

С.Й. Рибаків

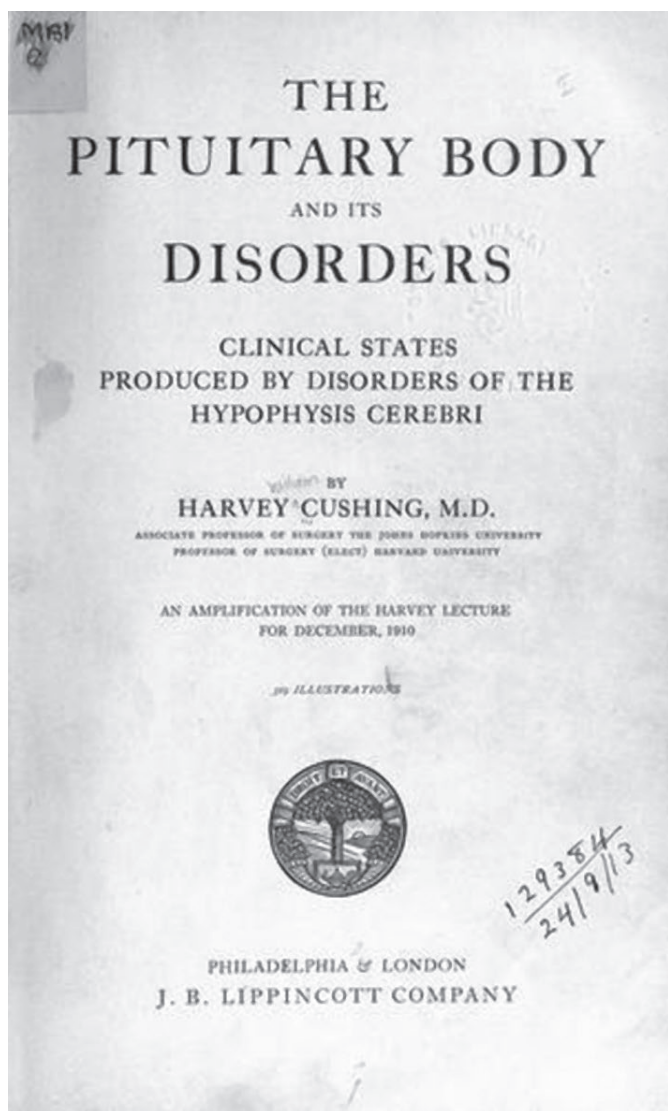
ВИПАДОК ХВОРОБИ ІЦЕНКА-КУШИНГА (історична мініатюра)

В історії медицини відомо чимало хвороб, названих ім'ям дослідників, які вперше їх описали: наприклад, хвороба Базедова, Реклінгаузена, Боткіна, Паркінсона, Іценка-Кушінга, Аддісона тощо. Численні методи оперативних втручань, розроблені та запропоновані відомими хірургами, отримали широке визнання й одержали ім'я авторів. Як приклад можна назвати операцію зі створення штучного стравоходу, розроблену Ру-Герценом, резекцію шлунка за методикою Більрота, кістково-пластичну ампутацію стопи за Пироговим, методику судинно-шва Карреля, резекцію щитоподібної залози за

Ніколаєвим і багато інших. Подібна практика, цілком виправдана, є даниною заслугам і пам'яті лікарів і науковців, які першими внесли в доробок медицини характеристики певних, раніше невідомих форм патології, а часто – і методи їх лікування. Проте ми знаємо вкрай мало імен пацієнтів, чиї страждання дали поштовх вивченню клінічних проявів і причин виникнення тих або інших захворювань, пошуку нових методів їх діагностики, терапевтичного та хірургічного лікування. У кращому разі зрідка вказувались ініціали, стать, вік хворих. Серед відомих нам осіб можна згадати Мінну Ролл (Minna Roll), чия раптова смерть у 18 років обумовила відкриття німецьким патологом Ф. Франкелем (F. Frankel) пухлини, згодом названої феохромоцитомою. Або 38-річного трамвайного кондуктора Альберта Й. (Albert J.) – першого хворого, успішно оперованого 1925 року з приводу первинного гіперпаратиреозу фундатором хірургії прищитоподібних залоз австрійським хірургом Ф. Мандлом (F. Mandl). Пам'ятаємо ми й австрійську дівчинку Марі Біхель (Marie Bichel), в якій після перенесеної 1874 року, в 11-річному віці, тиреоїдектомії розвинувся гіпотиреоз, описаний Т. Кохером (T. Kocher) під назвою *cachexia strumipriva*. Історія зберегла також ім'я 14-річного Леонарда Томпсона (Leonard Thompson) – першої людини з цукровим діабетом, життя якої було врятовано інсуліном.

У цій нечисленній низці, мабуть, найцікавішою є судьба жінки із захворюванням, вперше описаним видатним американським нейрохірургом та ендокринологом Гарві Вільямсом Кушінгом (H. Cushing, 1869-1939). Це захворювання отримало його ім'я, а історію пацієнтки сам Кушінг та інші дослідники простежили протягом років.

У ході інтенсивної діяльності у царині хірургії гіпофіза на рубежі XIX-XX сторіч Кушінг зібрав 50 спостережень різних клінічних синдромів, що супроводжували захворювання цієї залози, переважно аденом, проаналізував та описав їх у монографії "The Pituitary Body and its Disorders" (1912) [1]. Серед них особливу увагу Кушінг привернув випадок, характерний незвичайним набором симптомів, невідповідних жодному з відомих



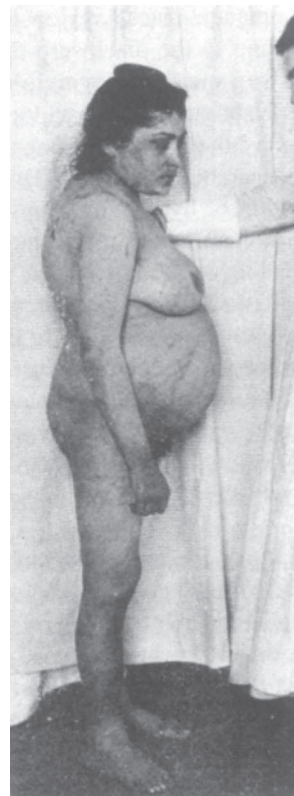
клінічних синдромів. Протягом років не випускаючи з поля уваги хвору, яка його зацікавила, Кушінг зібрав літературні відомості щодо десятиох пацієнтів із подібною недугою, доповнив даними другого власного аналогічного спостереження і 1932 року опублікував класичну працю "The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)" [2], в якій навів патофізіологічну та клінічну трактовку захворювання, названого того ж року його ім'ям [3]. Назву «Cushing's disease» вживають у західній літературі й досі, не згадуючи вітчизняного вченого М.М. Іценка (1889-1954). Заслуга Кушінга полягає в опису клінічного синдрому, який, як виявилось у подальшому, може мати різну патофізіологічну та морфологічну природу (аденома гіпофіза, пухлина кори надниркової залози, ектопічний АКТГ-синдром). Іценко 1924 року вперше сформулював уявлення про складну гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову патологію з клінікою глюкокортикоїдного гіперкортизолізму (синдром Кушінга), яка заслужено має називатися хворобою Іценка-Кушінга.

Хто ж була ця пацієнтка, чия недуга спонукала до вивчення одного з найцікавіших, найскладніших і найтяжчих ендокринних захворювань? У монографії Кушінга 1912 р. вона фігурує як Випадок XLV: "Синдром хворобливого ожиріння, гіпертрихоз, аменорея з надмірним розвитком вторинних статевих ознак, супроводжується незначною гідроцефалією, підвищеним церебральним тиском. Гіпофіз, шишкоподібна залоза або яєчники? Субтемпоральна експлорація (ревізія) та декомпресія".

Міс Мінні Г. (Minnie G.), 23-річна єврейська дівчина з родини російських емігрантів, 29.12.1910 р. прибула за призначенням лікаря De Witt Stetten з Нью-Йорка на консультацію до Х. Кушінга, який тоді працював у шпиталі Джона Гопкінса у Балтиморі. Кушінг дав такий опис анамнезу та результатів огляду хворої. Дівчина – член великої здорової родини, до 16 років почувала себе добре, не хворіла. Менструації почалися у 14 років, були регулярними протягом 2 років, а потім раптово припинилися. Водночас з'явилися напади головного болю, переважно у скроневих ділянках, біль у спині, набряки стоп. Погіршав зір, періодично виникала диплопія. Посилення головного болю супроводжувалося нудотою, блювотою. Спостерігались ознаки мозкових порушень у вигляді болю в очах, запаморочення, хиткості. Вага збільшилася протягом 2 років зі 112 до 137 фунтів. Серед інших симптомів, що заслуговують на увагу, слід відзначити безсоння, шум у вухах, підвищену сухість шкіри, подразнення в

горлі, задишку, серцебиття, пурпурні стрії на шкірі, раптові напади запаморочення з падіннями, ріст волосся на обличчі та випадіння – на голові протягом останніх років, закрепи, мерзлякуватість, м'язову слабкість кінцівок, біль у спині та під грудьми.

Кушінг відзначав такі дані фізикального огляду та додаткового обстеження: молода жінка зростом 144 см, незвичайної зовнішності. Обличчя округле, з ціанотичним відтінком, вкрите тонким волоссям, надто помітним на лобі та над верхньою губою. Слизові оболонки яскраві. Органи грудної клітки та черевної порожнини без особливостей, за виключенням напруженого пульсу. Тенденція до підвищеної кровоточивості, часті спонтанні великі шкірні крововиливи, сильні носові кровотечі, слиzysta ринорея. Аналіз крові: еритроцити – 5,3 млн., лейкоцити – 12 000, гемоглобін – 85%, час зсідання еритроцитів – 3 хв. Артеріальний тиск високий, у



середньому 185 мм рт. ст. Рентгенологічне дослідження: турецьке сидло нормальної конфігурації, невеликих розмірів – 1,0×0,9 см, стінки стоншені; на рентгенограмі кісток зап'ястя відзначаються незакриті зони росту. Легкий екзофтальм, більший ліворуч; застійні диски зорових нервів без ознак атрофії; зорові поля звужені, більше по темпоральному краю з переміжним забарвленням; наявна диплопія, гострота зору 10/40.

Як ознаки, пов'язані з підвищеним артеріальним тиском, визначено головний біль, застійні диски зорових нервів, нудоту, блювоту, запаморочення, біль в очах, екзофтальм. Як "залозисті" симптоми розглядаються малий зріст, відставання розвитку, маленькі кінцівки, стоншені пальці, коротка шия (голова сидить на плечах), великі проміжки між зубами з нерівними краями (на кшталт Хетчинсоновських); статура й зовнішність нагадують вагітну жінку незадовго до пологів. Шкіра суха, шерехата, синюшно-багрового відтінку, з множинними крововиливами на верхніх кінцівках, атрофічні смуги розтягнення на животі пурпурно-брунатні, виражена пігментація шкіри повік, сосків, у паховій і лобковій ділянках. Волосся на голові стоншене, обрідне, рясний ріст волосся на лобі, щоках, над верхньою губою, на спині та стегнах. Підшкірна клітковина дрябла, подекуди щільна. Ожиріння поширюється в основному на черевну стінку, жирова клітковина болісна, часточкова. Відзначено можливу роль інших ендокринних залоз у розвитку клініки захворювання. Епіфіз – ознаки передчасного статевого розвитку, гіпертрофія геніталій, гіпертрихоз, помірна гідроцефалія. Щитоподібна залоза – дещо збільшена права частка. Хвора відзначає потовщення шиї, що, можливо, пов'язано з відкладеннями жиру. Надниркові залози – виражена пігментація, астения, артеріальна гіпертензія, кровоточивість, можливо, гіпертрихоз. Тимус – без змін. Яєчники – не пальпуються, інфантильна матка, цілковита аменорея.

За єдиний спосіб полегшення стану хворої визнано необхідність декомпресійної трепанації черепа з метою зниження внутрішньочерепного тиску та зменшення тяжкості викликаних ним симптомів. Через підвищену кровоточивість операція була досить ризикованою. Хвору виписано з клініки 31.01.1911 р. Мінні Г. поступила до шпиталю повторно 28.07.1911 р. Стан її суттєво не змінився, дещо звузились зорові поля та знизилась гострота зору. 6.09.1911 р здійснено правобічну остеопластичну скронеvu трепанацію, ревізію доступних зон. Особливих змін не виявлено, за винятком потов-

щення та підвищеної васкуляризації губчатої речовини кісток склепіння черепа, напруження та підвищеної вологості мозкової тканини, незначної гідроцефалії. Поопераційний період без ускладнень. Стан хворої поліпшився, через місяць зник головний біль, зменшився набряк дисків зорових нервів, знизився артеріальний тиск (до 130-140 мм рт. ст.), зменшилася вага (на 12 фунтів), поліпшився сон. Попри зменшення тяжкості мозкових симптомів хвора продовжувала скаржитися на біль у спині, набряки нижніх кінцівок. Кушінг не виключав можливості у подальшому втручання на надниркових залозах.

Через 2 роки у Peter Bent Brigham Hospital у Бостоні, де на той час працював Кушінг, він знов оглянув Мінні Г. і констатував: "...її загальний стан і симптоми суттєво не змінилися". Артеріальний тиск коливався з підйомами до 180/110 мм рт. ст. Спостерігалася поліцитемія. Менструальний цикл відновився з 1913 р., але був нерегулярним. Під час наступного візиту Мінні Г. до того ж шпиталю 1922 р. рентгенографічне дослідження кісток черепа виявило в неї остеопороз. Артеріальний тиск залишався у середньому на рівні 165/95 мм рт. ст. У висновку Кушінг відзначив, що зовнішній вигляд хворої за минулі роки майже не змінився: "...у цілому вона виглядала не гірше, ніж 1913 року". Вочевидь, більше вони не зустрічалися. Кушінг лише згадує 1932 року, що, судячи з її листа, вона перебуває у відносно задовільному стані, хоча деякі симптоми захворювання залишаються [2].

Вивчаючи історію хвороби Мінні Г. ретроспективно, слід відзначити, що спочатку Кушінг розглядав даний випадок як "плюригландулярний синдром", у розвитку якого брали участь вказані вище залози, без можливості виділити провідну роль якоїсь однієї з них. Зокрема, він відзначав наявність ознак гіпофізарної недостатності, схожість клінічної картини із симптоматикою, яка спостерігається за пухлин надниркових залоз тощо. Згодом, зібравши дані спостережень за Мінні Г. та аналогічною хворою, доповнивши власний досвід зібраними в літературі десятьма спостереженнями подібних випадків, Кушінг описав основні симптоми та ознаки нового, раніше невідомого захворювання. Стисло характеристики його виглядали таким чином. Усі хворі були молодого віку, кількість жінок (7) дещо перевищувала таку чоловіків (5). В усіх спостерігалися специфічне диспластичне ожиріння, тенденція до розвитку кіфозу, аменорея у жінок та імпотенція у чоловіків, гірсутизм у жінок, передчасний розвиток у чоловіків, смаглява або плеторична

суха шкіра з пурпурними стріями, артеріальна гіпертензія, поліцитемія, глюкозурія, остеопороз, біль різної локалізації, втомлюваність, різка слабкість. Додатково також відзначались у різних поєднаннях акроціаноз, екхімози, екзофтальм, поліфагія, полідипсія, поліурія, глюкозурія, схильність до інфекцій, переламів. Кушінг доходить висновку, що основною першопричиною описаного синдрому є базофільна аденома гіпофіза. Справді, її було виявлено у трьох хворих, і ще три мали аденоми іншого типу. Деякі симптоми були вторинними – наслідком порушень функцій надниркових залоз (гіпертонія, пігментація, слабкість), підшлункової залози (глюкозурія), прищитоподібних залоз (остеопороз). Усі ці дані містяться у згаданій роботі 1923 року. Фактично описана картина цілком відповідала клініці адренкортикального гіперкортизолізму, наразі відомого як синдром Кушінга. Як стало відомо пізніше, в основі його патогенезу, крім патології гіпофіза (аденома), можуть бути гіпоталамічні порушення, первинні доброякісні та злоякісні пухлини кори надниркової залози, ектопічний АКТГ-синдром.

За даними літератури, за хвороби Іценка-Кушінга без відповідного лікування, а нерідко й за його наявності, термін життя обмежено 5-7 роками [4-6]. Із дванадцяти пацієнтів із цією патологією, описаних Кушінгом, одинадцять померли протягом 3-7 років від початку захворювання. На відміну від них, Мінні Г. була жива та перебувала у стані ремісії, хоча й неповної, через двадцять із лишком років після візиту до Кушінга. Цей факт викликає низку питань: яку патогенетичну форму синдрому Кушінга вона мала, чи лікувалась і з якими результатами? Подальшою долею жінки 80-90-ми роками зацікавився відомий американський дослідник, співробітник клініки Мейо Дж. Карні (J. Carney) [7, 8]. У той період J. Carney та співавтори [9, 10] описали спадковий клінічний синдром, який включає плямисту пігментацію шкіри та слизових, міксому серця, шкіри, молочної залози та деякі варіанти ендокринних порушень (передчасний статевий розвиток, акромегалія, рак щитоподібної залози, яєчка тощо). У числі останніх часто траплявся синдром Кушінга на ґрунті двобічної пігментної вузлової гіперплазії кори надниркових залоз. Для цієї форми синдрому Кушінга іноді характерний тривалий хронічний циклічний перебіг зі схильністю до ремісій, патогенетично її можна розглядати як первинно надниркову [11-14]. Зацікавленість Карні долею Мінні Г. підштовхнуло також його власне спостереження аналогічного хворого у клініці Мейо [12].

Карні припускав два можливі пояснення такого тривалого виживання Мінні Г. За одним, її хворобу Іценка-Кушінга було зумовлено двобічною пігментною нодулярною гіперплазією кори надниркових залоз. Другою причиною міг бути крововилив в аденному гіпофіза, що призвів до часткової загибелі клітин аденоми та регресії низки симптомів. Для з'ясування істини Карні були необхідні відомості щодо походження хворої, її родини, життя після 1932 р. Йому вдалося, простеживши етапи її обстеження та лікування, дізнатися про її адресу (70 Avenue, Brooklin, New York), професію (кравчиня) та ім'я батька (David), а також встановити, що з Johns Hopkins Hospital у Балтиморі історія хвороби Мінні Г. № 27140 зникла. На думку Карні, її міг вилучити Кушінг. Також невдалими були пошуки у Peter Bent Brigham Hospital у Бостоні. Карні вивчив архів Кушінга в Йельському Університеті, проте й там не знайшов додаткових даних, крім двох коротких листів від Мінні (1912 і 1914 р.), в яких вона повідомляла про свій стан і дякувала Кушінгу за допомогу. Зокрема, вона скаржилася на біль різного характеру, надто головний, кровотечі з носа і ротової порожнини, мерзлякуватість, збільшення ваги на 8 фунтів (вага її тоді становила 137 фунтів).

У подальших пошуках інформації Карні звернувся до вихідних даних, джерелом яких був лікар De Witt Stetten, той самий, що 1910 року вперше направив Мінні Г. до Кушінга. Він працював у Нью-Йоркському Lenox Hill Hospital, в архівах якого збереглися відомості про перший візит Мінні і ще два 1913 р. і 1933 р. Зокрема, у записах відзначалося, що хвора мала 5 братів і 3 сестри. Усі були здорові, ні в кого не виявлено подібних симптомів. 1913 року вказано, що Мінні поповнішала після операції на 10 фунтів і важила 155 фунтів. 1933 року її вага зменшилася до 122 фунтів, менструації були регулярними, кожні 5-6 тижнів по 2 доби, артеріальний тиск 170/100 мм рт. ст., турбували біль у правому боці, закрепи. З анамнестичних даних слід відзначити, що мати пацієнтки померла від раку (матки?), батько – від пневмонії після операції на шлунку, серцево-судинних захворювань у родині не було. Після двох тижнів перебування у шпиталі Мінні Г. залишила його за власною настійною вимогою, "буквально втекла". За свідченням одного з родичів, причиною стали фотографії з монографії Кушінга, які хтось показав дівчині.

Вичерпавши й це джерело інформації, Карні звернувся до Департаменту статистики Нью-Йорка з метою встановити дату смерті Мінні Г. Згідно з одержаним документом, вона померла у 23 години

46 хвилин 23 березня 1958 року у Kings County Hospital. За даними записів різних лікувальних закладів їй виповнилось 65-66 років; отже, вона прожила із синдромом Кушінга, якщо враховувати анамнез, приблизно 55 років. Причиною смерті вказано "артеріосклеротичну хворобу серця". Синдром Кушінга не згадано. Мінні Г. поховано на Вашингтонському кладовищі у Брукліні поряд із матір'ю та сестрою. Розтин не проводили на вимогу родичів із релігійних міркувань. На жаль, на той час Кушінг вже залишив цей світ (1939 р.). Як не згадати, що, дізнавшись через 3 дні про смерть свого другого пацієнта з аналогічним синдромом (E.G.F.), Кушінг умовив родичів, з якими підтримував добрі стосунки, провести ексгумацію та автопсію, яка підтвердила наявність аденоми гіпофіза [15].

Не вдоволений суто медичними даними щодо судьби першої пацієнтки з хворобою Кушінга, Карні доклав зусиль до з'ясування історії її родини, з деякими членами якої йому вдалося поспілкуватися. Зокрема, він дізнався, що Мінні Г. належала до численної родини єврейських емігрантів, які на початку ХХ сторіччя, рятуючись від погромів, переселились до Америки з українського містечка Переяслава. У своїй праці [7] прискіпливий Карні навіть дав стислий екскурс до історії Переяслава. Члени родини були в основному ремісниками, один – фармацевтом, і мешкали в Брукліні – районі Нью-Йорка, населеному переважно євреями. Карні встановив, що в жодного з 48 виявлених членів родини не спостерігалось порушень, схожих з описаними у Мінні. Родичі знали, що вона була пацієнткою відомого Х. Кушінга. Вони також відзначали, що зовнішньо вона відрізнялася: була опасистою, "з круглими плечима", дехто вказував на ріст волосся на обличчі. Згадували також її періодичні немотивовані емоційні спалахи, називаючи їх "парано-яльними, психічними".

У решті решт Карні дійшов висновку, що не знайшов ані даних, які б підтвердили наявність у Мінні Г. "первинної пігментної вузлової хвороби надниркових залоз", ані даних, які спростували б це припущення. Відсутність результатів розтину позбавила його і переконливих доказів гіпофізарної природи захворювання. Звичайно, тривалість захворювання дозволяє відкинути можливість наявності у Мінні Г. гормонально активної карциноми кори надниркової залози або ектопічного АКТГ-синдрому. До цих припущень залишається лише скромно додати власну гіпотезу про наявність у неї первинної

доброякісної тривало існуючої гормонсекретуючої аденоми кори надниркової залози з невисоким рівнем активності; не виключений також крововилив до пухлини, зі збереженням її певної активності, яка підтримувала субклінічний перебіг синдрому Кушінга. Наразі багато говорять і пишуть про таку можливість. Проте це вже інша історія.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cushing H.* The pituitary body and its disorders: Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebry. – Philadelphia-London: J.B. Lippincott Co., 1912. – 341 p.
2. *Cushing H.* The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism) // *Bull. Jon's Hopkins Hosp.* – 1932. – Vol. 50. – P. 137-195.
3. *Bishop P., Close H.* A case of basophile adenoma of the anterior lobe of the Pituitary: "Cushing's syndrome" // *Guy's Hosp. Rep.* – 1932. – Vol. 82. – P. 143-153.
4. *Plotz C., Knowlton A., Ragan C.* The natural history of Cushing's syndrome // *Am. J. Med.* – 1952. – Vol. 13. – P. 597-614.
5. *Lindholm J., Juul S., Jorgensen J. et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A popular-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 117-123.
6. *Steffens C., Bak A., Zolinger R. et al.* // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92 (suppl. 1). – P. 1-5.
7. *Carney J.* The search for Harvey Cushing's patient, Minnie J. and the cause of her hypercortisolism // *Am. J. Surg. Pathology.* – 1995. – Vol. 1. – P. 100-108.
8. *Lanzino G., Maartens F., Laws S.* Cushing's case XLV: Minnie J. // *J. Neurosurg.* – 2002. – Vol. 97. – P. 231-234.
9. *Carney J., Gordon G., Carpenter P. et al.* The complex of mixomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // *Medicine (Baltimore).* – 1985. – Vol. 64. – P. 270-283.
10. *Carney J., Young W.* Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions // *Endocrinologist.* – 1992. – Vol. 2. – P. 6-21.
11. *Atkinson A., Kennedy A., Carson D. et al.* Five cases of cyclical Cushing's syndrome // *Br. Med. J.* – 1985. Vol. 291. – P.1453-1457.
12. *Young W., Carney J., Musa B. et al.* Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. Reinvestigation 50 years later // *New Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1659-1664.
13. *Dickstein G., Spindel A., Sheckner C. et al.* Spontaneous remission in Cushing's disease // *Arch. Int. Med.* – 1991. – Vol. 151. – P. 185-190.
14. *Young W., Carney J.* Cushing's syndrome: primary pigmented adrenal disease // *Adv. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 3. – P. 179-197.
15. *Fulton J.* Harvey Cushing. A biography. – Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1946. – 754 p.

Дата надходження до редакції 15.08.2014 р.