

УДК 616.33-002.44-06:616.432-008.61

Длительно не рубцующаяся язва желудка при болезни Кушинга: клиническое наблюдение

Н.В. Новожилов, Ю.О. Шульпекова, С.В. Миронов, Е.К. Баранская,
А.А. Шептулин, В.Т.Ивашкин

(Университетская клиническая больница № 2, клиника пропедевтики внутренних болезней,
гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Resistant stomach ulcer at Cushing disease: clinical case

N.V. Novozhilov, Yu.O. Shulpekova, S.V. Mironov, Ye.K. Baranskaya,
A.A. Sheptulin, V.T.Ivashkin

Цель публикации. Ознакомить с клиническим наблюдением случая болезни Кушинга, протекавшей с трудно рубцующейся язвой желудка крупного размера.

Основные положения. Гиперкортицизм – одна из причин трудно рубцующихся язв желудка, что объясняется как повышением желудочной секреции, так и угнетением образования коллагена под влиянием кортизола. С 2009 г. мы наблюдаем пациентку 47 лет, впервые обратившуюся к врачу с жалобами на боли и слабость в мышцах, преимущественно нижних конечностей, а также на боли в тазобедренных, голеностопных суставах, которые существенно затрудняли способность к передвижению. Первоначально эти явления ошибочно расценивались как признаки остеоартроза, пациентка получала лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и большие дозы кеналога. Несколько позже отчетливо проявились классические симптомы гиперкортицизма – характерные изменения лица, висцеральное ожирение, стрии, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

В течение более полугода у пациентки сохранялся язвенный дефект в антральном отделе желудка крупных (периодически достигавших гигантских) размеров с признаками оккультной кровопотери. Особенности хронической язвы были полное

The aim of the publication. To present clinical case of Cushing disease, with resistant large stomach ulcer.

Original positions. Hypercorticism is one of the causes of treatment-resistant stomach ulcers that is due to increase in gastric secretion and depression of collagen formation under the effect of hydrocortisone. Since 2009 we follow up the patient (female, 47 years old) who for the first time addressed to the doctor with complaints of pain and muscle weakness, mainly — of lower extremities, and also hip, ankle joints pain, which essentially complicated locomotion capacity. Initially these symptoms were inaccurately attributed to osteoarthritis, thus patient received *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) and high doses of Kenalog. Later classical symptoms of hypercorticism - characteristic changes of the face, visceral obesity, striae, systemic hypertension and diabetes mellitus became obvious.

Within over half a year patient had large antral ulcer of the stomach (periodically turning to giant) with signs of occult bleeding. Chronic ulcer was characterized by complete absence of granulations and striae-shaped changes of surrounding mucosa. During the further investigation: low-dose dexamethasone suppression test, magnetic-resonance tomography (MRI) and computer tomography (CT) of the brain and abdominal cavity data, favoring the Cushing disease (ACTH-producing pituitary adenoma), was obtained.

Новожилов Никита Викторович — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

отсутствие грануляций и изменения окружающей слизистой оболочки, по виду напоминавшие стрии. В процессе дальнейшего обследования – малая дексаметазональная проба, *магнитно-резонансная томография* (МРТ) и *компьютерная томография* (КТ) головного мозга и брюшной полости – получены данные в пользу болезни Кушинга (АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза).

Патогенез хронической язвы желудка представлялся сложным: влияние инфекции *H. pylori*, лекарств (НПВП, стероидов) и гиперкортицизма. Проведение эрадикационной антигеликобактерной терапии, полная отмена НПВП и стероида, лечение высокими дозами ингибиторов протонного насоса, H_2 -блокаторами, висмута субцитратом не привели к заживлению язвы. В январе 2010 г. развилось язвенное кровотечение (IIc стадии по классификации Forrest), остановленное консервативно. Внутривенное введение эзомепразола позволило добиться уменьшения размера язвы и способствовало ее заживлению в дальнейшем. После трансфеноидальной аденомэктомии у пациентки отмечались улучшение самочувствия, похудание, уменьшение мышечной слабости, улучшение показателей обмена глюкозы и артериального давления; язва в желудке не рецидивировала.

Ключевые слова: болезнь Кушинга, язва желудка, желудочное кровотечение.

Pathogenesis of chronic stomach ulcer is complex: effect of *H. pylori* infection, drugs (NSAID, steroids) and hypercorticism. Antihelicobacter eradication treatment, complete cancellation of NSAID and steroids, treatment by high doses of proton pump inhibitors, H_2 -blockers, bismuth subcitrate did not result in ulcer healing. In January, 2010 the ulcer bleeding developed (Forrest stage IIc), that was stopped by conservative treatment. Intravenous injection of esomeprazole allowed to decrease the size of ulcer and promoted its further healing. After transsphenoidal adenectomy improvement of general well-being, weight loss, decrease of muscle weakness, improvement of parameters of glucose metabolism and blood pressure were marked; the stomach ulcer did not recur.

Key words: Cushing disease, stomach ulcer, gastric bleeding.

В практике врача-терапевта пациенты с язвенным поражением желудка встречаются достаточно часто. Как правило, значительных трудностей в оценке происхождения язв не возникает. Подавляющее большинство случаев представляют собой обострение язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, или НПВП-ассоциированную гастропатию, схемы лечения которых хорошо разработаны, а лекарственные препараты широко доступны.

Существенно реже встречаются симптоматические язвы, обусловленные эндокринной патологией. Эти язвы характеризуются как «трудно рубцующиеся», устойчивы к традиционным схемам лечения, могут быть множественными и иметь осложненное течение.

Симптоматические гастродуоденальные язвы наблюдаются при следующих эндокринных расстройствах.

- Опухоль из гастринпродуцирующих клеток (гастринома, или синдром Золлингера–Эллисона), которая наиболее часто локализуется в поджелудочной железе. Гастрин непосредственно стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке.

- Опухоль паращитовидных желез, секретирующая паратгормон (болезнь Реклингхаузена). Это заболевание характеризуется генерализованным остеопорозом, деформациями и патологическими переломами костей, формированием камней и кальциноза в почках. Появление гастродуоденаль-

ных язв связывают со стимулирующим влиянием гиперкальциемии и паратгормона на желудочную секрецию.

- Синдром *множественных эндокринных неоплазий 1-го типа* (МЭН-1, или синдром Wermer) – аутосомно-доминантное заболевание, при котором наблюдается сочетание опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы и аденомы гипофиза. Наиболее часто проявляется первичным гиперпаратиреозом (97%), реже – гиперфункцией клеток островков (в 80% случаев гипергастринемией) и гипофиза (у 54% больных гиперпролактинемией). На момент диагностики только у $1/3$ больных отчетливо выявляются все три компонента МЭН-1. Образование язвенных дефектов в желудке отмечается более чем у половины больных, что объясняется гиперпаратиреозом и гипергастринемией.

- Синдром гиперкортицизма, при котором происхождение гастродуоденальных язв связывают с гиперсекрецией гастрина под действием высокого уровня кортизола:

- в рамках болезни Кушинга – АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза или эктопированной кортикотропином, располагающейся в бронхах, яичках, яичниках);

- в рамках «АКТГ-независимого» синдрома Кушинга надпочечникового происхождения;

- при ятрогенном (лекарственном) гиперкортицизме (гастродуоденальные язвы наиболее харак-

терны именно для лекарственного гиперкортицизма).

При эндокринных расстройствах чаще встречаются язвы *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), патогенез которых связан с гиперсекрецией желудочного сока.

В настоящей статье представлено клиническое наблюдение пациентки, страдавшей болезнью Кушинга, у которой была выявлена трудно рубцующаяся язва желудка. С нашей точки зрения, это наблюдение представляет интерес в отношении как своевременной диагностики основного заболевания, так и тактики лечения язвы желудка.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 47 лет, наблюдается нами с сентября 2009 г. Поступила с жалобами на боли и слабость в мышцах преимущественно нижних конечностей, что послужило непосредственной причиной для обращения к врачам. К этому времени мышечная слабость была настолько выраженной, что больная не могла подняться на несколько ступенек, зайти в автобус, испытывала серьезные трудности при ходьбе. В равной степени беспокоили ноющие боли в тазобедренных, голеностопных суставах, которые ограничивали физическую активность. Также пациентка обратила внимание на изменение внешнего вида по типу «лунообразного лица», увеличение массы тела и отложение жира преимущественно в верхней половине туловища, шейно-воротниковой зоне. Отмечались головная боль при повышении артериального давления до 160/90 мм рт. ст., одышка при небольших физических нагрузках и при разговоре.

Анамнез язвенной болезни прослеживается с 2006 г., когда больная впервые была госпитализирована в хирургический стационар с приступом болей в подложечной области. При обследовании диагностирована язвенная болезнь желудка. В то время исследование инфекции *H. pylori* и контроль заживления язвы не проводились. Получала антисекреторную терапию.

В этот же период впервые выявлена гипергликемия до 15,0 ммоль/л, установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа, назначены манинил и диабетон МВ.

Кроме того, с 2006 г. стали отмечаться эпизоды подъема артериального давления максимально до 240/100 мм рт. ст., проводилось лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента с положительным эффектом.

В течение первого полугодия 2009 г. присоединились новые симптомы — постоянная ноющая боль в поясничном отделе позвоночника, тазобедренных и коленных суставах, миалгии и мышечная слабость. Боль в ногах и нарушения походки расценивались как признаки деформиру-

ющего артроза. Пациентка ежедневно принимала ибупрофен, диклофенак. В связи с недостаточной эффективностью НПВП неоднократно проводились внутрисуставные инъекции кеналога (суммарно с марта по сентябрь 2009 г. введено около 800 мг). В эти же месяцы у пациентки увеличилась масса тела на 15 кг, появились растяжки кожи розово-фиолетового цвета в области живота и подмышечных впадин. Больная отмечала прекращение менструаций.

В июне 2009 г. присоединилась ноющая боль в эпигастриальной области, преимущественно после приема пищи. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) на фоне слабо выраженного гастрита выявлен кратерообразный язвенный дефект антрального отдела желудка размером 2,0×1,5 см. Данные морфологического исследования указывали на наличие хронической язвы. В этот период исследование инфекции *H. pylori* не проводилось, назначались омепразол в дозе 40 мг в сутки и антацидные препараты. В связи с сохраняющейся болью в конечностях больная продолжала вводить диклофенак внутримышечно 2–3 раза в неделю.

С самого начала клиническая картина свидетельствовала о системном характере болезни и давала основания заподозрить синдром гиперкортицизма. В августе 2009 г. пациентка обследована в клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова. Дифференциальный диагноз проводился между синдромом Иценко–Кушинга эндогенного и ятрогенного (обусловленного введением высоких доз кеналога) происхождения.

Сопутствующими заболеваниями оказались стероидный сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия очень высокого риска, дислипидемия, умеренно выраженная железодефицитная анемия.

Несмотря на продолжающуюся терапию омепразолом, антацидами, сукральфатом, заживления язвенного дефекта в желудке добиться не удалось. По данным ЭГДС, проводившейся каждые 2 нед, размеры язвы варьировали от 7 до 35 мм (гигантская язва).

При неоднократных исследованиях уровень свободного кортизола (в 8 ч 401,9 нмоль/л при норме 260–720), АКТГ (40,81 пг/мл при норме 7,2–63,3), пролактина (223,2 мЕд/мл при норме 70–600), ДГЭА-С (2,1 мкмоль/л при норме 1,73–6,39) и ТТГ (1,23 мЕд/л при норме 0,4–4,0) в сыворотке крови и свободного кортизола в суточной моче (55,8 нмоль при норме 20–200) соответствовали норме. Нужно отметить, что определение базального уровня кортизола и АКТГ не обладает высокой информативностью при проведении дифференциального диагноза гиперкортицизма.

При МРТ головного мозга обнаружены признаки микроаденомы передней доли гипофиза. По данным мультиспиральной КТ брюшной полости признаки гиперплазии надпочечников отсутствовали. Для того чтобы дифференцировать эндоген-

ный и лекарственный гиперкортицизм, требовалось проведение малой дексаметазоновой пробы. Однако на фоне крупного язвенного дефекта желудка с признаками хронической кровопотери применение дексаметазона могло повлечь развитие осложнений.

Для продолжения противоязвенного лечения пациентка была переведена в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова. При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Лицо лунообразное, с багрово-синюшным румянцем («матронизм»). Кожа истончена, сухая, с склонностью к спонтанному образованию синяков и множественными телеангиэктазиями. Выявляются широкие синюшно-розовые стрии в области подмышечных впадин и живота, угревая сыпь на коже верхней части спины (рис. 1 а, б, в). ИМТ=30 кг/м². Обращало внимание ожирение с избыточным развитием жировой клетчатки в области плечевого пояса, надключичных пространств, шейных позвонков («климактерический горбик»). При этом конечности выглядели тонкими вследствие уменьшения толщины подкожно-жировой клетчатки. Мышечная сила в конечностях снижена. Пациентка с большим трудом и с опорой на руки могла встать со стула, по лестнице поднималась, подтягиваясь за перила. Походка «утиная». Отмечалась легкая дизартрия. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Нижний край легких смещен на 1 ребро вверх. При аускультации дыхание везикулярное, равномерно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Верхушечный толчок в пятое межреберье по левой среднелуночной линии не усилен, не разлитой; тоны сердца приглушены, отмечается

акцент II тона на аорте, ритм сердца правильный. АД 160/100 мм рт. ст., ЧСС 80 в минуту. Живот округлый, увеличен за счет избыточного развития висцеральной клетчатки при относительном истончении подкожного слоя, что свидетельствовало о висцеральном ожирении (рис. 1 г). Окружность живота на уровне пупка 110 см. При пальпации живота болезненность в эпигастральной области. Со стороны мочеиспускательной системы патологических отклонений не обнаружено.

По данным общего анализа крови выявлены гипохромная норморегенераторная анемия (Hb 101 г/л, эр. $4,5 \times 10^{12}/л$, MCV 70 fL) и нейтрофильный лейкоцитоз ($11 \times 10^9/л$). При проведении биохимического анализа существенных отклонений не найдено: Na⁺ 140,3 ммоль/л (норма 135–145), K⁺ 3,6 ммоль/л (норма 3,5–5,0), общий белок 7,3 г/дл, АсАТ 35 ЕД/л, АлАТ 37 ЕД/л (норма до 40), глюкоза 109 мг/дл (норма до 110), креатинин 0,9 мг% (норма 0,7–1,4), щелочная фосфатаза 67 ЕД/л (норма до 92), ГГТП 26 ЕД/л (норма до 61).

В клинике проведен дыхательный тест с мочевиной, меченой C¹³, который показал, что пациентка инфицирована *H. pylori*. Проводились повторные биопсии из краев язвы, а также рентгенологическое исследование с барием, при которых данных за опухоль желудка не получено. По результатам биопсии окружающих язву тканей — картина атрофического гастрита.

Отсутствие отчетливой динамики рубцевания и крупные размеры язвы свидетельствовали о том, что патогенез последней в большей степени обусловлен эндокринной патологией. Выявление микроаденомы гипофиза еще не давало оснований исключить наличие множественной эндокринной неоплазии или гастриномы.

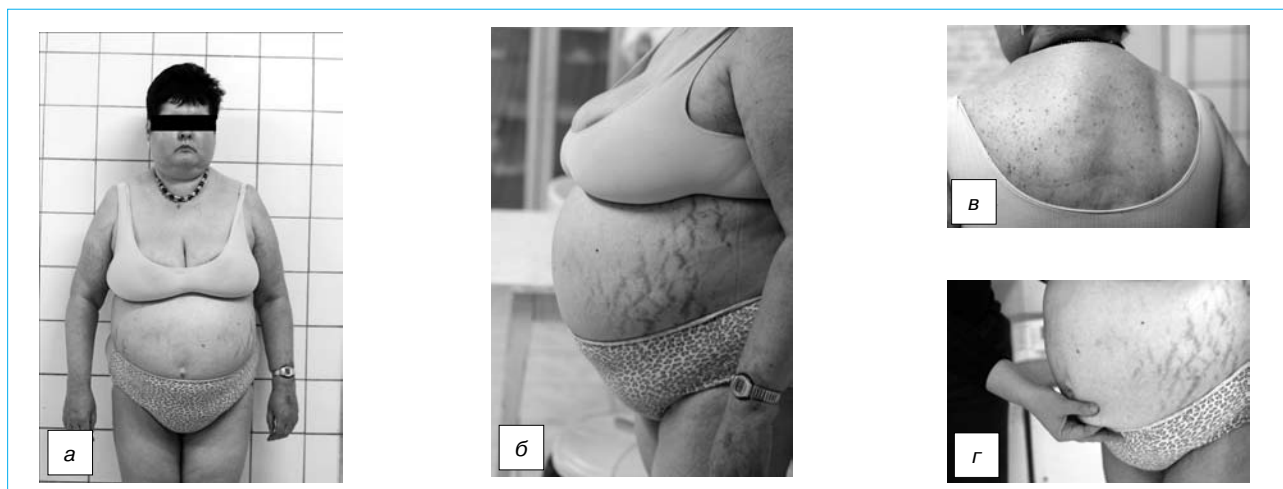


Рис. 1. Общий вид пациентки Л. 47 лет.

а) лицо лунообразное. Матронизм. Ожирение с преимущественным отложением жира в верхней части туловища. Кожа истончена, с склонностью к спонтанному образованию синяков; б) синюшно-розовые стрии в области подмышечных впадин и живота; в) «климактерический горбик». Угревая сыпь в верхней части; г) живот увеличен за счет избыточного развития висцеральной клетчатки при относительном истончении подкожного слоя нижней части живота

Для исключения синдрома МЭН-1 и гастриномы дополнительно исследовано содержание паратгормона и соматотропного гормона (оба показателя были в пределах нормы — 10,5 пг/мл и 3,0 нг/мл соответственно), уровень гастрина в сыворотке оказался повышенным — 84,8 мМЕ/л при норме 0,16–13, что могло объясняться атрофией слизистой оболочки желудка и длительным применением омепразола. С целью исключения гастриномы выполнена мультиспиральная КТ брюшной полости, при которой признаков опухоли не обнаружено.

В сентябре 2009 г. пациентке проведена антигеликобактерная терапия (амоксциллин, кларитромицин, нексиум в течение 10 дней). Результат дыхательного теста с мочевиной- C^{13} спустя 8 нед отрицательный, что указывало на успешность эрадикации *H. pylori*.

Но несмотря на строгую диету, лечение антибиотиками, продолжающийся прием ингибиторов протонной помпы, полную отмену нестероидных и стероидных противовоспалительных средств и отказ от применения препаратов с потенциальным гастротоксическим эффектом (в частности, препаратов железа), в течение еще 3 мес в желудке сохранялся овальный язвенный дефект размером 0,7–1 см (рис. 2). Дно язвы гладкое, покрыто беловатым налетом. Края дефекта гладкие, четкие. Обращало внимание полное отсутствие грануляций в краях язвы. Окружающая язву слизистая оболочка выглядела истонченной, в ней видны просвечивающие телеангиэктазии. Подобная картина наводила на мысль о «стриеподобных» изменениях слизистой оболочки, сходных с изменениями в коже при гиперкортицизме, в основе которых лежит истончение слоя коллагеновых волокон.

К терапии были добавлены блокаторы H_2 -рецепторов на ночь, висмута субцитрат, однако динамика заживления язвы отсутствовала.

Хроническая язва, периодически достигающая гигантского размера, несет очень высокий риск кровотечения и пенетрации. Учитывая возможность недостаточной приверженности больной к приему медикаментов внутрь, а также вероятность нарушений кишечной абсорбции, было принято решение о внутривенном введении ингибитора протонной помпы — эзомепразола (Нексиума®) по 40 мг в течение 5 дней. Такой выбор был сделан ввиду того, что биотрансформация эзомепразола в печени в отличие от других ингибиторов протонной помпы в минимальной степени зависит от активности цитохрома 2C19. Это способствует поддержанию более высокой концентрации действующего вещества в крови и более предсказуемой активности. Однократное введение эзомепразола обеспечивает сохранение внутрижелудочного pH > 4, необходимого для заживления язвы, на протяжении более чем 15 ч — дольше других



Рис. 2. Сохраняющийся язвенный дефект в антральном отделе желудка

антисекреторных средств. По сравнению с омепразолом, нексиум эффективнее блокирует базальную секрецию.

После завершения курса лечения нексиумом размер язвы уменьшился до 0,4 см, что сделало более безопасным проведение малой дексаметазоновой пробы. Последняя свидетельствовала об отсутствии заметного снижения уровня сывороточного кортизола в ответ на прием дексаметазона (исходно 435 нмоль/л, после приема 415 нмоль/л), что подтвердило наличие эндогенного гиперкортицизма. Наличие АКТГ-продуцирующих внутригрудных опухолей было исключено с помощью мультиспиральной КТ. При этом исследовании обращало внимание избыточное развитие жировой клетчатки средостения, характерное для гиперкортицизма и, вероятно, способствовавшее появлению одышки у нашей больной.

Таким образом, диагноз, который был сформулирован терапевтами совместно с эндокринологами, звучал следующим образом:

— болезнь Кушинга (АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза). Стероидный сахарный диабет. Симптоматическая артериальная гипертензия очень высокого риска. Дислипидемия IIa типа. Язвенная болезнь желудка, *H. pylori*-ассоциированная (возможно симптоматическая), трудно рубцующаяся язва антрального отдела желудка.

Пациентка была направлена в Институт эндокринологии РАМН для проведения оперативного лечения — удаления микроаденомы гипофиза. В конце декабря 2009 г. на фоне высокого артериального давления у нее возникло острое кровотечение из язвы (стадия Пс по классификации Forrest), остановленное консервативно. При этом, а также в качестве предоперационной подготовки применялся эзомепразол в виде внутривенных инфузий и внутрь в сочетании с фамотидином и висмута субцитратом.

В январе 2010 г. при контрольной ЭГДС язвенный дефект не обнаружен и проведена трансфеноидальная аденомэктомия.

В течение последующего полугодия отмечались постепенное улучшение самочувствия, похудание на 6 кг, уменьшение одышки и мышечной слабости, улучшение показателей обмена глюкозы и артериального давления (130/80 мм рт. ст. в отсутствие гипотензивной терапии). Язва в желудке не рецидивировала. Сохраняются умеренные боли в костях и в области тазобедренных суставов. Сохраняется также умеренно выраженная дизартрия, происхождение которой связано с перенесенным нарушением мозгового кровообращения. Пациентка остается под наблюдением в связи с возможностью рецидива симптоматики гиперкортицизма.

Обсуждение

Впервые случай эндогенного гиперкортицизма был описан Brown в 1928 г. у пациентки, страдавшей опухолью легкого, вырабатывавшей кортикотропин. В 1932 г. Harvey Cushing опубликовал 7 наблюдений базофильной аденомы гипофиза и опухоли надпочечников, протекавших с картиной гиперкортицизма. Эти заболевания были названы в его честь — болезнь и синдром Кушинга. В дальнейшем описан целый спектр проявлений гиперкортицизма, которые подчас имеют скрытый характер. Некоторые отклонения, такие как ожирение, артериальная гипертензия, нарушение обмена глюкозы, встречаются настолько часто в отсутствие болезни или синдрома Кушинга, что притупляют внимание врача к этой проблеме.

Тщательный анализ клинических проявлений и анамнеза имеет чрезвычайно важное значение для диагностики болезни Кушинга.

Симптомы гиперкортицизма при АКТГ-продуцирующей аденоме гипофиза развиваются постепенно, в течение нескольких лет. В приведенном нами примере, пожалуй, самыми яркими проявлениями болезни были выраженная мышечная слабость и боли в костях, которые длительное время ошибочно расценивались как признаки радикулита. «Необъяснимая» прибавка массы тела, изменения внешнего вида по типу центрального ожирения, артериальная гипертензия и нарушения обмена глюкозы отчетливо проявились позднее.

Лабораторные методы имеют ряд ограничений в диагностике болезни Кушинга. Во многих случаях аденома секретирует АКТГ периодами или циклически, и в момент проведения анализа крови содержание этого гормона, а также кортизола может оставаться в пределах нормы.

В отличие от базофильной аденомы гипофиза при АКТГ-продуцирующих эктопированных опухолях симптомы гиперкортицизма обычно развиваются в короткие сроки; характерно наличие гиперпигментации кожи. В крови определяется заметное повышение содержания АКТГ и кортизо-

ла (исключение составляют скрыто протекающие опухоли бронхов).

В представленном нами наблюдении в пользу АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, помимо характерных клинических признаков и темпов развития симптоматики, свидетельствовали положительный результат малой дексаметазоновой пробы, а также обнаружение микроаденомы гипофиза при МРТ головного мозга.

Определенные сложности вызвала тактика лечения язвы желудка. Anamnesis morbi указывает, что язвенная болезнь у нашей пациентки, по всей вероятности, проявлялась еще в предыдущие годы. Особенности язвенного дефекта в рассматриваемый нами период были:

- локализация — задняя стенка антрального отдела желудка;
- крупные размеры, достигавшие гигантских (3,5 см в диаметре);
- признаки нарушенной продукции коллагена в стенке желудка (отсутствие формирования грануляционной ткани);
- неотчетливый ответ на терапию ингибиторами протонной помпы в больших дозах, в том числе парентерально.

Гигантские язвы встречаются примерно в 8% случаев и их относят к наиболее тяжелым формам язвенной болезни. Обычно они трудно рубцуются, осложняются кровотечениями (40–50%), пенетрацией (40–70%).

Безусловно, патогенез язвы желудка у наблюдавшейся пациентки оказался сложным и включал влияние инфекции *H. pylori*, лекарств (НПВП, стероидов) и эндокринной патологии.

Гастроудоденальные язвы при гиперкортицизме выступают как один из элементов клинической картины. Преобладают язвенные дефекты, патогенетически связанные с повышением секреции желудочного сока и локализованные в луковице ДПК. Как и при других заболеваниях, наиболее подвержены образованию гастроудоденальных язв пациенты, имеющие такие серьезные факторы риска, как инфицирование *H. pylori*, прием НПВП и уже исходно страдающие язвенной болезнью.

Установлено, что кортизол способен не только повышать объем желудочной секреции, но и снижать скорость пролиферации клеток слизистой оболочки желудка.

Нарушение процесса регенерации тканей при болезни Кушинга также, по-видимому, вносит вклад в патогенез симптоматических язв. Хорошо известен факт, что при гиперкортицизме, особенно протекающем с сахарным диабетом, снижаются активность фибробластов и выработка предшественников коллагена. В экспериментах на животных убедительно показано подавление формирования грануляционной ткани и, в частности, постинфарктного рубца в условиях искусственного гиперкортицизма.

Клиническими проявлениями нарушения «прочности» коллагеновой основы кожи у нашей пациентки служат выраженные стрии, многочисленные телеангиэктазии, истончение кожи и склонность к спонтанному образованию кровоподтеков. Характерный вид язвы желудка (отсутствие тенденции к формированию грануляций) также указывал на нарушение коллагенообразования.

С нашей точки зрения, именно сложный патогенез язвы объясняет практически полное отсутствие динамики ее рубцевания в течение полугода и развившиеся осложнения (оккультное и манифестное кровотечение).

Такие меры, как проведение успешной антигеликобактерной терапии, полная отмена НПВП, строгая диета, продолжительное лечение антисекреторными средствами, позволили достичь лишь некоторого сокращения размера язвенного дефекта. И лишь удаление микроаденомы гипофиза оказалось тем действенным вмешательством, которое вместе с ранее проводившимся лечением привело к полному заживлению язвы.

Следует подчеркнуть важность своевременного оперативного вмешательства, поскольку гиперкор-

тицизм может приводить к необратимым изменениям в организме, инвалидизации, летальному исходу. Основная причина тяжелых осложнений — артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения, сердечная и почечная недостаточность. Риск опасных осложнений определяется степенью выраженности и продолжительностью эндокринных нарушений, наличием сопутствующей гиперпродукции андрогенов и зависит от возраста пациента. Как видно из представленного наблюдения, у лиц, страдающих гиперкортицизмом, язва желудка также может нести высокий риск осложнений.

Внимательное обследование больного и правильная оценка симптомов — ключ к своевременному распознаванию системного характера болезни. В описанном случае одним из наиболее ранних симптомов оказалась миопатия, происхождение которой первоначально было неверно истолковано. В процессе ведения подобных больных необходим индивидуальный подход, в частности оценка вклада каждого из факторов, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку желудка.

Список литературы

1. Atkinson A.B., Kennedy A.L., Carson D.J. et al. Five cases of cyclical Cushing's syndrome // Br. Med. J. — 1985. — Vol. 291. — P. 1453–1457.
2. Bailey R.E. Periodic hormonogenesis—a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1971. — Vol. 32. — P. 317–327.
3. Cizza G., Nieman L.K., Doppman J.L. et al. Factitious Cushing syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 10. — P. 3573–3577.
4. Howlett T.A., Rees L.H., Besser G.M. Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 14, N 4. — P. 911–945.
5. Katayama M., Nomura K., Ujihara M. et al. Age-dependent decline in cortisol levels and clinical manifestations in patients with ACTH-independent Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 1998. — Vol. 49, N 3. — P. 311–316.
6. Kranz D., Hecht A., Fuhrmann I., Keim U. The influence of diabetes mellitus and hypercorticism on the wound healing of experimental myocardial infarction in rats // Exp. Pathol. (Jena). — 1977. — Vol. 14, N 1–2. — P. 1–8.
7. Messer J., Reitman D., Sacks H. et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 21–25.
8. Quddusi S., Browne P., Toivola B., Hirsch I.B. Cushing syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 3. — P. 294–296.
9. Ross E.J., Linch D.C. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis // Lancet. — 1982. — Vol. 2. — P. 646–649.
10. Terzolo M., Pia A. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 998–1003.
11. Yanovski J.A., Cutler G.B.Jr. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1994. — Vol. 23. — P. 487–509.