეციის განსაზღვრა, როდესაც ეჭვია ქრომაფინული ქსოვილის სიმსივნეზე, ამ დაავადების პორმონალური დიაგნოსტიკის ყველაზე უტყუარი მეთოდია. ჩვენ ეს მეთოდი გამოვიყენეთ 38 პაციენტში.

კატექოლამინების ნორმალური შემცველობა 24 საათიან შარდში: ადრენალინი – 52,9 1,36 ნმოლ/24სთ; ნორადრენალინის – 166 10,1 ნმოლ/24სთ; ვ.ნ.მ. – 11,9 1,0 მკმოლ/24სთ.

12 პაციენტში დაავადების პაროქსიზმული ფორმით შეტევებს შორის პერიოდში ვ.ნ.მ. და კატექოლამინების ექსკრეცია იყო ნორმაში. დანარჩენ 4 ავადმყოფში მაჩვენებლები ნორმის ზედა ზღვარზე იყო ან ოდნავ აღემატებოდა ნორმის ზედა ზღვარს. (ცხრილი.№4).

ცხრილი.№4. კატექოლამინების და ვ.ნ.მ. შემცველობა დაავადების პაროქსიზმული მიმდინარეობის დროს.

	ადრენალინი ნმოლ/24სთ	ნორადრენალინი ნმოლ/24სთ	ვ.ნ.მ. მკმოლ/24სთ
ქრომაფინომა n=4	68,9±3,26	226,3± 6,1	21,9±3,4
ჯანმრთელი პირები n=10	52,9±1,36	166,0± 10,1	11,9±1,0

დაავადების შერეული და მუდმივი მიმდინარეობის შემთხვევაში ვ.ნ.მ. და კატექოლამინების დღელამური ექსკრეცია მუდმივად მომატებული იყო ყველა შემთხვევაში, ანუ 10 პაციენტში შერეული ფორმით და 2 პაციენტში მუდმივი ფორმით (ცხრილი №5).

ცხრილი .№5. კატექოლამინების და ვ.ნ.მ. შემცველობა დაავადების შერეული და მუდმივი მიმდინარეობის დროს.

	ადრენალინი ნმოლ/24სთ	ნორადრენალინი ნმოლ/24სთ	ვ.ნ.მ. მკმოლ/24სთ
ქრომაფინომა n=12	162,9±1,26	356,0 ± 8,1	41,9±1,3
ჯანმრთელი პირები n=10	52,9±1,36	166,0± 10,1	11,9±1,0

როგორც ზემოაღნიშნულიდან ჩანს, კატექოლამინების და ვ.ნ.მ. ექსკრეციის მაჩვენებლები პაროქსიზმული მიმდინარეობის დროს ნორმალური იყო 12 შემთხვევაში, როდესაც შერეული და მუდმივი ფორმის მქონე პაციენტებში მაჩვენებლები მომატებულია ყველა შემთხვევაში. აქედან გამომდინარე, ნათელია, რომ დაავადების პაროქსიზმული ტიპის დროს კატექოლამინების ექსკრეციის გამოკვლევას აქვს დაბალი დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა.

უფრო მგრძობიარე, ზუსტი დიაგნოსტიკური ტესტი აღმოჩნდა კატექოლამინების განსაზღვრა სპონტანური კრიზის შემდეგ 3 საათის განმავლობაში შეგროვებულ შარდში. ამ ტესტის დიაგნოსტიკური ღირებულება უფრო მომატებულია ავადმყოფებში, რომლებსაც კრიზებს შორის პერიოდში კატექოლამინების რაოდენობა შარდში უმნიშვნელოდ მომატებული ან ნორმალური აქვს.

ავადმყოფებში კრიზული მიმდინარეობით კატექოლამინების ექსკრეცია 3-საათიან შარდში განისაზღვრა თექვსმეტივე შემთხვევაში. თექვსმეტივე პაციენტს კრიზული მიმდინარეობით ეს მაჩვენებელი მომატებული ჰქონდა.

დანარჩენ 10 ავადმყოფში ქრომაფინომის სავარაუდო დიაგნოზით, კატექოლამინების ექსკრეცია 3-საათიან შარდში სპონტანური კრიზის შემდეგ არ განსხვავდებოდა ნორმალური მაჩვენებლებისაგან.

ცხრილი №6. კატექოლამინების ექსკრეცია ქრომაფინომის და სხვა პათოლოგიის დროს.

	ადრენალინი (11-76 ნმოლ/24)		ნორადრენალინი (47-236 ნმოლ/24)		ვ.ნ.მ (3-26 მკმ/24)	
	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p
ქრომაფინომა n=28	148,1±4,5 t=20,2	<0,001	388,1±19,79 t=9,9	<0,001	84,25±2,0 t=32,3	<0,001
სხვა ეტიოლოგიის არტერიული ჰიპერტენზია n=30	67,8±3,5 t=3,9	<0,001	199,8 ± 16,8 t=1,6	>0,10	19,3 ± 1,8 t=3,49	<0,001
ჯანმრთელი პირები n=10	52,9 ± 1,36		166 ± 10,1		11,9 ± 1,0	

შენიშვნა: შედეგები ითვლება სარწმუნო, თუ  $P \leq 0,05$ .

როგორც ცხრილიდან ჩანს, კატექოლამინების და ვნმ-ის ექსკრეცია ქრომაფინომით დაავადებულ პაციენტებში მომატებული იყო ყველა შემთხვევაში ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, რაც აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო ( $P \leq 0,05$ ). სხვა ეტიოლოგიის არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევაში ადრენალინის და ვნმ -ის ექსკრეცია იყო მომატებული ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, რაც აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო ( $P \leq 0,05$ ). ხოლო ნორადრენალინის ექსკრეცია აგრეთვე აღმოჩნდა მომატებული, მაგრამ აღმოჩნდა სტატისტიკურად არასარწმუნო ( $P > 0,10$ ).

გარკვეული ადგილი ქრომაფინომების დიაგნოსტიკაში უკავია ფუნქციურ სინჯებს (პროვოკაციული და მახლოკირებელი). ეს ფარმაკოლოგიური სინჯებს, რომელთა არსი მდგომარეობს სეკრეციის პროვოცირებაში ან დაბლოკვაში სხვადასხვა პრეპარატების გამოყენებით, გამოიყენება საეჭვო კლინიკური და ლაბორატორიული გამოვლინებების შემთხვევაში.

არტერიული ჰიპერტენზიის კრიზული მიმდინარეობის დროს გამოიყენება პროვოკაციული სინჯი ჰისტამინით კრიზებს შორის პერიოდში კატექოლამინების აუცილებელი განსაზღვრით 3-საათიან შარდში და არტერიული წნევის ციფრების კონტროლით. ჩვენ შემთხვევაში ჰისტამინის სინჯი ჩავატარეთ 30 ავადმყოფში ქრომაფინომაზე ეჭვით. სინჯი აღმოჩნდა დადებითი 16 ავადმყოფში კრიზული მიმდინარეობით. 2 ავადმყოფში მიღებული იქნა ცრუუარყოფითი პასუხი, მაგრამ კატექოლამინების, ვნმ-ის და კომპიუტერული ტომოგრაფიის მონაცემები ადასტურებდა ქრომაფინომის დიაგნოზს.

ქრომაფინომის დიაგნოზის დადგენა ან უარყოფა იმ პაციენტებში, ვისაც აქვთ მუდმივად მაღალი არტერიული წნევა, საჭიროებს მახლოკირებელი სინჯის ჩატარებას რეჟიმით კატექოლამინების აუცილებელი განსაზღვრით 3-საათიან შარდში და არტერიული წნევის ციფრების კონტროლით. ეს სინჯი ჩავატარეთ 20 ავადმყოფში. სინჯი აღმოჩნდა დადებითი 8 ავადმყოფში შერეული ფორმის დროს და 2 ავადმყოფში მუდმივი ფორმის დროს.

თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ფუნქციური სინჯების ინტერპრეტაცია უნდა ხდებოდეს ერთობლივად კლინიკო-ლაბორატორიულ მონაცემებთან ერთად.

ფართოდ მათი გამოყენება შეიძლება იმ პაციენტებში, ვისაც აქვთ სხვადასხვა ფორმები არტერიული ჰიპერტენზიისა და ესაჭიროებათ სპეციალიზირებული გამოკვლევა და იმ შემთხვევაში, თუ ვერ ხერხდება კატექოლამინების განსაზღვრა შარდში.

ქრომაფინომით დაავადებული 28 ავადმყოფიდან პოსტოპერაციულ პერიოდში ჩვენ მოგვმართა 15 ავადმყოფმა. ესენი იყვნენ ავადმყოფები 35 წელს გადაცილებულები 5 წელზე მეტი დაავადების არსებობით და ერთი 33 წლის ავადმყოფი დაავადების არსებობით 5 წლამდე. მათ შორის დაავადების კრიზული მიმდინარეობა ჰქონდა 8 ავადმყოფს, შერეული ფორმა – 6 ავადმყოფს და მუდმივი ფორმა ერთ ავადმყოფს.

ქირურგიული მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ ავადმყოფები არ აღნიშნავდნენ ჩივილებს, არტერიული წნევის ციფრები ნორმის ფარგლებში იყო. ერთი წლის შემდეგ არტერიული წნევის ციფრებმა დაიწყო მატება 4 ავადმყოფში შერეული და ერთ ავადმყოფში მუდმივი მიმდინარეობით. ავადმყოფებში კრიზული მიმდინარეობით არტერიული წნევის ციფრებმა დაიწყო მატება დაახლოებით 3 წლის შემდეგ, მაგრამ კრიზები არ აღენიშნებოდათ და არტერიული წნევის ციფრები იყო მუდმივად მომატებული (150-180/100-120 mmHg). ამ შემთხვევაში არტერიული წნევის მატება აიხსნება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ასაკობრივი ცვლილებების განვითარებით.

აქედან გამომდინარე, ქრომაფინომის პორმონალური აქტივობის განსაზღვრა კატექოლამინების ექსკრეციით 3-საათიან შარდში სპონტანური კრიზის შემდეგ დიაგნოსტიკურად უფრო ინფორმატიულია, ვიდრე მისი 24-საათიანი მონაცემები. დაავადების დროული დიაგნოსტიკით შეიძლება ავიცილოდ ისეთი გართულებები, როგორცაა გულის რითმის დარღვევა, გულის უკმარისობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი, და ა.შ.

### ***ჰიპერკორტიციზმის კლინიკური სურათი***

იცენკო-კუშინგის დაავადების დიაგნოზი დასმული იყო 20 შემთხვევაში, იცენკო-კუშინგის სინდრომის დიაგნოზი – 15 შემთხვევაში, ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ-სინდრომის დიაგნოზი – 2 შემთხვევაში. ქალი იყო – 23, კაცი – 14, დაავადების ხანგრძლივობა იყო 1,5-დან 16 წლამდე. ასაკი მერყეობდა 22-დან 54 წლამდე.

იცენკო-კუშინგის დაავადების დროს კლინიკური სურათი ვითარდებოდა უფრო ნელა, ვიდრე იცენკო-კუშინგის სინდრომის დროს.

37 პაციენტის დაკვირვებამ გვიჩვენა, რომ ყველაზე ადრეული და ხშირი სიმპტომი არის დისპლასტიური ტიპის სიმსუქნე (100%), სასქესო ფუნქციის დარღვევა (78,2%), კანის ტროფიკის დარღვევა (75%). საკმაოდ ადრე გამოვლინდა კუნთების სისუსტე და ადვილად დაღლა (97,1%), თავის ტკივილი (85,4%), შრომისუნარიანობის დაქვეითება (78%). კლინიკურ სურათს შემდგომში ემატება ოსტეოპოროზი (100%), რომელიც აღენიშნა ყველა პაციენტს, არტერიული ჰიპერტენზია (89,1%), ქალებში ჰირსუტიზმი (81,5%), ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა (59,1%), ფსიქონევროლოგიური დარღვევები (45,4%) (ცხრილი.№7).



ცხრილი.№7. ძირითადი სიმპტომების სიხშირე ჰიპერკორტიციზმის დროს

სიმპტომები	სიმპტომების სიხშირე n /%
დისპლასტიური ტიპის სიმსუქნე	37/100,0
სასქესო ფუნქციის დარღვევა	28/78,2
კანის ცვლილებები	27/75,0
დაღლილობა და სისუსტე	35/97,1
თავის ტკივილი	31/85,4
შრომისუნარიანობის დაქვეითება	28/78,0
ოსტეოპოროზი	37/100,0
არტერიული ჰიპერტენზია	33/90,0
პირსუტიზმი ქალებში	30/81,5
ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევა	21/59,1
ფსიქონევროლოგიური დარღვევები	16/45,4

n=ავადმყოფების რაოდენობა

ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ – სინდრომის ერთ შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა განღვევას, რაც დამახასიათებელი იყო დაავადების ტარმინალური ფაზისათვის.

**ექგ-ნიშნები ჰიპერკორტიციზმის დროს.**

ექგ-გამოკვლევის შედეგად ავადმყოფებში მაღალი არტერიული წნევით დაფიქსირდა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ნიშნები. ასეთი ცვლილებები აღმოაჩნდა ყველა ავადმყოფს ჰიპერკორტიციზმით დაავადების ხანგრძლივობით 5 წელი და მეტი და ავადმყოფებს 40 წელზე ზემოთ.

ექგ-ზე აღენიშნებოდა პარკუჭოვანი კომპლექსის ცვლილებები ST-სეგმენტის დაპრესიის სახით, გასწორებული და უარყოფითი T-კბილები. 12 ავადმყოფს გამოუვლინდა ჰიპოკალიემიის ნიშნები – U-კბილის გადიდება უპირატესად გულმკერდის განხრებში (V<sub>2-4</sub>).

რითმის დარღვევა პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლიის სახით აღინიშნა 2 ავადმყოფს ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ-სინდრომით, იცენკო-კუშინგის დაავადებით 3 ავადმყოფს ასაკობრივ ჯგუფში 36 წელი და მეტი. იცენკო-კუშინგის სინდრომით 6 ავადმყოფს და იცენკო-კუშინგის დაავადებით 5 ავადმყოფს აღინიშნა სინუსური ტაქიკარდია სიხშირით 100/120 დარტყმა წუთში.

აქედან გამომდინარე, ვინაიდან გლუკოკორტიკოიდებს აქვთ უნარი გულის გამტარიანობა გაზარდონ, ჰიპერკორტიციზმით დაავადებულ პაციენტებში იშვიათად გვხვდება რითმის და გამტარიანობის დარღვევა. ამ პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ P-Q ინტერვალის შემოკლება ( სინუსური ტაქიკარდია). ამიტომ, რითმის და გამტარიანობის დარღვევა მიუთითებს გულის იშემიური დაავადების განვითარებაზე.

**ჰიპერკორტიციზმის პორმონალური დიაგნოსტიკა**

ჰიპერკორტიციზმის დიაგნოსტიკაში შეიძლება გამოიყოს შემდეგი ეტაპები:

1. იმ სიმპტომების გამოვლინება, რომლებიც დამახასიათებელია ჰიპერკორტიციზმისთვის და პაციენტების გამოყოფა შემდგომი გამოკვლევისათვის,
2. დიაგნოზის დადასტურება,
3. ჰიპერკორტიციზმის ნოზოლოგიური ფორმის იდენტიფიკაცია.

ჰიპერკორტიციზმის ჰორმონალური დიაგნოსტიკის ხელმისაწვდომი და ინფორმატიული მეთოდი არის 17-OKS-ის განსაზღვრა 24-საათიან შარდში. ეს მეთოდი ჩვენ შემთხვევაში გამოვიყენეთ 20 ავადმყოფში.

14 შემთხვევაში, ჰიპერკორტიციზმზე ეჭვით, განმეორებით გამოკვლევებში 17-OKS-ის ექსკრეცია იყო მომატებული, მიუხედავად ჰიპერკორტიციზმის ფორმისა.

უნდა აღინიშნოს, რომ 17-OKS-ის ექსკრეცია შარდში დიდი ხნის განმავლობაში გამოიყენებოდა ჰიპერკორტიციზმის დიაგნოსტიკისათვის. მაგრამ ამ მიზნით ამ მეთოდის გამოყენება შეზღუდულია რამოდენიმე მიზეზის გამო. ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორც არის სიმსუქნე, თირეოტიკოსიკოზი ამ ნივთიერებების ექსკრეცია მომატებულია, ხოლო ჰიპოთირეოზის დროს – შემცირებულია, რაც არ შეესაბამება ჭეშმარიტ ჰიპერ- ან ჰიპოკორტიციზმს.

დიაგნოსტიკის უტყუარ მეთოდს წარმოადგენს კორტიზოლის და ადრენოკორტიკოტროპული (კორტიკოტროპინის) ჰორმონის ბაზალური დონის და დღეღამური სეკრეციის რითმის განსაზღვრა სისხლში.

ნორმაში ჯანმრთელ ადამიანებში კორტიკოსტეროიდების ყველაზე მაღალი დონე აღინიშნება დილის 6-8 საათზე. 12 საათისთვის მისი დონე მკვეთრად მცირდება, შემდეგ შემცირება მიდის უფრო ნელა და 22-24 საათისთვის აღწევს ყველაზე მინიმალურ ზღვარს. 18-20 საათისთვის კორტიკოსტეროიდების კონცენტრაცია დაახლოებით 2-2,5 ჯერ დაბალია, ვიდრე დილით. ჯანმრთელ ადამიანებში დილის 8-9 საათზე კორტიზოლის კონცენტრაცია საშუალოდ შეადგენს 300 ნმოლ/ლ, საღამოს 21-23 საათზე – 120 ნმოლ/ლ.

ცხრილი №8. კორტიზოლის შემცველობა სისხლში ჰიპერკორტიციზმით დაავადებულ ავადმყოფებში.

	კორტიზოლი			
	8-9 საათი (N-255-414 ნმოლ/ლ)		21-23 საათი (N-55-221 ნმოლ/ლ)	
	M± m	p	M± m	p
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=20	496,0 ± 18,1 t=9,49	<0,001	248,2 ± 5,7 t=25,19	<0,001
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=15	349,6 ± 34,2 t=1,72	>0,08	314,2 ± 33,7 t=6,42	<0,001
ექტოპიურად მპროდუცირებელი აკტპ-სინდრომი n=2	649,5,2 ± 1,7 t=8,7	<0,001	549,7 ± 4,2 t=98,2	<0,001
ჯანმრთელი პირები n=15	286,6 ± 12,6		97,4 ± 1,8	

შენიშვნა: შედეგები ითვლება სარწმუნო თუ  $P \leq 0,05$ .

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ყველა პაციენტს ჰიპერკორტიციზმით კორტიზოლის შემცველობა სისხლში იყო სტატისტიკურად მომატებული ( $P \leq 0,05$ ), აგრეთვე იყო დარღვეული კორტიზოლის სეკრეციის ცირკადული რითმი (გარდა იცენკო-კუშინგის სინდრომისა, როდესაც დილის საათებში კორტიზოლის კონცენტრაცია იყო მომატებული, მაგრამ აღმოჩნდა სტატისტიკურად არასარწმუნო  $P > 0,08$  )

ჩვენს კლინიკაში კორტიზოლის სეკრეციის ცირკადული რითმი შესწავლილი იყო 37-ივე ავადმყოფში. იცენკო-კუშინგის დაავადებით 9 ავადმყოფს აღინიშნებოდა ჰორმონების სეკრეციის მონოტონურობა, 5 ავადმყოფს - დღეღამური სეკრეციის რითმის დარღვევა, მომატება უპირატესად ღამის საათებში, და 6 ავადმყოფის შემთხვევაში – სეკრეციის რითმი შენარჩუნებული იყო, მაგრამ მომატებული იყო გამოკვლევის ყველა დროის მონაკვეთში. იცენკო-კუშინგის სინდრომით და ექტოპიურად მპროდუცირებელი აკტპ-სინდრომის დროს

აღინიშნებოდა ჰორმონების სეკრეციის მონოტონურობა. იცენკო-კუშინგის დაავადებით და ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ-სინდრომის დროს კორტიზოლის სეკრეცია დილის 9 საათზე სარწმუნოდ მაღალი იყო, ვიდრე ავადმყოფებში იცენკო-კუშინგის სინდრომის დროს.

უფრო ინფორმატიული, დიფერენციულ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი არის კორტიკოტროპინის დონის განსაზღვრა სისხლში

კორტიკოტროპინის შემცველობას სისხლში, ჯანმრთელ პირებში, ახასიათებს დღელამური პერიოდულობა, რომელიც ანალოგიურია კორტიზოლის რითმის დღელამურ სეკრეციასთან. კორტიკოტროპინის დონე სისხლში დილით საშუალოდ 2-3 ჯერ მაღალია, ვიდრე საღამოს.

ცხრილი №9. კორტიკოტროპინის შემცველობა სისხლში ჰიპერკორტიციზმიით დაავადებულ ავადმყოფებში.

	კორტიკოტროპინი			
	8-9 საათი (N-10-80 ნგ/ლ)		21-23 საათი (N-10-80 ნგ/ლ)	
	M± m	p	M± m	p
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=20	120,8 ± 3,37 t=10,54	<0,001	124,3 ± 3,7 t=10,84	0,001
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=15	11,8 ± 1,5 t=9,6	<0,001	14,6 ± 1,8 t=2,2	<0,001
ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ-სინდრომი n=2	248,0 ± 10,59 t=16,26	<0,001	260,5 ± 10,78 t=22,1	<0,001
ჯანმრთელი პირები n=15	59,5 ± 4,7			

შენიშვნა: შედეგები ითვლება სარწმუნო თუ  $P \leq 0,05$ .  $19,8 \pm 1,49$

როგორც ცხრილიდან ჩანს, იცენკო-კუშინგის დაავადების შემთხვევაში კორტიკოტროპინის დღელამური რითმის სეკრეცია დარღვეული იყო, საღამოს საათებში კორტიკოტროპინის სეკრეცია არ მცირდება, ისევე როგორც კორტიზოლისა. იცენკო-კუშინგის სინდრომის შემთხვევაში კორტიკოტროპინის კონცენტრაცია იყო ნორმის ქვედა ზღვარზე ან უფრო დაბლა. ხოლო ექტოპიურად მაპროდუცირებელი აკტჰ-სინდრომის დროს – სარწმუნოდ მაღლა ვიდრე იცენკო-კუშინგის დაავადების დროს – 250,0 ნგ/ლ და მეტი.

აქედან გამომდინარე, ჰიპერკორტიციზმის დიაგნოსტიკისათვის საჭიროა კორტიზოლის ცირკადული რითმის განსაზღვრა სისხლში, ხოლო ჰიპერკორტიციზმის დიფერენციალური დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ცირკადული რითმის განსაზღვრა სისხლში.

პოსტოპერაციულ პერიოდში ჩვენ კლინიკას მომართა 25 ავადმყოფმა. მათ შორის იცენკო-კუშინგის დაავადებით 15 ავადმყოფმა, ხოლო იცენკო-კუშინგის სინდრომით – 10 ავადმყოფმა. იცენკო-კუშინგის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში სხეულის მასის ინდექსი გახდა ნორმალური. ხოლო იცენკო-კუშინგის დაავადებით დაავადებულებში სხეულის მასის ინდექსი შემცირდა, მაგრამ მაინც დარჩა ნორმის ზედა ზღვარზე. მენსტრუალური ფუნქცია დაურეგულირდა 6 ავადმყოფს, სტრებიები გაფერმკრთალდა, გახდა ვარდისფერი იცენკო-კუშინგის დაავადებით დაავადებულ პაციენტებში (პრაქტიკულად გაქრა იცენკო-კუშინგის სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში). სისუსტე და ადვილად დაღლა აღენიშნა 7 ავადმყოფს, ჩივილები თავის ტკივილზე არ აღინიშნებოდა. შრომისუნარიანობა აღდგა 19 ავადმყოფში.

არტერიული წნევის ციფრები დარეგულირდა 12 ავადმყოფში. დანარჩენ 13 შემთხვევაში არტერიული წნევის ციფრები შემცირდა, მაგრამ არ

დარეგულირებულია. ესენი იყვნენ 3 ავადმყოფი იცენკო-კუშინგის დაავადებით, დაავადების ხანგრძლივობით 5 წლამდე, 8 ავადმყოფი დაავადების 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობით, რაც დაკავშირებული იყო დაავადების დიაგნოსტიკის დაგვიანებითა და შეუქცევადი გართულებების განვითარებით თირკმლისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ.

ჰორმონალურ სპექტრში ჩვენ ვსაზღვრავდით კორტიზოლის და კორტიკოტროპინის ბაზალურ დონეს და მის ცირკადულ რითმს. 1 კვირის შემდეგ ავადმყოფებში იცენკო-კუშინგის დაავადებით კორტიზოლის ბაზალური დონე იყო ზედა ზღვარზე ოდნავ დაბალი და აღინიშნებოდა სეკრეციის მონოტონურობა, რაც შეიძლება აიხსნას თირკმელზედა ჯირკვლის შედარებითი უკმარისობით. ავადმყოფებში იცენკო-კუშინგის სინდრომით კორტიზოლის დონე იყო ნორმის ქვედა ზღვარზე ან ქვედა ზღვარის ქვემოთ. 6 თვის შემდეგ ქირურგიული და შემდგომი მედიკამენტოზური მკურნალობის ფონზე 12 ავადმყოფში იცენკო-კუშინგის დაავადებით კორტიზოლის და კორტიკოტროპინის ცირკადული რითმი დარღვეული იყო და 5 ავადმყოფში იგი ზედა ზღვარზე მაღლა იდგა, რამაც აუცილებელი გახდა პრეპარატის დოზის მომატება. 1 წლის შემდეგ 2 ავადმყოფში ცალმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ ჩატარებული იყო პროტონოთერაპია, რადგან მედიკამენტოზური მკურნალობის ფონზე ჰორმონალური ფონის დარეგულირება ვერ მოხერხდა.

ცხრილი №10. კორტიზოლის კონცენტრაცია 3 წლის შემდეგ ცალმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ

	კორტიზოლი			
	8-9 (255-414 ნმოლ/ლ)		21-23 (55-221 ნმოლ/ლ)	
	M ± m	p	M ± m	p
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=8	394,25±9,4 t=6,8	<0,001	222,2± 3,4 t=32,4	<0,001
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=10	269,9 ±5,6 t=1,2	>0,2	199,3 ± 3,5 t=25,8	<0,001
ჯანმრთელი პირები n=15	286,6± 12,6		97,4± 1,8	

შენიშვნა. შედეგები ითვლება სარწმუნო თუ P≤0,05

ცხრილი №11. კორტიკოტროპინის კონცენტრაცია 3 წლის შემდეგ ცალმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ

	კორტიკოტროპინი			
	8-9 ს.(10-80 ნგ/ლ)		23-24ს.(10-80 ნგ/ლ)	
	M ± m	p	M ±m	p
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=8	80,6±1,5 t=4,2	<0,001	104,8±2,5 t=8,5	<0,001
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=10	21,6±1,6 t=7,6	<0,001	19,4±2,5 t=7,5	<0,001
ჯანმრთელი პირები n=15	59,5 ± 4,7		19,8± 1,49	

შენიშვნა.: შედეგები ითვლება სარწმუნო თუ P≤0,05

ოცდასამივე ავადმყოფს ჰიპერკორტიციზმით აღენიშნებოდა ჰიპოკალციემია. დენსიტომეტრიის მონაცემებით ნორმალური მაჩვენებლები აღენიშნებოდა 6 შემთხვევაში, ოსტეოპენია - 10 შემთხვევაში, ოსტეოპოროზი - 7 შემთხვევაში, რის საფუძველზე გახდა საჭირო ხანგრძლივად დანიშვნა იმ პრეპარატების, რომლებიც მოქმედებენ ძვლის ფორმირებაზე და რეზორბციაზე (მიაკალციკი, ბიფოსფონატები, ფტორი).

## ტოპიკური დიაგნოსტიკა

კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დასაბუთებული თირკმელზედა ჯირკვლის დაავადების არსებობა წარმოადგენს დიაგნოსტიკის შემდეგ ეტაპს – სიმსივნის ან სიმსივნეების მდებარეობის აღმოჩენას.

### ტოპიკური დიაგნოსტიკის მეთოდები

1. ულტრაბგერითი გამოკვლევა.
2. კომპიუტერული ტომოგრაფია.
3. მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია
4. ანგიოგრაფია.
5. სკენირება.
6. ასპირაციული ბიოფსია.
7. პნევმორეტროპერიტონეუმი და პნევმოპელვიოგრაფია.

რადგან ულტრაბგერითი გამოკვლევა არ საჭიროებს სპეციალურ მომზადებას, არ იწვევს გართულებებს და ეკონომიურადაც უფრო ხელმისაწვდომია, ამიტომაც ეს მეთოდი გამოვიყენეთ 72 ავადმყოფში. 28 შემთხვევაში აღმოჩენილი იყო წარმონაქმნები. აქედან მარცხენა თირკმელზედა ჯირკვლის არეში 18 შემთხვევაში, ხოლო მარჯვენა თირკმელზედა ჯირკვლის არეში – 10 შემთხვევაში. ამ წარმონაქმნების დიამეტრი იყო 2 სმ. და მეტი. ორივე თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზია დაფიქსირდა 11 შემთხვევაში. 10 შემთხვევაში მივიღეთ ცრუუარყოფითი შედეგი.

ულტრაბგერითი გამოკვლევის საფუძველზე, როგორც ავტორების უმრავლესობა აღნიშნავს, არ შეიძლება განვასხვავოთ თირკმელზედა ჯირკვლის კეთილთვისებიანი სიმსივნე ავთვისებიანი ან მეტასტაზური დაზიანებისაგან.

ბოლო პერიოდში სიმსივნური წარმონაქმნების დიაგნოსტიკაში გამოიყენება კომპიუტერული ტომოგრაფია, რომლის ინფორმატიულობა შეადგენს 90-94%.

ეს მეთოდი ჩვენ გამოვიყენეთ 51 შემთხვევაში. სიმსივნური წარმონაქმნები იყო გამოვლენილი 47 (98%) შემთხვევაში: თირკმელზედა ჯირკვლის საპროექციო არეში - 39 შემთხვევაში, ჰიპოფიზის არეში – 8 შემთხვევაში.

28 შემთხვევაში ქრომაფინომის დროს კომპიუტერულ ტომოგრაფიაზე იყო აღმოჩენილი სიმსივნური წარმონაქმნები თირკმელზედა ჯირკვლის არეში. მათ შორის მარჯვენა თირკმელზედა ჯირკვლის არეში 11 შემთხვევაში, მარცხენა თირკმელზედა ჯირკვლის არეში – 16 შემთხვევაში. ერთ შემთხვევაში აღვიღეთ პქონდა თირკმელზედა ჯირკვლის ორმხრივ ჰიპერპლაზიას. წარმონაქმნების დიამეტრი იყო 0,5-დან 12,0 სმ-დე.

ჰიპერკორტიციზმის შემთხვევაში წარმონაქმნები იყო აღმოჩენილი 9 შემთხვევაში, ორივე თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზია - 10 შემთხვევაში, (ცხრილი №12).

ცხრილი №12. წარმონაქმნების ლოკალიზაცია კომპიუტერული ტომოგრაფიით

	მარჯვენამხრივი ლოკალიზაცია	მარცხენამხრივი ლოკალიზაცია	თირკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზია
ქრომაფინომა n=28	11	16	1
იცენკო-კუშინგის დაავადება n=9	-	-	10
იცენკო-კუშინგის სინდრომი n=10	3	6	-

მაგნიტურ-რეზონანსური ტომოგრაფია შედარებით გვიან შემოვიდა კლინიკურ პრაქტიკაში და გახდა ყველაზე ინფორმატიული დიაგნოსტიკის მეთოდი. ამ ბოლო პერიოდში ეს მეთოდი ეძენს სულ უფრო მეტ მნიშვნელობას ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზური პათოლოგიის დიაგნოსტიკაში. ამ მეთოდით შესაძლებელია გამოვლენილი იყოს წარმონაქმნები დიამეტრით 6-10 მმ. (77,118). ამ მეთოდის უპირატესობას წარმოადგენს მისი სიზუსტე, არაინვაზიურობა და დასხივების არარსებობა (74,121). მას გამოიყენებენ არამარტო ტოპიკური დიაგნოსტიკისთვის, არამედ კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეების დიფერენციაციისათვის.

ეს მეთოდი ჩვენ გამოვიყენეთ 9 ავადმყოფში. ჰიპოფიზის არეში წარმონაქმნები აღმოჩენილი იყო 5 შემთხვევაში, “ცარიელი თურქული კეხი” და ორივე თორკმელზედა ჯირკვლის ჰიპერპლაზია – 4 შემთხვევაში.

სხვა მეთოდები ტოპიური დიაგნოსტიკისთვის (2,10,52) ჩვენ შემთხვევაში გამოყენებული არ იყო მათი ინვაზიურობის, არაინფორმატიულობის, ტექნიკური მხარეების და ისეთი გართულებების განვითარების გამო, როგორც არის პნევმოთორაქსი, ჰემოთორაქსი, ბაქტერიემია, სისხლდენა.

დანარჩენ 10 შემთხვევაში თორკმელზედა კირკვლის წარმონაქმნები აღმოჩენილი არ იყო.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევების ანალიზმა აჩვენა, რომ ტოპიური დიაგნოსტიკის ძირითადი მეთოდები არის ულტრაბგერითი გამოკვლევა და კომპიუტერული ტომოგრაფია. უნდა აღინიშნოს, რომ თითქმის 51% შემთხვევაში გამოყენებული იყო ორივე ეს მეთოდი, რაც ნაკარნახევი იყო დიაგნოზის უფრო ზუსტი ვერიფიკაციით წარმონაქმნების ზომების სიმცირის გამო, რამაც შესაძლებელი გახდა ამ მეთოდების ინფორმატიულობის გაზრდა 98%-მდე.

### **თორკმელზედა ჯირკვლის დაავადებების მკურნალობა**

თორკმელზედა ჯირკვლის დაავადებების მკურნალობის მიზანია – დაავადების კლინიკური სიმპტომების უკუგანვითარება, კორტიზოლის და კორტიკოტროპინის დონის ნორმალიზება სისხლში მათი ცირკადული რითმის აღდგენით.

ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც მიუთითებენ მკურნალობის მეთოდზე შემდეგია:

- სიმსივნის ზომა და ზრდის ხასიათი კომპიუტერული და ბირთვულ-მაგნიტური ტომოგრაფიის მონაცემებით
- დაავადების სიმძიმე
- ავადმყოფის ასაკი
- თანდართული მძიმე გართულებების არსებობა
- ავადმყოფის სურვილი

ყველა ავადმყოფს ქრომაფინომით ჩაიტარდა ქირურგიული მკურნალობა – სიმსივნის ამოკვეთა.

ჰიპერკორტიციზმის მკურნალობის მეთოდებია:

1. ქირურგიული

- ჰიპოფიზის ადენომექტომია
- ადრენალექტომია

2. სხივური თერაპია

- პროტონოთერაპია ან გამათერაპია

3. მადიკამენტოზური მკურნალობა

- როგორც დამატება მკურნალობის ძირითად მეთოდებთან

ჩვენ შემთხვევაში იცენკო-კუშინგის დაავადებით აღენომექტომია ჩატარებული არ იყო არცერთ შემთხვევაში. ყველა ავადმყოფს იცენკო-კუშინგის სინდრომით ჩაუტარდა ადრენალექტომია. ავადმყოფებში “ცარიელი თურქული კეხით” ჩატარებული იქნა ცალმხრივი ადრენალექტომია მედიკამენტოზურ მკურნალობასთან კომბინაციაში ( ცენტრალური მოქმედების პრეპარატები – პარლოდელი, დოსტინექსი). 3 ავადმყოფს იცენკო-კუშინგის დაავადების იოლი ფორმით – ჩაუტარდა მხოლოდ პროტონოთერაპია. 7 ავადმყოფს იცენკო-კუშინგის დაავადების საშუალო ფორმით – ადრენალექტომია კომბინაციაში პროტონოთერაპიასთან. 2 ავადმყოფს მძიმე ფორმით – ორმხრივი ადრენალექტომია და დაენიშნა ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპია კორტიკოსტეროიდებით. იმ შემთხვევაში, თუ არ არის პროტონოთერაპიის ჩატარების საშუალება, მაშინ ინიშნება მედიკამენტოზური თერაპია.

ელექტროლიტური ცვლის კორექციას ვატარებით როგორც ქირურგიულ მკურნალობამდე აგრეთვე პოსტოპერაციულ პერიოდში. ყველაზე კარგი შედეგი მიღებული იქნა კალიუმის პრეპარატების დანიშვნისას კომბინაციაში სპირონოლაქტონთან, კერძოდ ვეროშპირონთან. მისი რეკომენდირებული დოზა არის 200 მგ/დღე-ღამეში პერორალურად.

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობა ჰიპერკორტიციზმის დროს ისეთივეა, როგორც არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობა თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევის გარეშე. მაგრამ უნდა აღინიშნოს, რომ არტერიული წნევის ციფრების დარეგულირება ვერ მოხერხდა სანამ არ დარეგულირდა კორტიზოლის დონე სისხლში. ჩვენ გამოვიყენით შემდეგი ჰიპოტენზიური საშუალებები (პრესტარიუმი, არიფონ-რეტარდი, ენაპ H და ა.შ.).

ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევის მკურნალობა გულისხმობს ინსულინორეზისტენტობაზე ზემოქმედებას და ინსულარული აპარატის მდგომარეობის დარეგულირებას. უპირატესობა ენიჭება მე-2 თაობის სულფანილმარდავანას პრეპარატებს, რადგან მათ გააჩნიათ შედარებით დიდი აქტივობა და არ გააჩნიათ ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობა. მკურნალობას ვიწყებთ მცირე დოზებით. აუცილებლობის შემთხვევაში დოზას ვზრდით სისხლში გლუკოზის დონის გათვალისწინებით. უნდა აღინიშნოს, რომ ნებისმიერი გლუკოზისდამწვევი პრეპარატებით მკურნალობის დროს აუცილებელია დიეტის დაცვა. თუ სულფანილმარდავანას პრეპარატებით მკურნალობის დროს შედეგი არ არის კარგი, საჭიროა დამატებით ბიგუანიდების ჯგუფის პრეპარატების დანიშვნა. თეორიული ახსნა ამ კომბინაციისა არის ის, რომ ამ პრეპარატებს გააჩნიათ გლუკოზის დარეგულირების სხვადასხვა მექანიზმები. ინსულინოთერაპია ნაჩვენებია მაშინ, როდესაც ვერ ხერხდება გლუკოზის დონის დაწვევა ზემოაღნიშნული მეთოდებით.

სტეროიდული ოსტეოპოროზის მკურნალობა ჰიპერკორტიციზმის ლიკვიდაციის შემდეგაც ხანგრძლივია. ოსტეოპოროზის სამკურნალო პრეპარატები შეიძლება დაეყოს 3 ჯგუფად:

1. პრეპარატები, რომლებიც მოქმედებენ ძვლის რეზორბციაზე,
2. პრეპარატები, რომლებიც ასტიმულირებენ ძვლის ფორმირებას,
3. ფართომოქმედების პრეპარატები.

პრეპარატების, რომლებიც ამცირებენ ძვლის რეზორბციას, მიეკუთვნება კალციტონინი (მიაკალციკი). ეს პრეპარატი გამოიყენება ორი ფორმით: ამპულაში და ნახალური სპრეის სახით. მკურნალობის კურსი გრძელდება 2 თვე და მეორდება წელიწადში სამჯერ. მათ განეკუთვნება აგრეთვე ბიფოსფონატები (ფოსომაქსი, ქსიდიფონი). ბიფოსფონატებით მკურნალობის დროს რეკომენდებულია კალციუმის მიღება (500-1000 მგ/დღეღამეში). ყველაზე ეფექტური საშუალება, რომელიც ასტიმულირებს ძვლის ფორმირებას არის ფტორის

მარილები. მკურნალობა გრძელდება 6 თვიდან 1 წლამდე. სტეროიდული ოსტეოპოროზის მკურნალობა ითვალისწინებს ტკივილგამაყუჩებელ თერაპიას: ანალგეტიკები, არასტეროიდული ანთებისსაწინააღმდეგო საშუალებები, მიორელაქსანტები და ა.შ.

აქედან გამომდინარე, თუ ვერ ხერხდება ტომოგრამაზე მიკროაღენომის აღმოჩენა, “ცარიელი თურქული კეხი,” კეთდება ცალმხრივი ადრენალექტომია მედიკამენტოზურ მკურნალობასთან კომბინაციაში. თუ შედეგი არადაამაკმაყოფილებელია – ორმხრივი ადრენალექტომია შემდგომი ჩანაცვლებითი თერაპიით კორტიკოსტეროიდებით. იცენკო-კუშინგის სინდრომის და ქრომაფინომის მკურნალობა არის მხოლოდ ქირურგიული. თუ ვითარდება თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა, ინიშნება ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპია (კორტინეფი, კორტიზონაცეტატი, პრედნიზოლონი, ჰიდროკორტიზონი).

### დასკვნები.

1. ჰიპერკორტიციზმით დაავადებულ ავადმყოფებთან 99,9% შემთხვევაში აღინიშნა კორტიზოლის ცირკადული რიტმის დარღვევა. იცენკო-კუშინგით დაავადებულ ავადმყოფებთან 36% შემთხვევაში კორტიკოტროპინის დონე იყო ნორმის ზედა ზღვარზე და 64% შემთხვევაში – ნორმის ზედა ზღვარზე მაღლა. იცენკო-კუშინგის სინდრომის შემთხვევაში 26,6% – ქვედა ზღვარზე და 73,4% – ქვედა ზღვარზე ქვემოდ.

2. ჰიპერკორტიციზმით დაავადებულ ავადმყოფებში 34% შემთხვევაში აღინიშნა ეკგ-ზე ჰიპოკალიემიის ნიშნები – გადიდებული U-კბილები  $V_2 - V_4$  - განხრებში.

3. ქრომაფინომით დაავადებულ ავადმყოფებში პაროქსიზმული მიმდინარეობით კატექოლამინების და ვ.ნ.მ.-ის ექსკრეცია ღელეღამის შარდში იყო მომატებული 58% შემთხვევაში, ხოლო კრიზის შემდეგ შარდის 3-საათიან პორციაში იყო მომატებული 99,9% შემთხვევაში.

4. ქრომაფინომით დაავადებულ ავადმყოფებში შერეული და მუდმივი მიმდინარეობით კატექოლამინების და ვ.ნ.მ.-ის ექსკრეცია შარდის დღე ღამის და ჰიპერტონული კრიზის შემდეგ 3-საათიან პორციაში მომატებული იყო ყველა შემთხვევაში (99,9%).

5. 60% ქრომაფინომით დაავადებულ ავადმყოფებში, დაავადების ხანგრძლივობით 5 წელი და მეტი, ეკგ-ზე აღინიშნა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ნიშნები: მაღალი R-კბილები  $V_5 V_6$ -განხრებში, რიტმის დარღვევა პაროქსიზმული სინუსური ტაქიკარდიისა და წინაგულოვანი და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლიის სახით.

6. ქრომაფინომის და იცენკო-კუშინგის სინდრომის ტოპიკური დიაგნოსტიკისათვის გამოყენებული ულტრაბგერითი გამოკვლევა და კომპიუტერული ტომოგრაფია გამოავლენს სიმსივნეებს 98% შემთხვევაში. იცენკო-კუშინგის დაავადების კლინიკური და ტოპიკური დიაგნოსტიკისათვის გამოყენებული კომპიუტერული და ბირთვულ-მაგნიტური ტომოგრაფია გამოავლენს ჰიპოფიზის და თირკმელზედა ჯირკვლის პათოლოგიას 91% შემთხვევაში.

### პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ყველა პაციენტი, ავთვისებიანი მიმდინარეობის არტერიული ჰიპერტენზიით, უნდა გაიგზავნოს ენდოკრინულ განყოფილებებში და უნდა ჩაუტარდეთ გამოკვლევები თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამოწვეული არტერიული ჰიპერტენზიის გამოსარიცხად.



2. ავადმყოფებს, ვისაც აქვთ დისპლასტიური ტიპის სიმსუქნე, მუქი ფერის სტრიები, მატრონიზმი, უნდა განესაზღვროთ აკტპ, კორტიზოლის ბაზალური დონე სისხლში და შესწავლილი იქნას ცირკადული რითმი, აგრეთვე 17-OKS შარდში.

3. არტერიული წნევის მაღალი ციფრების დროს და მედიკამენტოზური მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში, აუცილებელია კატექოლამინების ექსკრეციის განსაზღვრა შარდში კრიზიდან 3-საათის განმსვლობაში.

4. ქრომაფინომის და იცენკო-კუშინგის სინდრომის მკურნალობის ერთადერთი გზა არის ქირურგიული მკურნალობა. იცენკო-კუშინგის დაავადების მკურნალობა არის ჰიპოფიზის დასხივება. თუ ვერ ხერხდება ამ პროცედურის ჩატარება კეთდება ცალმხრივი ადრენალექტომია მედიკამენტოზურ მკურნალობასთან ერთად. ამ მკურნალობის არაეფექტურობის შემთხვევაში – ტარდება ორმხრივი ადრენალექტომია და ავადმყოფს აუცილებლად ეძლევა ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპია.

5. დაავადების ხუთ წლამდე ხანგრძლივობით, მარტივი ფორმის დროს და 30 წლამდე ასაკის დროს დაავადების პროგნოზი დამაკმაყოფილებელია.

6. დაავადების საშუალო სიმძიმის და ხანგრძლივი მიმდინარეობის შემთხვევაში, ჰიპოფიზის და თირკმელზედა ჯირკვლის ფუნქციის ნორმალიზაციის შემდეგ, გვხვდება ცვლილებები გუსისხლძარღვთა და ძვლოვანი სისტემის მხრივ, რომლებიც მოითხოვენ დამატებით მკურნალობას და მუდმივ დაკვირვებას.

7. თუ ვერ ხერხდება ჰიპოფიზის მიკროადენომის დადგენა (“ ცარიელი თურქული კეხი“ ) ტარდება ცალმხრივი ადრენალექტომია მედიკამენტოზურ მკურნალობასთან კომბინაციაში. თუ ასეთ მკურნალობას შედეგი არ აქვს, კეთდება ორმხრივი ადრენალექტომია შემდგომი ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიით კორტიკოსტეროიდებით.

**დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია (იხ. გვ.42)**

## Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы

Большинство эндокринных заболеваний (хромаффинома, 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), 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.)

Злокачественная гипертензия это состояние которое характеризуется стойким повышением цифр АД (диастолическое давление >130mmHg), повреждением глазного дна (кровоизлияние, экссудация 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).

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 гипертонии. (Теппермен Д., Теппермен Х., 1989; James T. N., 1976).

Исходя из вышесказанного, изучение и расшифровка особенностей клиники, диагностики и лечения хромаффиномы и гиперкортицизма 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 большое практическое значение для разработки оптимальных сроков и методологических подходов в обследований больных с подозрением на надпочечниковый генез артериальной гипертонии с целью раннего выявления заболевания.

После диагностики заболевания необходимо выбрать оптимальный метод его 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 другие осложнения.

### **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 хромаффиномой 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 пипокалиемии (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 хромаффиномы и СИК необходимо использование УЗИ и КТ надпочечников, а для БИК к этим обследованиям добавляется МР-томография гипофиза.

#### **Апробация работы и публикации.**

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.) 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.**

Диссертация представлена на русском языке. Текст изложен на 96 страницах машинописи и включает следующие главы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, собственные исследования, выводы и список литературы. Собственный материал содержит 3 схемы, 2 диаграммы и 22 таблицы. Список литературы включает 121 наименований.

#### **Материалы и методы исследования.**

С 1988г. в отделение 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 артериальной гипертензии была от 6 месяцев до 14 лет. Женщин было - 59 ; мужчин – 38.

Для изучения эндокринных механизмов развития заболеваний надпочечников всем лицам были проведены следующие исследования : определение содержания в сыворотке крови кортикотропина и кортизола и их суточного ритма, 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), определение содержания адреналина, норадреналина и ванильминдальной кислоты в суточной моче и 3-х часовой порции мочи после гипертензивного криза, (Е.Ш. Матеина, З.М. Киселёва, И.Э. Софиева 1965), проба на толерантность к глюкозе (ПТГ),

Помимо этих обязательных исследований мы применяли вспомогательные методы. Это - общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электролитный обмен, коагулограмма, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, денситометрия.

В случае обнаружения гормональных нарушений мы продолжали обследование больного для выявления места расположения заболевания. Для этой цели применяли ультразвуковое исследование надпочечников, компьютерную томографию надпочечников

и магнитно-резонансную томографию гипофиза ( на базе института лучевой и интервенционной диагностики Академии Наук Грузии)

Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t).

### Результаты исследования и их обсуждение

Заболевания надпочечников не было диагностировано ни в одном случае при длительности течения АГ до одного года. До 3-лет диагноз хромаффинномы 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 хромаффинномы также был поставлен в 2 случаях (таблица.№1).

Таблица №1. Распределение больных по длительности течения артериальной гипертензии

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

n= количество больных

В группе до 18-ти лет диагноз надпочечниковой патологии не был поставлен ни в одном случае. 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 (таблица.№2).

Таблица №2. Распределение больных по возрасту

заболевание \ возраст	Хромаффиннома n=28	Рецидив хромаффинномы 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

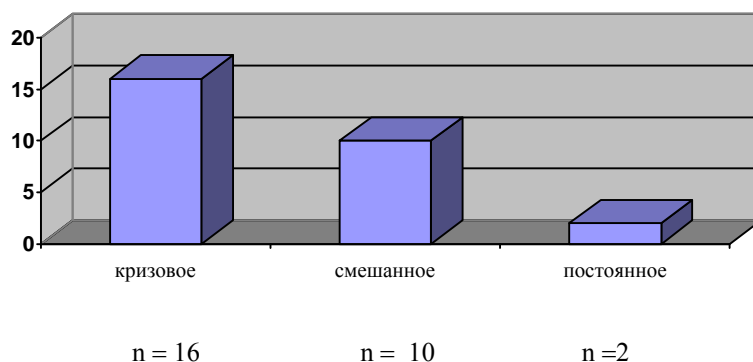
n= количество больных

### Клиническая характеристика хромаффинномы

Диагноз феохромоцитомы или хромаффинномы 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).

Клинические проявления хромаффинномы характеризовались большой вариабельностью и различными вариантами течения (Диаграмма №1).

Диаграмма № 1 Распределение больных по формам течения хромаффинномы



Как видно из диаграммы № 1, больных с кризовым течением было 16, со смешанным течением – 10, с постоянным течением – 2.

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.

У больных с пароксизмальной формой феохромоцитомы кризы протекали более тяжело и бурно с преобладанием психоневрологических и вегетативных расстройств.

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 пациентов отмечались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта – 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 клинико-лабораторные данные не выявили патологию (кроме компьютерной томографии) (таблица №3).

Таблица № 3. Частота основных симптомов при артериальных гипертензивных кризах при хромаффиноме.

Синдромы	Симптомы	Частота симптомов n/%
<i>Сердечно-сосудистый</i>	Сердцебиение	12/42,0
	Боли в области сердца	26/91,0
	Акроцианоз	1/2,0
	Носовое кровотечение	1/2,0
<i>Психологический</i>	Головная боль	28/100,0
	Головокружение	16/56,0
	Нарушение зрения	2/5,0
	Парестезии	15/51,0
	Судороги	2/5,0
<i>Вегетативный</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>Метаболический</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 сердечных сокращений, изменения на ЭКГ, снижение зрения, памяти, работоспособности, неврастения, кахексия.

В 10-ти случаях заболевание имело смешанное течение. У этих больных АД было постоянно высоким 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 определенной степени связать с истощением её резервных возможностей в результате длительной артериальной гипертензии.

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 диагностики и ведения больных с артериальной гипертензией надпочечникового генеза, эти больные попадают к эндокринологам спустя длительное время после начала заболевания, когда уже, к сожалению, имеются необратимые органические осложнения, что, в свою очередь, влияет на продолжительность жизни больного. Т.о. ранняя диагностика надпочечниковой гипертензии и выявление особенностей её течения имеет большое диагностическое значение для правильного и своевременного лечения такого больного.

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

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ при хромаффинноме 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 наблюдения 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.

### ***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.

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

Нормальное содержание катехоламинов в суточной моче у практически здоровых лиц - адреналина –  $52,9 \pm 1,36$  нмоль/сут; норадреналина –  $166 \pm 10,1$  нмоль/сут; ВМК –  $11,9 \pm 1,0$  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.(таблица№4.).

Таблица.№4. Содержание катехоламинов и ВМК у больных с хромаффиномой с пароксизмальным течением.

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

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.( таблица№5. )

Таблица.№5. 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	$162,9 \pm 1,26$	$356,0 \pm 8,1$	$41,9 \pm 1,3$
Здоровые лица n=10	$52,9 \pm 1,36$	$166,0 \pm 10,1$	$11,9 \pm 1,0$

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.

Таблица.№6. 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±19,79 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± 16,8 t=1,6	>0,10	19,3 ±1,8 t=3,59	<0,001
Здоровые лица n=10	52,9±1,36		166,0 ± 10,1		11,9±1,0	

Примечание: Результаты считать достоверными при P≤0,05.

Как видно из таблицы №6, экскреция катехоламинов и ВМК при хромаффинном была повышена 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 являлось статистически достоверной (P<0,001), а концентрация норадреналина, также была повышена по сравнению со здоровыми лицами, но была статистически не достоверной (P>0,10).

Определённая 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 хромаффиномы. 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 хромаффинному. 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. И

х можно широко применять с целью предварительного отбора больных, подлежащих специальному обследованию при наличии у них различных форм АГ.

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 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.

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

При своевременной диагностике хромаффиномы можно избежать такие осложнения, как нарушения ритма сердечных сокращений, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и т.д., что повышает качество жизни больного.

### ***Клиническая характеристика гиперкортицизма***

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.

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

Таблица.№ 7. 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

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

### ***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 АКТГ-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.

### ***Гормональная диагностика 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

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.

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.

Ценным методом диагностики является определение базального уровня и суточного ритма секреции кортизола и кортикотропина

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.

Таблица.№ 8. Содержание кортизола в плазме крови у больных с гиперкортицизмом.  
Примечание: Результаты считать достоверными при  $P \leq 0,05$ .

	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	

Как видно из таблицы №8, у всех больных с гиперкортицизмом содержание кортизола было достоверно повышено ( $P < 0,001$ ), а также был нарушен циркадный ритм секреции этого гормона (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 больных 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).

Таблица .№ 9. Содержание кортикотропина в плазме крови у больных с гиперкортицизмом.

	кортикотропин			
	8-9ч. (N-10-80 нг/л)		21-23ч. ( N-10-80 нг/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-синдром 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 №9, 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.

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 кортизол 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.

Таблица.№ 10. Концентрация кортизола через 3 года после односторонней адреналэктомии.

	кортизол			
	8-9 ч. (255-414 нмоль/л)		21-23 (55-221 нмоль/л)	
	М ± m	p	М± m	p
Болезнь Иценко-Кушинга n=8	394,25±9,4 t=6,8	<0,001	222,2± 3,4 t=32,4	<0,001
Синдром Иценко-Кушинга 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  $P \leq 0,05$ .

Таблица. №11. . 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-Кушинга n=8	80,6±1,5 t=4,2	<0,001	104,8±2,5 t=8,5	<0,001
Синдром Иценко-Кушинга 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).

### **ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

Доказанное по результатам клинических и лабораторных исследований наличие катехоламинпродуцирующего новообразования является основанием для следующего этапа диагностики – выявления места расположения опухоли или опухолей

#### **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.

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 72 больным. Были обнаружены новообразования в 28 случаях. Из них в области левого надпочечника в 18 случае, в области правого – 10 случаях. Диаметр новообразований был от 2 см. и больше. В 10 случаях – был ложноотрицательный результат.

По единодушному мнению всех авторов по УЗ картине нельзя дифференцировать доброкачественное новообразование надпочечника от злокачественного или метастатического поражения

В последнее время в диагностике опухолевых новообразований надпочечников, широкое распространение получил метод компьютерной томографии. Информативность которого составляет 90 – 94%.

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

В случае хромоафиномы в 28-и случаях на компьютерных томограммах было обнаружено объемное 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 .№ 12. 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

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. Этот метод мы использовали в 9 случаях. В области гипофиза объёмные образования были обнаружены в 5 случаях, синдром «пустого турецкого седла» - в 4 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%.

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Целью лечения больных с заболеваниями надпочечников является достижение обратного развития клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола в суточной моче, кортизола и кортикотропина в плазме крови с восстановлением их суточного ритма .

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 хромаффинной подверглись хирургическому лечению - удаление опухоли надпочечника.



Методы лечения гиперкортицизма следующие:

1) хирургический метод:

-аденомэктомия гипофиза

-адреналэктомия

2) лучевая терапия:

-протонотерапия или гамматерапия.

3) медикаментозная терапия:

-как дополнение к основным методам лечения

В нашем случае с Болезнью Иценко-Кушинга аденомэктомия 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 проводили как до начала лечения основного заболевания, так и в раннем послеоперационном периоде. Наиболее целесообразно было применение препаратов калия в сочетании с спиронолактонами, в частности с верошпироном. Рекомендуемая доза верошпирона была 200 мг/сут перорально.

Подход к лечению артериальной гипертензии при гиперкортицизме такой же, как при артериальной гипертензии без повышения функции надпочечников. Надо отметить, что у большинства пациентов с БИК не удалось достичь оптимального АД без снижения уровня кортизола. Мы применяли такие гипотензивные препараты как престариум, энап Н, арифон ретард и т.д

Патогенетический подход к терапии сахарного диабета при гиперкортицизме предполагает эффективное воздействие на основные звенья заболевания: 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. Единственный на сегодняшний день препарат из группы бигуанидов, который снижает инсулинорезистентность это метформин – 400 мг. (сиофор – 500 и 850 мг., глюкофаж – 500, 850 и 1000 мг.). Инсулинотерапия при гиперкортицизме показана 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 (миакальцик). 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 – 100 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 с медикаментозной терапией. При неудовлетворительном эффекте - двухстороннюю адреналэктомию с последующей заместительной терапией кортикостероидами. При СИК и хромаффиноме – только хирургическое удаление опухоли. При развитии надпочечниковой недостаточности больной получал заместительную гормональную терапию (кортинеф, кортизонацетат, преднизолон, гидрокортизон).

## 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, использованные УЗИ и КТ выявляют опухоли в 98% случаев. В клинической и топической диагностике БИК, использованные 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 прогност 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 эффекте - двухсторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией кортикостероидами.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. В.А. Чачибая, М.А. Коринтели., Е.Р. Гиоргадзе, Н.З. Цагарели. – Состояние липидного обмена у больных с гиперкортицизмом // Georgian Medical News, №1 (106), 2004, стр. 76-78.
2. В.А. Чачибая, М.А. Коринтели, Бочоришвили К.Г. – Клиническая картина и методы гормональной диагностики хромаффином // Georgian Medical News, №11 (116), 2004, стр.43-45.
3. М.А. Коринтели., В.А. Чачибая. – Клиническая картина и методы гормональной диагностики гиперкортицизма // საქ. მეცნ. აკად. მაცნე, სერ. ბიოილ. A, 2005, ტ. 31, №2, გვ. 181-185.
4. М.А. Коринтели, В.А. Чачибая, Е.Р. Гиоргадзе - Особенности течения артериальной гипертензии эндокринного генеза // სამედიცინო ინსტიტუტი "ქუთაისი". ქუთაისის სამედიცინო უნივერსალი 1999 წ. №3-4.
5. მ.ა. კორინთელი, ვ.ა. ჩაჩიბაია, ნ.ზ. ცაგარელი, მ.პ. ლომიძე, ლ.გ. ლორთქიფანიძე -თირკმელზედა ჯირკვლის სიმსივნეების დიაგნოსტიკის მეთოდები // კლინიკური და ექსპერიმენტული ენდოკრინოლოგიის მოამბე. ვ. ივერიელის სახ. საქართველოს ენდოკრინოლოგთა საზოგადოება სამეცნიერო-პრაქტიკული უნივერსალი №1 (1), 2004. გვ.27.

