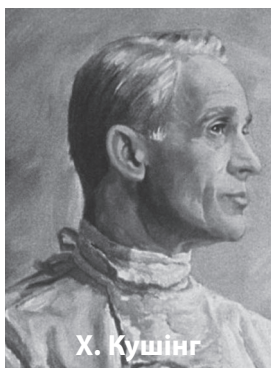


С.Й. Рибаків

ПРО ІСТОРІЮ ХВОРОБИ ІЦЕНКА-КУШІНГА



Х. Кушінг

На тлі сучасних швидких і видатних успіхів у біології та медицині може видатися дивною та старомодною спроба звернутися до історичних аспектів захворювання, описаного понад 100 років тому, і питання патогенезу, діагностики та лікування якого обговорювались у минулому неодноразово.

Натомість за уважнішого підходу подібний погляд виявляється не зовсім вірним. Розглядаючи історію уявлень про будь-яке захворювання, у тому числі і про хворобу Іценка-Кушінга, нерідко вдається встановити, що базові положення, що склалися, вимагають перегляду у світлі отриманих нових даних, що, у свою чергу, стає можливим завдяки появі нових, досконаліших методів дослідження. Вивчення історії окремих захворювань або цілих царин медицини розширює кругозір лікаря, сприяє формуванню творчого, критичного мислення та є спонукальним мотивом для пошуку пріоритетних, нестандартних рішень, які нерідко приводять до отримання нових знань, докорінно змінюючих уявлення, що склалися. Знання історії утримує також надміру завзятих дослідників від спроб відкрити щось нове, «винайти велосипед», тобто з'ясувати те, що є вже давно відомим.

У цьому плані не є виключенням і хвороба Іценка-Кушінга, уявлення про яку останніми 103 роками зазнали суттєвої еволюції. Усе почалося 10 грудня 1910 року, коли до американського хірурга Х. Кушінга (H. Cushing, 1869-1939), який працював у Шпиталі Джона Гопкінса (John Hopkins Hospital) у Балтиморі, звернулася 23-річна жінка Minnie G. із характерним набором скарг і симптомів. Усі вони вкладалися у рамки класичного синдрому глюкокортикоїдного гіперкортицизму, що його описав потому Х. Кушінг, і синдром отримав його ім'я. Хвора висловлювала скарги на аменорею впродовж 7 років, головний біль, біль у спині, набряки нижніх кінцівок, зниження зору, диплопію, збільшення ваги на 20 фунтів впродовж останніх 2 років. Х. Кушінг звернув увагу на «незвичайний (екстраординарний) зовнішній вигляд пацієнтки»: низький зріст (144 см), кіфоз, непропорційна будова тіла,

нерівномірне ожиріння (великий живіт, стоншені кінцівки), округле гіперемоване обличчя із ціанотичним відтінком, ріст волосся на обличчі та випадіння – на голові, крововиливи на шкірі та слизових. Картина доповнювалася високим артеріальним тиском (до 185 мм рт. ст.), звуженням полів зору та набряком соска зорового нерва, що давало підстави припускати підвищення внутрішньочерепного тиску. Турецьке сідло за результатами рентгенографії мало невеликі розміри та ознаки остеопорозу.

Цю незвичайну пацієнтку та ще одну хвору з подібним симптомокомплексом було включено Х. Кушінгом до числа описаних ним 50 випадків захворювань гіпофіза у монографії «The Pituitary Body and Its Disorders» (1912) [1] – «Гіпофіз і його порушення». Заслуговує на увагу трактування цього спостереження, надане автором. На додаток до затримки росту, ожиріння, статевих розладів, з одного боку, та слабкості, психічних порушень, болючості жирових накопичень на тулубі – з іншого, даний випадок можна було розглядати як комбінацію наслідків підвищення внутрішньочерепного тиску та гіпофізарної недостатності. У цей період Х. Кушінг схильний був вважати, що описані порушення були наслідком полігландулярних розладів із залученням гіпофіза, шишкоподібної, щитоподібної, надниркових, статевих залоз, але первинне ураження гіпофіза вважалося сумнівним [2]. Наявність подібного симптомокомплексу за деяких адреналових пухлин змушувала його прискіпливіше розглядати надниркові залози як один з основних елементів патогенезу. Недарма опис Minnie G. завершується інтригуючою фразою: «Експлорацію надниркових залоз не виключено», але операцію не було виконано з невідомих причин. Подальша доля та перебіг захворювання цієї пацієнтки є досить цікавими та заслуговують на окреме описання.

Н. Turney 1913 року [3] описав хворого з аналогічними симптомами. Він не визначив причин захворювання, але був твердо упевненим, що його



М.М. Іценко

не пов'язано з наднирковими залозами. Дещо пізніше, 1915 року, J. Anderson [4] спостерігав симптомокомплекс, відповідний гіперкортицизму, та вважав, що його, ймовірно, було обумовлено гіпопітуїтаризмом, який вторинно призвів до гіперплазії надниркових залоз. V. Reichman 1919 року [5] виконав однобічну адреналектомію хворому з клінікою синдрому, описаного X. Кушінгом. Операція завершилася фатально. За результатами автопсії було виявлено аденому гіпофіза та підтверджено гіперплазію обох надниркових залоз. Автор припускав можливість гіперфункції як гіпофіза, так і надниркових залоз. Аналогічний випадок із такими ж висновками трохи пізніше, 1923 року, було описано H. Zondec [6]. Заслужовує на увагу праця Ch. Achard і J. Thiers 1921 року [7], у якій наведено відомості про 6 спостережень (1 власне) «діабету у бородатих жінок». Основними ознаками захворювання були гірсутизм, ожиріння, знижена толерантність до глюкози, порушення менструального циклу, які цілком уклалися у клініку глюкокортикоїдного гіперкортицизму. В одних пацієнтів виявляли пухлину надниркової залози, в інших – гіперплазію. F. Parkes Weber 1926 року [8] повідомив про 28-річну жінку із симптоматикою гіперкортицизму, але він вважав, що аденома гіпофіза, виявлена у неї за результатами автопсії (4×3 мм), не мала значення, адже була надто малою. У цей період було описано ще декілька аналогічних хворих. В одних виявляли пухлини надниркової залози, у других – комбінацію гіперплазії надниркової залози та аденоми гіпофіза, у третіх взагалі не знаходили змін. Причинні взаємини між аденомою гіпофіза та гіперплазією надниркових залоз залишалися нез'ясованими та недоведеними.

Микола Михайлович Іценко (1889-1954 рр.), уродженець с. Софіївки Катеринославської губернії (Дніпропетровська обл., Україна), асистент кафедри нервових хвороб Донського університету (Ростов-на-Дону), 1924 року публікує працю «Tumor hypophysialis с полигландулярным симптомокомплексом, в связи с обзорением вопроса о центральной иннервации вегетативных функций» [9]. У ній він описує випадок пухлини головного мозку з вираженою ендокринною та вегетативною симптоматикою, що є сукупністю окремих синдромів: адипозогенітального ожиріння, гіпотиреозу, надниркового гірсутизму, розповсюдженої астенії, високої рефлекторної збудливості усіх аналізаторів. Автор підкреслює, що пояснити ці зміни лише патологією гіпофіза складно, адже центри регуляції жирового,

вуглеводного, водного обмінів розташовано у гіпоталамусі. Звідси йдуть ендокринне ожиріння, нецукровий діабет, статеві, трофічні розлади та інші порушення внутрішньої секреції. М.М. Іценко обґрунтовує думку, що «складна сплутана картина порушення обміну речовин» не може бути обумовленою лише патологією гіпофіза, а є результатом участі «центру вегетації», яким є гіпоталамус. Фактично, описавши клініку гіперкортицизму із залученням низки інших залоз, автор пояснює патологічне підґрунтя порушенням діяльності гіпоталамо-гіпофізарної системи, тобто ним закладено засади розуміння сутності складного нейроендокринного захворювання, яка наразі є визнаною. М.М. Іценко 1946 року, розвиваючи свою концепцію, писав: «... дело идет о временных изменениях то инфекционного, то сосудистого типа в системе гипофиз-гипоталамус, и при этом в последнем они ранее возникают и более выражены. За этим звеном в патогенетическую цепь входит железа-«дирижер», железа-«гегемон» – гипофиз, а за этим последним наступают сдвиги и в других отделах эндокринно-вегетативной периферии» [10].

Підтвердженням вірності поглядів М.М. Іценка стало відкриття R. Guillemin і B. Rosenberg 1955 року [11] специфічного кортикотропін-релізінг чинника (гормону CRF), який діє на передню частку гіпофіза та стимулює продукцію АКТГ. Останній, у свою чергу, запускає механізми гіперплазії та секреції кортикостероїдів корою надниркових залоз, які в основному є відповідальними за розвиток більшості клінічних синдромів гіперкортицизму.

Продовжуючи цікавитися симптомокомплексом, описаним раніше у хворі Minnie G., X. Кушінг, на той час головний хірург найбільшого у Бостоні Peter Brent Brigham Hospital, зібрав у літературі ще 10 подібних спостережень і 1932 року опублікував свою історичну працю «The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)» – «Базофільні аденоми гіпофіза та їх клінічні прояви (гіпофізарний базофілізм)» [12]. Автор детально описав клінічні прояви раніше невідомого захворювання. Хворі були молодого віку, 7 жінок і 5 чоловіків. В усіх спостерігалися практично однакові ознаки та симптоми: 1) диспластичне, «болоче» ожиріння, що швидко розвивається, 2) тенденція до появи кіфозу, 3) аменорея у жінок та імпотенція у чоловіків, 4) гірсутизм у жінок і хлопчиків, 5) смаглява або плеторична шкіра з пурпуровими «стріями», 6) артеріальна гіпертензія, 7) поліцитемія, 8) біль різної локалізації, втомлюваність, надзвичайна

слабкість. Додатково у різних поєднаннях відзначались: 1) акроцаноз, 2) екхімози на шкірі, 3) помірний екзофтальм, 4) сухість шкіри, 5) поліфагія, полідипсія, поліурія, 6) легенева інфекція, 7) глюкозурія, 8) остеопороз і спонтанні переломи. Було підкреслено, що захворювання є досить рідкісним, частіше розвивається у жінок, має місце виражена схильність до інфекційних ускладнень, прогноз є несприятливим.

До цього часу Х. Кушінг дійшов висновку, що основним первинним причинним чинником захворювання є аденома передньої частки гіпофіза (частіше базофільна), а не надниркові залози, як він вважав раніше. Дійсно, на автопсії у трьох хворих було виявлено базофільну аденому та ще у трьох – аденоми іншого типу. Він припускав, що відомі на той час гормон росту та гонадотропіни, продуковані передньою часткою гіпофіза (адренкортикотропний гормон – АКТГ було відкрито пізніше), є відповідальними за розвиток симптоматики захворювання та гіперплазію кори надниркових залоз. На думку автора, безпосередньо гіперфункція аденоми є причиною аменореї, гірсутизму та гіперплазії кори надниркових залоз у низці випадків. Інші розлади він вважав вторинними та пов'язував їх із підвищеною функцією кори надниркових залоз (ожиріння, пігментація, проксимальні міопатії), порушеннями острівцевого апарату підшлункової залози (глюкозурія), прищитоподібних залоз (остеопороз) [13, 14]. Цікаво, що Х. Кушінг пов'язував виникнення артеріальної гіпертензії, однієї з основних ознак описаного ним синдрому, не з наднирковими залозами, а з підвищенням рівня вазопресину. Останнє, як він вважав, є наслідком укорінення базофільних клітин передньої частки гіпофіза у задню [15]. Того ж 1932 року Р. Bishop і Н. Close [16] запропонували назвати описане захворювання синдромом Кушінга (Cushing's syndrome), прикладне трактування поняття якого викликає суперечки вже 82 роки. Утім, якщо дотримувати історичної справедливості, описана складна форма нейроендокринної патології має носити ім'я двох її авторів і зватися «хвороба Іценка-Кушінга».

У Європі, в університетській клініці Відня професор J. Bauer 1930 року [17] описав хворого з класичною клінікою гіперкортицизму, у якого припустилася наявність пухлини надниркової залози. Під час операції пухлини не знайшли. Хворий помер. На автопсії, що її проводив С. Sternberg, відомий морфолог, який винайшов характерні клітини Штернберга за лімфогранульоматозу, було знайдено гіперплазію надниркової залози, але з причиною

захворювання її не пов'язали. Пізніше Х. Кушінг, дізнавшись про цей випадок, порекомендував ретельно дослідити гіпофіз померлого, який, на щастя, зберігся у лабораторії Університету. Було виявлено мізерну базофільну аденому гіпофіза. Співробітники професора J. Bauer, С. Medvei, у майбутньому відомий історик медицини, та Р. Wermer [18], який пізніше вперше опише синдром множинної ендокринної неоплазії I типу (MEN-I), проаналізували це спостереження та ще 6 подібних випадків, знайдених у літературі. Вони провели порівняльну оцінку клінічної картини, що спостерігається за базофільною аденомою гіпофіза, пухлин кори надниркових залоз і вірилізуєючих пухлин яєчників. Поруч із наявністю низки подібних ознак, вони відзначили певні розбіжності та вдалися до спроби побудувати диференційно-діагностичні схеми. Вже тоді J. Bauer висловлював припущення про подвійну природу синдрому, описаного Х. Кушінгом, і наступними роками багато займався дослідженнями у цьому напрямку.

J. Colip 1933 року [19] повідомив про існування АКТГ, проте виділено його було лише 1943 року, про що повідомили одночасно дві групи дослідників – С. Li et al. [20] та G. Sayers et al. [21] в одному номері Journal of Biological Chemistry. Невдовзі, 1935 року, А. Jores [22] виявив, що за синдрому Кушінга вміст цього гормону у крові підвищено, а А. Crook [23] описав зміни у клітинах гіпофіза таких хворих. Ці праці, здавалося б, остаточно підтвердили роль гіпофіза у розвитку хвороби Іценка-Кушінга, натомість ще багато років тривали дискусії про роль гіпофіза або надниркових залоз як первинних чинників захворювання. Численні автопсійні дослідження свідчили про наявність (нерідко – мікроскопічних) базофільних аденом гіпофіза, але не в усіх хворих і не завжди базофільних. Розміри турецького сідла, що їх визначали радіологічно або безпосереднім вимірюванням, часто виявлялися незмінними. Наявність симптоматики гіперкортицизму у хворих з адренкортикальними пухлинами породжувала сумніви у провідній ролі гіпофіза. Подібні сумніви знайшли відображення у філософському судженні F. Albright 1943 року [24]: «Інтуїтивно неприйнятним є припущення, що одна й та сама складна різноманітна клінічна картина (захворювання) може бути обумовленою одним із двох, цілком різних механізмів». Він же встановив чіткі розбіжності між синдромом Кушінга та адреногенітальним синдромом.

Остаточна концепція походження хвороби Іценка-Кушінга відносно прояснилася п'ятдесяти

роками ХХ сторіччя. Згадуваний вище австрійський вчений J. Bauer (1887-1997), який, рятуючись від Гітлера, емігрував у США, писав 1950 року [25]: «Хвороба Кушінга є поєднанням відомого клінічного синдрому з пітуїтарним базофілізмом. Отже, це поєднання має носити епонім «хвороба Кушінга». Я дотримую власної точки зору, що гіперфункція надниркових залоз є єдиним поясненням клінічної картини (що спостерігається)... Я припускав 1933 року, що, крім гонадотропного та тиреотропного гормонів, гіпофіз має продукувати інтерренотропний гормон, що вибірково стимулює кору надниркових залоз». Дійсно, цей гормон було відкрито буквально декілька місяців потому та названо адренотропним гормоном гіпофіза [19]. Далі J. Bauer відзначав: «На мою думку, існують два типи інтерреналізму: один (первинний) викликається функціонуючими пухлинами кори надниркових залоз, та інший (вторинний) викликається підвищеною стимуляцією кори надниркових залоз ураженим (хворим) гіпофізом. Лише останній слід називати хворобою Кушінга». Заслуги J. Bauer у вивченні цієї проблеми у Західній Європі оцінюють не нижче від таких Х. Кушінга.

Шістдесяти роками минулого сторіччя з'явилися відомості про наявність незвичних варіантів синдрому Кушінга, що їх спостерігали у хворих зі злоскісними пухлинами різної локалізації – легень, підшлункової залози, тимуса, щитоподібної залози [26-28]. Вони отримали назву «ектопічного» або «паранеопластичного» синдрому Кушінга. Справедливості заради слід відзначити, що детальне повідомлення було опубліковано W. Brown 1928 року [29]. У хворого з клінікою синдрому Кушінга ним було виявлено невелику карциному бронха, але автор на надав цьому факту значення. Виникнення цієї патології пов'язують зі здатністю таких пухлин секретувати у надмірній кількості АКТГ, який викликає вторинну гіперплазію кори надниркових залоз і розвиток відповідної симптоматики. Паралельно було описано більш рідкісні форми синдрому Кушінга. Вони характеризувалися наявністю у хворих дрібновузлової гіперплазії кори надниркових залоз з ознаками автономної нерегульованої гіперсекреції глюкокортикоїдів і низьким рівнем АКТГ. Захворювання отримало назву «первинної адренотропічної вузликової дисплазії (гіперплазії)». Траплялися спорадичні випадки, частіше автоімунного походження, або спадкові варіанти [30-33]. Приблизно у той же час було описано АКТГ-незалежну макронодулярну гіперплазію кори надниркових залоз [34].

Походження цих захворювань залишається нез'ясованим, частота складає менше від 1% (кожного) від решти форм синдрому Кушінга. Багатьма дослідниками вони розглядаються як первинно надниркові форми хвороби Іценка-Кушінга.

Еволюція описаних уявлень про хворобу Іценка-Кушінга стала можливою завдяки відкриттю низки гормонів надниркових залоз і гіпофіза, встановленню механізмів їх дії та закономірностей функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Величезне значення мали також розробка методів дослідження вмісту гормонів у крові та біологічних рідинах організму, використання низки функціональних проб, створення високотехнологічних методів візуалізації гіпофіза та надниркових залоз. Серед подібних досягнень слід зазначити прогрес від визначення 17-КС і 17-ОКС (метаболітів стероїдних гормонів) до високоточних радіоімунних та імуноферментних методів визначення навіть слідових кількостей гормонів. Перехід від елементарних оглядових методів рентгенографії через використання газовоконтрастних методик, ангіорентгенографії, ультразвукового сканування до комп'ютерної, магнітно-резонансної, позитронно-емісійної томографії дозволив забезпечити отримання зображень осередків патології мінімальних розмірів, даних про їх тонку структуру і навіть судити про їх природу та функціональну активність.

В СРСР продовженням праць М.М. Іценка стали широкомасштабні дослідження фахівців московської, ленінградської, київської, львівської шкіл ендокринологів. У Московському інституті ендокринології та хімії гормонів і на кафедрі ендокринології Центрального інституту вдосконалення лікарів, починаючи з 50-х років минулого сторіччя, під керівництвом професора К.О. Васюкової проводилося поглиблене вивчення патогенезу та клініки хвороби Іценка-Кушінга, питань взаємодії гормонів за цієї патології, розроблялися методи її діагностики та лікування. Особлива увага приділялася з'ясуванню центральних, гіпоталамо-гіпофізарних механізмів розвитку хвороби та пошукам шляхів лікувального впливу на них. Низку цих питань було висвітлено у докторській дисертації К.О. Васюкової «Гіпофізарні захворювання та особливості їх лікування», захищеної 1945 року. Об'єднавши концепції М.М. Іценка та Х. Кушінга, К.О. Васюкова 1949 року запропонувала єдину гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову теорію патогенезу захворювання. Вона є автором першої радянської монографії «Болезнь Иценко-Кушинга и особенности её течения»,

опублікованої у Тбілісі 1949 року, та низки фундаментальних праць із цієї проблеми [35-37]. За пропозицією М.Я. Брейтмана 1949 року це захворювання отримало назву «хвороба Іценка-Кушінга» [38].

Під керівництвом професора Є.І. Марової, учениці К.О. Васюкової, досліджувалися механізми розвитку хвороби Іценка-Кушінга з наявністю аденони гіпофіза та без неї, було доведено роль не лише АКТГ, а й низки тропних гормонів у патогенезі захворювання, запропоновано класифікацію ендogenous гіперкортицизму. Велику увагу приділяли лікуванню аденом гіпофіза – зокрема, було розроблено метод лікування хвороби Іценка-Кушінга шляхом опромінення гіпофіза вузьким спрямованим пучком протонів [39]. Працями співробітників цих установ О.В. Ніколаєва, А.П. Калініна, О.С. Амєтова, А.М. Грановскої-Цветкової, Є.З. Гінчермана, Н.Т. Старкової, А.І. Бухмана, Л.С. Соскіна, М.О. Жуковського, Є.І. Тараканова, С.А. Бутрової, Ф.М. Егарт, М.Е. Бронштейн, В.І. Керцмана, Г.А. Казанської, А.Л. Кууз, В.Н. Гончарової, В.Б. Зайратянц та інших, опублікованих починаючи з 1950-х років, зроблено суттєвий внесок у розвиток уявлень про патогенез хвороби Іценка-Кушінга, особливості клінічного перебігу та гормональних розладів.

Було розроблено нові та вдосконалено існуючі методи діагностики, лікування та реабілітації хворих. Заслуговує на згадку одна з перших радянських монографій В.О. Кракова «Синдром Іценко-Кушінга» 1963 року [40], в якій наведено розмаїття клінічних проявів захворювання з обґрунтуванням патофізіологічних механізмів їх розвитку. Слід відзначити поглиблені дослідження біосинтезу та метаболізму кортикостероїдів у нормі та на тлі хвороби Іценка-Кушінга, виконані під керівництвом академіка М.О. Юдаєва, який став засновником цього наукового напрямку у радянській ендокринології [41, 42].

Ленінградська школа ендокринологів під керівництвом академіка В.Г. Баранова протягом років посилено займалася вивченням патогенезу різних форм глюкокортикоїдного гіперкортицизму, об'єднаних за їх пропозицією терміном «синдром Іценка-Кушінга». На підставі аналізу даних клініко-гормональних і морфологічних досліджень було висунуто загальну концепцію, згідно з якою зміни у надниркових залозах і гіпофізі, що супроводжуються розвитком клініки синдрому Іценка-Кушінга, розглядалися як послідовні стадії єдиного патологічного процесу на засадах теорії, висунутої академіком Л.М. Шабаром: нерівномірна дифузна

гіперплазія – осередкові проліферати – аденома – рак. На підставі цих принципів пропонувалися диференційовані підходи до вибору методу лікування, зокрема хірургічного [43].

Однією з перших клінік в Україні, де починаючи з 1950-х років успішно розвивалася хірургія надниркових залоз, була кафедра факультетської хірургії Львівського медичного інституту, керована професором Г.Г. Каравановим, а пізніше – академіком М.П. Павловським. Зокрема, тут вивчалися клініко-гормональні характеристики хвороби Іценка-Кушінга, особливості метаболічних розладів, морфологічні зміни у надниркових залозах та інших внутрішніх органах. Було розроблено прогресивні на той час диференційовані підходи до тактики оперативного лікування, вдосконалено методики хірургічного втручання, знеболення, схеми поопераційної реабілітації хворих [44].

Патологія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, у тому числі хвороба Іценка-Кушінга, була об'єктом прискіпливої уваги та вивчення впродовж низки років у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин із часу його створення 1965 року. У лабораторіях, керованих академіком В.П. Комісаренком, професорами Т.К. Валуєвою, В.М. Гордієнком, Ю.М. Зурнаджі, В.Я. Кононенком, К.П. Заком, В.М. Славновим, А.І. Хомазюком, Г.М. Поволоцькою, Т.П. Безверхою, О.Г. Резніковим, Є.В. Епштейном, О.С. Мікошею, Я.Г. Бальоном, вивчалися процеси синтезу та метаболізму стероїдних гормонів, їх вплив на органи та тканини, механізми функціонування та регуляції діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та взаємодія різних ендокринних залоз у нормі та за патології, функціональні та морфологічні зміни в органах і системах на тлі розладів діяльності ендокринної системи.

Прикладні, клінічні аспекти патології гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з успіхом досліджувалися у хірургічному, терапевтичному та дитячому відділеннях під керівництвом члена-кореспондента НАМН України І.В. Комісаренка, професорів Н.В. Ромашкан, В.А. Олійника, О.А. Бенікової. Тут лікували пацієнтів із хворобою Іценка-Кушінга, пухлинами надниркових залоз, адреногенітальним синдромом тощо. Клінікою було накопичено унікальний досвід діагностики та лікування, у тому числі хірургічного, декількох тисяч хворих. До числа досягнень київської школи ендокринологів належить відкриття нового варіанту патогенезу хвороби Іценка-Кушінга, створення сучасних комплексних схем діагностики та лікування цих

форм патології, реабілітації хворих. Вперше в СРСР було синтезовано новий інгібітор функції кори надниркових залоз – хлодитан, який з успіхом застосовувався для лікування хвороби Іценка-Кушінга та пухлин надниркових залоз. Вийшла у світ перша радянська монографія В.П. Комісаренка та О.Г. Резнікова «Ингибиторы функции коры надпочечных желез» [45-47]. Співробітниками хірургічної клініки було розроблено високоефективні комбіновані схеми лікування хвороби Іценка-Кушінга, що включали обмежені за обсягом хірургічні втручання на надниркових залозах у поєднанні із засобами медикаментозного та променевого впливу на центральні та периферичні ланки патогенезу захворювання.

Говорячи про історію вивчення хвороби Іценка-Кушінга у нашій країні, слід надто підкреслити роль хірургів-ендокринологів, які зробили значний внесок у розробку сучасних уявлень про патогенез цього захворювання та створили ефективні методи його діагностики та лікування. Фундамент цих підходів було закладено засновником радянської ендокринної хірургії професором О.В. Ніколаєвим. Подальший розвиток вони отримали у працях професорів А.П. Калініна, К.М. Казеєва, В.І. Керцмана, І.В. Комісаренка, Е.Г. Вейнберга, М.П. Павловського, А.І. Нечая, В.М. Трофімова, К.І. Мишкіна, П.С. Ветшева, М.А. Майстренка та співробітників керованих ними клінік [43-51].

Попри настільки багату історію, до сьогодні залишається низка остаточно нез'ясованих питань патогенезу хвороби Іценка-Кушінга, механізмів розвитку окремих її синдромів, походження первинно надниркових варіантів захворювання, ролі інших (крім базофільних) типів аденом гіпофіза, причин тривалого перебігу окремих випадків тощо. У даному викладенні не розглядалися питання еволюції уявлень про лікування хвороби Іценка-Кушінга, які за цікавістю, значущістю та обсягом можуть скласти зміст не меншого, якщо не більшого, повідомлення, але 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: Lippincott Comp., 1912. – 341 p.
2. *Cushing H.* Surgical experiences with pituitary disorders // *J. Am. Med. Ass.* – 1914. – Vol. 63. – P. 1515-1525.
3. *Turney H.* Discussion on disease of the pituitary body // *Proc. Roy. Soc. Med.* – 1913. – Vol. 6. – P. 69-78.
4. *Anderson J.* A case of polyglandular syndrome with adrenal hypernephroma // *Glasgow Med. J.* – 1915. – Vol. – P. 178-192.
5. *Reichman V.* Über ein ungewöhlisches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* – 1919. – Vol. 130. – P. 133-150.
6. *Zondec Die Krankheiten der endocrinen Drüsen.* – Berlin: Springer, 1923. – P. 287.
7. *Achard C., Thiers J.* Le virilisme pilarie (Diabète des femmes a barbe) // *Bull. Acad. Natl. Med. (Paris).* – 1921. – Vol. 86. – P. 51-56.
8. *Parkes Weber F.* Cutaneous striae, purpura, high blood pressure, amenorrhoea and obesity of the type sometimes connected with cortical tumours of the adrenal glands, occuring in the absence of any such tumour – with some remarks on the morphogenetic and hormone effects on true hypernephromata of the adrenal cortex // *Brit. J. Dermatol.* – 1926. – Vol. – 38. – P. 1-19.
9. *Иценко Н.М.* Tumor hypophysis с полигландулярным симптомокомплексом, в связи с обозрением вопроса о центральной иннервации вегетативных функций // *Юго-восточный вестник здравоохранения.* – 1924. – № 3-4. – С. 136.
10. *Иценко Н.М.* К клинике и патогенезу церебральных вегетативных синдромов в связи с учением о межоточно-гипофизарной системе. – Воронеж. 1946. – 97 с.
11. *Guillemin R., Rosenberg B.* Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: study with combined tissue cultures // *Endocrinology.* – 1955. – Vol. 57. – P. 599-607.
12. *Cushing H.* The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism) // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* – 1932. – Vol. 50. – P. 137-195.
13. *Cushing H.* Further notes on pituitary basophilism // *JAMA.* – 1932. – Vol. 99. – P. 281-284.
14. *Cushing H.* Dispituitarism: twenty years later; with special consideration on the pituitary adenomas // *Arch. Int. Med.* – 1933. – Vol. 51. – P. 487-557.
15. *Cushing H.* Posterior pituitary activity from an anatomical standpoint // *Am. J. Pathol.* – 1933. – Vol. 9. – P. 539-547.
16. *Bishop P., Close H.* A case of basophil adenoma of the anterior lobe of the pituitary: «Cushing's syndrome» // *Guy's Hosp. Res.* – 1932. – Vol. 82. – P. 143-153.
17. *Bauer J.* Überfunktion des gessamten Nervensystems ohne anatomischen Befund // *Wien. Klin. Wschr.* – 1930. – Vol. 43. – P. 582-586.
18. *Medvei C., Wermer P.* Zur Differentialdiagnose des basophilen Adenomas der Hypophyse // *Medizin Klinik.* – 1934. – № 2. – P. 992-994.
19. *Collip J., Anderson E., Thomson D.* The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe // *Lancet.* – 1933. – № 2. – P. 347-348.
20. *Li C., Simpson M., Evans H.* Adrenocorticotropic hormone // *J. Biol. Chem.* – 1943. – Vol. 149. – P. 413-424.
21. *Sayers G., White A., Long C.* Preparation and properties of pituitary adrenocorticotropic hormone // *J. Biol. Chem.* – 1943. – Vol. 149. – P. 425-436.
22. *Jores A.* Über Hormonuntersuchungen bei morbus Cushing // *Klin Wochenschr.* – 1935. – Vol. 14. – P. 1348-1352.

23. Crooke A. A change in basophilic cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to the basophilic adenoma // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1935. – Vol. 41. – P. 339-349.
24. Albright F. Cushing's syndrome: its pathology and physiology, its relationship to the adreno-genital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents // *Harvey Lectures 1942-1943.* – 1943. – Vol. 38. – P. 123-186.
25. Bauer J. The so called Cushing's syndrome, its history, terminology and differential diagnosis // *Acta Med. Scand.* – 1950. – Vol. 137. – P. 411-416.
26. Christy N. Adrenocorticotrophic activity in the plasma of patients with Cushing's syndrome associated with pulmonary neoplasms // *Lancet.* – 1961. – № 1. – P. 85-86.
27. Meador C., Liddle G., Island D. et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumor arising from «nonendocrine tissue» // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1962. – Vol. 22. – P. 693-703.
28. Liddle G., Nicholson W., Island D. et al. Clinical and laboratory studies of ectopic hormonal syndromes // *Recent Progress Horm. Res.* – 1969. – Vol. 25. – P. 283-305.
29. Brown W. A case of pluriglandular syndrome: «diabetes of bearded women» // *Lancet.* – 1928. – № 2. – P. 1022-1023.
30. Moiser H., Flynn P., Will D. et al. Cushing's syndrome with multinodular adrenal glands // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1960. – Vol. 20. – P. 632-640.
31. DeMoor P., Roels H., Delaere K. et al. Unusual case of adrenocortical hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1965. – Vol. 25. – P. 612-620.
32. Meador C., Bowdoin B., Owen W. et al. Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1967. – Vol. 27. – P. 1255-1263.
33. Carney A., Gordon H., Carpenter P. et al. The complex of mixomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity // *Medicine.* – 1985. – Vol. 64. – P. 270-283.
34. Kirschner M., Powel R., Lipsett M. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathologic features suggestive adrenocortical tumor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1964. – Vol. 24. – P. 947-955.
35. Васюкова Е.А. Церебрально-гипофизарные заболевания. – М.: Медгиз, 1952. – 176 с.
36. Руководство по клинической эндокринологии / Е.А. Васюкова (ред.). – М.: Медгиз, 1958. – 320 с.
37. Васюкова Е.А., Соскин Л.С. Современные представления о патогенезе и лечении болезни Иценко-Кушинга // *Клин. мед.* – 1972. – № 8. – С. 16-21.
38. Брейтман М.Я. Клиническая семиотика и дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. – М.: Медгиз, 1949. – 636 с.
39. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Марова Е.И. (ред.). – Ярославль: ДИА-пресс, 1999. – 505 с.
40. Краков В.А. Синдром Иценко-Кушинга. – М.: Медгиз, 1963. – 106 с.
41. Юдаев Н.А. Биосинтез кортикостероидов в норме и при болезни Иценко-Кушинга / В кн.: Современные вопросы эндокринологии, вып. 5, Н.А. Юдаев (ред.). – М.: Медицина, 1975. – С. 9-28.
42. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / Н.А. Юдаев (ред.). – М.: Наука, 1976. – 379 с.
43. Синдром Иценко-Кушинга / В.Г. Баранов, А.И. Нечай (ред.). – Л.: Медицина, 1988. – 218 с.
44. Павловский М.П. Материалы к хирургии надпочечных желез: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: Львов, 1970. – 43 с.
45. Комиссаренко В.П., Резников А.Г. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. – Киев: Здоров'я, 1972. – 373 с.
46. Комиссаренко И.В. Лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга хирургическим методом и с применением ингибитора функции коры надпочечных желез хлоритана (о,п'ДДД): Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 1977. – 40 с.
47. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях / И.В. Комиссаренко (ред.). – Киев: Здоров'я, 1984. – 239 с.
48. Николаев О.В., Тараканов Е.И. Гормонально-активные опухоли коры надпочечника. – М.: Госмедиздат, 1963. – 339 с.
49. Калинин А.П. Хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: М., 1966. – 34 с.
50. Вейнберг Э.Г. Хирургическое лечение болезни Иценко-Кушинга у детей и подростков: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: М., 1974. – 42 с.
51. Щетинин В.В. Майстренко Н.А., Егиев В.Н. и др. Новообразования надпочечников. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 195 с.

РЕЗЮМЕ

**Об истории болезни Иценко-Кушинга
С.И. Рыбаков**

В лекции приведены исторические сведения о развитии представлений о болезни Иценко-Кушинга.

Ключевые слова: болезнь Иценко-Кушинга.

SUMMARY

**On the history of Cushing's disease
S. Rybakov**

Historical aspects on the development of concepts of Cushing's disease are given in a lecture.

Key words: Cushing's disease.

Дата надходження до редакції 17.04.2014 р.