

## РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА СИНДРОМА КУШИНГА ПО ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ

З.Ю. ХАЛИМОВА, М.М. КАРИМОВА, Г.Д. НАРИМОВА, Ш.М. САФАРОВА

Республиканский специализированный научно - практический медицинский Центр эндокринологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## ФАРҶОНА ВИЛОЯТИДАГИ КУШИНГ СИНДРОМИ РЕГИСТРИ НАТИЖАЛАРИ

З.Ю. ХАЛИМОВА, М.М. КАРИМОВА, Г.Д. НАРИМОВА, Ш.М. САФАРОВА

Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт Маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

## RESULTS OF CUSHING'S SYNDROME REGISTER IN THE FERGANA REGION

Z.Ju. HALIMOVA, M.M. KARIMOVA, G.J. NARIMOVA, Sh.M. SAFAROVA

Center for the Scientific and Clinical Study of Endocrinology, Uzbekistan Public Health Ministry

*Кушинг синдроми (КС) – оғир нейроэндокрин касаллик бўлиб, гипофиз безидаги ўсманинг АКТГ гормонини меъёридан кўп ишлаб чиқиши билан боғлиқ. КСни 4 хил тури мавжуд: АКТГга боғлиқ КС, АКТГ га боғлиқ бўлмаган КС, АКТГ эктопирланган КС ва ятроген КС. Ушбу мақола ЎзР Фарғона вилоятидаги КС регистрига бағишланган. Фарғона вилоятида КС регистри таҳлил қилинганда, вилоятда КСни аниқлаш даражаси жуда пастлигини (100 минг аҳолига 0,4) ва ўлим кўрсаткичи (100 минг аҳолига 0,02) ни кўрсатди.*

**Калит сўзлар:** Кушинг синдроми, АКТГга боғлиқ ва АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, регистр.

*Cushing's syndrome (CS) is a severe neuroendocrine disorder caused by chronic hyperproduction of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a tumor in the pituitary. There are four forms of the syndrome, to name ACTH-dependent, ACTH-independent, corticoliberin ectopated and yatrogenic one. The article presents data of CS register in the Fergana region. Analysis of the data demonstrated low rate of both CS diagnosing (0.4 per 100,000 of population) and mortality (0.02 per 100,000 of population).*

**Key words:** Cushing's syndrome, ACTH-dependent and ACTH-independent, register

**Актуальность.** Эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга) - комплекс клинических симптомов обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции. Синдром Кушинга (СК) представлен двумя формами: АКТГ-зависимым - (80%) и АКТГ-независимым - (15-20%). Наиболее частой причиной АКТГ-ЗСК является кортикотропинома гипофиза, реже эктопическая продукция АКТГ опухолью или, крайне редко, эктопическая продукция кортикотропин-рилизинг гормона [5]. В большинстве случаев причиной заболевания АКТГ-НЗСК служит опухоль коры надпочечника (кортикостерома или реже аденокортикальный рак) [1,3,4,7]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о сравнительно небольшой распространённости этого заболевания: на 1 млн. населения регистрируются 1-2 вновь выявленных больных за 1 год. В Республике Узбекистан общее количество больных с СК составляет 203 человек. Диагностика СК - самая сложная проблема в клинической эндокринологии, так как клинические проявления воздействия избытка глюкокортикоидов многообразны и могут быть едва различимы и обычно от начала заболевания до момента диагностики проходит от 3 до 5 лет. Изложенное выше ещё раз подтверждает проведение скрининговых исследований среди групп высокого риска, пожизненное мониторирование явных форм болезни СК, что позволяет не только ранней диагностике болезни,

но и предотвращает развитие необратимых осложнений СК, снижает частоту фатальных исходов сердечно-сосудистых катастроф (ССК) и способствует увеличению продолжительности жизни больных с СК.

Исходя из вышеизложенного, мы задались **целью:** изучить распространенность СК и оценить результаты применённых методов лечения для определения ближайших и отдалённых жизненных прогнозов среди взрослого и детского населения Ферганской области за 2013-2016 гг.

**Материалы и методы исследования.** Материалом исследования для настоящей работы послужили официальные данные ОЭД Ферганской области о лиц с вновь выявленным СК, и контингенте больных состоящих на «Д» учёте за 2013-2016 гг.

Все больные подвергались комплексному общеклиническому обследованию в динамике с тщательным изучением эндокринного, неврологического, офтальмологического и соматического статуса. Кроме того, проводилось нейрорадиологическое (МРТ-головного мозга, МСКТ-надпочечников), денситометрическое (позвочника и головки бедра), ультразвуковое (внутренних органов), общеклинические, биохимические и гормональные (определение уровней кортизола, АКТГ, пролактина, тестостерона, ДЭАС, ТТГ, Т4) исследования (РИА методом).

**Результаты исследования.** В настоящее время на октябрь месяц 2016 г. на «Д» учёте со-

стоят 14 больных в возрасте от 9 до 58, средний возраст которых составил 36,0 лет, которые в пересчете 100 тысяч населения составили 0,4 человек. Вновь выявленных - 2. Давность болезни варьировала от 0 до 12 лет и в среднем составила 3 года. Из 14 больных мужчин было 3 (21%), женщин - 11 ((78%), что аналогично литературным данным где преобладает женский пол. Из 14 больных ребёнок-девочка 1 (7,1%). Руководствуясь классификацией СК больных распределили следующим образом: 13 человек (92,8%) АКТГ-ЗСК и 1 (7,1%) АКТГ-НЗСК.

Анализ факторов, предшествовавших развитию АКТГ-ЗСК включали: ЧМТ, бронхит, стрессовый фактор, частые ОРВИ, медицинские аборт. Выяснилось что, манифест заболевания часто протекал под масками других патологий, зачастую проявления и осложнения гиперкортицизма принимались за самостоятельную патологию. Так в течение ряда лет больные лечились по поводу угревой болезни, ожирения, АГ, НМФ, эректильной дисфункции, СД и лечились у дерматологов, гинекологов, терапевтов и кардиологов. И в среднем этот период у больных составил от 3 месяцев до 3 лет.

Таким образом, на момент первичного установления СК имелись следующие гормональные нарушения: уровень кортизола варьировал от 850 до 1090 нмоль/л, который в среднем составил  $910 \pm 32$  нмоль/л; АКТГ от 67 нг/мл до 72, и в среднем  $68,3 \pm 2,2$  нг/мл; пролактин от 9,2 до 35,1 и в среднем  $22,4 \pm 1,5$  нг/мл; свободный тестостерон был повышенным у 5 женщин и в среднем составил  $4,1 \pm 0,03$  пг/мл, у 3 мужчин тестостерон был пониженным от 3,5 до 8,3 и в среднем составил  $5,0 \pm 1,3$ ; ТТГ в среднем  $3,7 \pm 1,2$  мМЕ/л, свободный Т4 -  $12,5 \pm 1,1$  пмоль/л.

МРТ - обследование выявили пикoadеному гипофиза у 3, микроаденому гипофиза у 7 пациентов, макроаденому гипофиза у 1. На МСКТ-надпочечников обнаружилась двухсторонняя гиперплазия у 10, образование надпочечника у 3-х. У 2-х больных не было обнаружено патологии на МРТ-гипофиза и МСКТ-надпочечников.

УЗ-денситометрическое исследование проводилось у 9 пациентов, которая у 8 больных выявила остеопороз позвоночника с остеопенией головки бедра, у 1 больной тяжёлый остеопороз спондилопатией поясничного отдела позвоночника.

Необходимо отметить, что в группе больных с АКТГ-ЗСК сопутствовали такие эндокринно-обменные и соматические заболевания как: смешанный зоб и гипотиреоз у 4-х, пиелонефрит у 4-х, анемия у 3, задержка физического развития, несахарный диабет, холецистит, гепатит, панкреатит, пародонтоз, эмфизема лёгких, псориаз,

СПКЯ, простатит, гидронефроз, отит, сфеноидит, гайморит, фронтит по 1.

Больным с АКТГ-ЗСК было проведено следующее лечение: транссфеноидальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ) у 4-х (30%), адrenaлэктомия у 4 (30%), лучевая терапия у 1 (7,7%), медикаментозная терапия у 4 (30%) и комбинированное лечение у 1 (7,7%). Все больные были подвергнуты мониторингу состояния и эффективности проводимой терапии в сроки 3-6-12 мес. Мониторинг терапии результатов ТАГ, показал что клинко-биохимическая ремиссия достигнута у 4 (100%), из них 1 (25%) больной подвергнут реоперации через 1 год.

Адреналэктомия была проведена 4 больным, из них у 1 была реоперация-1 (25%), все 4 (100%) в состоянии ремиссии. Лучевая терапия была проведена 1 больной в 2004 г. Анализ результатов лучевой терапии показал, что у этой больной рецидив болезни с 2010 г. и в настоящее время из-за наличия осложнений к проведению ТАГ (множественные бронхоэктазы и эмфиземы обеих лёгких, ХОБЛ), больной рекомендовано повторная лучевая терапия.

Медикаментозная терапия ингибиторами стероидогенеза (кетоканазол) и бигуанидами (метформин) проводилась 4 пациентам как монотерапия из-за наличия осложнений и противопоказаний к другим видам терапии. Мониторинг медикаментозной терапии показал, что ремиссии не было достигнута у всех 4 больных. Комбинированная терапия включала в себя: ТАГ, лучевую и медикаментозную терапию, которая проводилась у 1 больной. В результате проведенной комбинированной терапии наблюдался рецидив заболевания.

Таким образом, в настоящее время, мониторинг лечения 13 больных с АКТГ-ЗСК показал, что ремиссия заболевания достигнута у 8 (61%) больных, у 4 (30%) не достигнута ремиссии и рецидив заболевания у 1 (7,7%) больной, которая получала лучевую терапию.

У 13 больных с АКТГ-ЗСК имелись следующие осложнения: со стороны ЦНС (ВСД, ОНМК, энцефалопатия, неврастения, ВЧГ) - 9 (69%); зрительные (ангиопатия, ретинопатия, НЗДЗН) - 6 (46%); ССО (АГ, ИБС, ХСН, ангиосклероз, миокардиодистрофия) - 8 (61%); лёгочные (бронхит, пневмония, дыхательная недостаточность, ХОБЛ, эмфизема лёгких) - 1 (7,7%); нарушение углеводного обмена (НТГ, НГН, СД) - 3 (23%); репродуктивные нарушения (НМФ, аменорея, невынашивание беременности, ЭД, гипогонадизм, гинекомастия) - 8 (61%); мужчины - 3 (37,5%), женщины - 5 (62,5%); метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия) - 6 (46%); кожные проявления (стрии, следы от стрии, акне, следы от акне, грибок, высыпания, гирсутизм): - 7

(53,8%); мышечные проявления (стероидная миопатия) - 5 (38%); нарушение минеральной плотности костей (остеопения, остеопороз) - 9 (69%);

Показатель смертности СК по Ферганской области с 2007-2015 г. составил 0,02 на 100 тысяч населения. В этот период скончались 5 больных с АКТГ-ЗСК, в возрасте от 4 до 42, средний возраст которых составил 23,2 лет. Подробный анализ причин смерти показал декомпенсацию АКТГ-ЗСК и ССК.

Группу больных с АКТГ-НСК составила 1 женщина, в возрасте 46 лет, которая наблюдается нами по настоящее время. Болезнь проявилась после родов. Больной было проведено правосторонняя адреналэктомия (в 1993 г. в РСНПМЦЭ). В настоящее время у больной клинко-гормональная и биохимическая ремиссия болезни, в эндокринном статусе отклонений от нормы не выявлено. Несмотря на достижение ремиссии у больной персистируют энцефалопатия, нарушение минеральной плотности костей, репродуктивные нарушения.

#### Выводы:

1. Анализ регистра СК по Ферганской области показал, низкую выявляемость СК (0,4 на 100 тысяч населения) что указывает на проведение скрининга и мониторинга больных с СК.
2. Мониторинг лечения и состояния больных с АКТГ-ЗСК показал, что из 13 больных ремиссия заболевания достигнута у 8 (61%) больных, у 4 (30%) не достигнута ремиссии и рецидив заболевания у 1 (7,7%) получавшую лучевую терапию.
3. Из 13 больных с АКТГ-ЗСК на момент установления правильного диагноза имели место различные осложнения: у 9 (69%) со стороны ЦНС и нарушение минеральной плотности костей; у 8 (61%) ССК и репродуктивные нарушения; у 7 (53,8%) кожные проявления; у 6 (46%) метаболические нарушения и зрительные; у 5 (38%) мышечные проявления; у 3 (23%) нарушение углеводного обмена и у 1 (7,7%) легочные.
4. Показатель смертности СК по Ферганской области с 2007-2015 г. составил 0,02 на 100 тысяч населения. Анализ причин смерти показал декомпенсацию АКТГ-ЗСК и ОССН.
5. Необходимо организовать мастер-классы по СК в данном регионе, проводить скрининговые исследования в группе высокого риска для ранней и своевременной диагностики СК и определения ближайших и отдалённых прогнозов болезни.

#### Литература:

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного ги-

перкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и Метаболизм. 2013; (1): 29-34.

2. Бельцевич Д.Г. По материалам клинических рекомендаций по диагностике Синдрома Кушинга. Эндокринная хирургия № 1 (4) 2009. стр.24-25.
3. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. М.УП Принт. 2011. стр. 343.
4. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Москва. 2012; стр. 64.
5. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма». Проблемы эндокринологии, 2, 2010. стр. 53-54.
6. Черенько С.М. Скрытый и субклинические варианты синдрома Кушинга: распространённость, диагностика, лечебная тактика. Эндокринная хирургия. стр. 54-55.
7. Шагун О.В., Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Кихтенко Э.М. Синдром гиперкортицизма. Учебное пособие 31 стр. Иркутск, 2009.
8. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2454-2462 doi: 10.1210/jc.2007-2734.
9. Etxabe J, Vazquez JA, Morbidity and mortality and Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994; 40:479-484.
10. Nieman LK., Biller BMK, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clin Endocrinol Metab. 2008; 1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА СИНДРОМА КУШИНГА ПО ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ

З.Ю. ХАЛИМОВА, М.М. КАРИМОВА,  
Г.Д. НАРИМОВА, Ш.М. САФАРОВА

*Синдром Кушинга (СК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Различают 4 формы СК: АКТГ-зависимый СК, АКТГ-независимый СК, АКТГ или кортиколиберинэктопированный СК и ятрогенный СК. Данная статья посвящена регистру СК по Ферганской области РУз. Анализ регистра СК по Ферганской области показал, значительно низкую выявляемость СК, (0,4 на 100 тысяч населения) и смертность (0,02 на 100 тысяч населения).*

**Ключевые слова:** синдром Кушинга, АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый синдром Кушинга, регистр.