

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-13

СИНДРОМ ИЦЕНКО–КУШИНГА, ИНДУЦИРОВАННЫЙ БЕСКОНТРОЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ТОПИЧЕСКИХ ГКС

М. Тлиш¹, доктор медицинских наук, профессор,

М. Шавилова¹,

М. Глузмин¹, кандидат медицинских наук,

Н. Комиссарова², кандидат медицинских наук,

Е. Ерохина², кандидат медицинских наук,

С. Гуменюк¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар

²Клинический кожно-венерологический диспансер
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
Краснодар

E-mail: marina@netzkom.ru

Приведены собственные клинические наблюдения пациентов с синдромом Иценко–Кушинга, спровоцированным бесконтрольным применением бета-метазона дипропионата для местной терапии псориаза и болезни Девержи.

Ключевые слова: дерматология, экзогенный гиперкортицизм, экзогенный синдромом Иценко–Кушинга, топические глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Тлиш М., Шавилова М., Глузмин М. и др. Синдром Иценко–Кушинга, индуцированный бесконтрольным применением топических ГКС // Врач. – 2018; 29 (2): 54–57. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-13

Синдром гиперкортицизма представляет собой симптомокомплекс, обусловленный длительным воздействием на организм повышенного количества гормонов коры надпочечников. Проявления этого заболевания в разные годы независимо друг от друга описали советский невролог Н.М. Иценко (1924) и американский хирург Х. Кушинг (1932). Синдром Иценко–Кушинга является тяжелой эндокринной патологией, которая сопровождается стойким нарушением метаболизма белков, углеводов и липидов, протекает длительно, с трудом поддается терапевтической коррекции, в связи с чем резко снижает качество жизни пациентов, нередко приводя к инвалидизации [1, 2].

Причины развития гиперкортицизма многообразны. Он может быть вызван патологией гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников (эндогенный синдром Иценко–Кушинга) или избыточным поступлением глюкокортикостероидов (ГКС) извне (экзогенный синдром Иценко–Кушинга). Эндогенный гиперкортицизм может быть следствием аденомы или карциномы коры надпочечников, а также гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза или АКТГ-секретирующей опухолью другой локализации. Экзогенный синдром Иценко–Кушинга связан с избыточным приемом препаратов, содержащих ГКС, и является статистически наиболее частой причиной синдрома гиперкортицизма [3–5].

Нежелательные реакции различной выраженности при пероральном или парентеральном применении ГКС регистрируются в среднем у 50% больных. В связи с этим гиперкортицизм как побочный эффект системной терапии ГКС достаточно изучен и поэтому ожидаем для лечащего врача. Гораздо реже встречается синдром Иценко–Кушинга, спровоцированный применением топических ГКС [6].

Несмотря на то, что доза ГКС при наружном применении в сотни и тысячи раз меньше, чем при системной терапии, потенциально формирование гиперкортицизма все равно возможно, на что указывается в большинстве инструкций к топическим ГКС. Выраженность системного действия ГКС при их местном использовании, в первую очередь, определяется величиной дозы, попадающей в кровоток. Увеличению концентрации ГКС в кровотоке при их топическом использовании способствуют длительная терапия (>14 дней), применение на большой площади кожного покрова (>20%) и в зонах с тонким эпидермисом (лицо, складки кожи, паховая область), нерациональный выбор лекарственной формы и способ нанесения (например, длительное использование окклюзионных повязок с мазями или совместное использование с веществами, повышающими проникновение ГКС в глубокие слои кожи) [7].

На выраженность системного действия ГКС, а следовательно, вероятность развития экзогенного синдрома Иценко–Кушинга также влияют степень связывания топического ГКС с белками крови (в первую очередь, с транскортином и альбумином) и скорость метаболизма препарата. Природные ГКС связываются с белками крови на 90–97%, синтетические – на 40–60%. Риск появления побочных эффектов повышается при снижении скорости метаболизма препарата [7, 8]. На основании перечисленных фармакологических свойств и клинической эффективности построена Европейская классификация топических ГКС, в соответствии с которой они подразделяются на 4 класса активности. Бесконтрольное применение препаратов для наружной терапии, содержащих ГКС сильного и очень сильного действия, чаще приводит к развитию побочных эффектов [9].

Длительное использование топических ГКС, особенно на фоне спровоцированного этим синдрома Иценко–Кушинга, оказывает выраженное влияние на течение основного дерматологического заболевания: чаще развиваются тяжелые формы, устойчивые к стандартной терапии, при этом отмена ГКС провоцирует обострение дерматоза.

Диагностика экзогенного гиперкортицизма, в отличие от эндогенного, основана в первую очередь на тщательном сборе анамнеза. Необходимо подробно узнать о предшествующей и текущей гормональной терапии, учитывая дозы, методы и пути введения препаратов, продолжительность использования и применение с веществами, усиливающими эффект ГКС. Для исключения эндогенных причин гиперкортицизма наиболее значимыми являются следующие лабораторно-инструментальные исследования: определение уровня и суточного ритма секреции кортизола и АКТГ в плазме крови, рентгенография костей черепа, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга и надпочечников, в сомнительных случаях проводят большую и малую пробы с дексаметазоном [3, 10].

Широкий спектр терапевтических свойств топических ГКС обуславливает быстрый клинический эффект. Наблюдая выраженный положительный результат, больные часто пренебрегают рекомендациями врача по методике использования этих препаратов, применяя их длительно, на большой

площади кожного покрова, или заменяя действующий ГКС на более активный.

Приводим собственные клинические наблюдения пациентов с синдромом Иценко–Кушинга, спровоцированным бесконтрольным применением бетаметазона дипропионата для местной терапии псориаза и болезни Девержи.

Пациент Н., 24 лет, госпитализирован в январе 2017 г. в стационар ГБУЗ ККВД с жалобами на высыпания по всему телу, покраснение кожи, чувство стягивания и жжения, периодический зуд, гиперемию щек, розовые «растяжки» на плечах и бедрах, головную боль в затылочной области, повышенный аппетит, слабость, периодическое нарушение сна.

При поступлении состояние по основному заболеванию тяжелое, индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м², температура – 37,8°C. Кожа тонкая, сухая. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно с преимущественной локализацией на передней брюшной стенке, лице, в над- и подключичных областях (перераспределение по кушингоидному типу). Кожный патологический процесс носил распространенный характер и был представлен симметричной эритемой, папулами и множественными чешуйками. Кроме типичных псориазических высыпаний в поясничной и подмышечных областях, на бедрах визуализировались множественные розовые и белые стрии шириной до 1,5 см (рис. 1, а, б).

Из анамнеза выяснено, что пациент болен с 17 лет, когда впервые возникли высыпания на коже волосистой части головы. Дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз: себорейный дерматит и назначены мазь бетаметазона дипропионата, кетоконазол в форме шампуня. Отмечал кратковременное улучшение. В 2010 г. появились высыпания на туловище и конечностях, в связи с чем обратился в ГБУЗ ККВД, где был поставлен диагноз: распространенный псориаз и проведено лечение (физиологический раствор, тиосульфат натрия, цетиризина дигидрохлорид, мази бетаметазона дипропионата и декспантенол), после которого больной отмечал выраженное улучшение.

В последующие 3 года периодически получал стационарное лечение с использованием стандартных методов терапии псориаза. После каждой выписки наблюдал выраженное улучшение, однако сохранялись крупные дежурные бляшки на локтях, коленях, в пояснично-крестцовой области. С целью их полного устранения с 2015 г. и в течение последних 2 лет самостоятельно ежедневно применял мазь бетаметазона дипропионата, используя при этом в среднем по 1 тюбику в день. Объясняет такое самолечение хорошим и быстрым эффектом. При этом со слов пациента на фоне ежедневных ГКС-аппликаций в течение 2 лет поправился на 16 кг, стал замечать повышенную утомляемость, ча-

стую головную боль, повышение аппетита, нарушение сна, выраженную сухость кожи. С действием топических ГКС появившиеся симптомы не связывал, переживал, что отдельные высыпания сохраняются, поэтому продолжал пытаться избавиться от них с помощью мази бетаметазона дипропионата.

За последний год заметил, что обострения псориаза стали возникать чаще и длились дольше, появились «растяжки» на бедрах и плечах. В связи с этим с 2016 г. по собственной инициативе на псориазические высыпания стал применять мазь бетаметазона дипропионата через день под пищевую пленку. Использование системных ГКС-препаратов категорически отрицает.

Лабораторные данные. При поступлении выявлены: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево: л. – 17,2 • 10⁹/л (норма 4–9 • 10⁹/л), п. – 7% (норма 1–5%), с. – 78% (норма 40–70%), э. – 1% (норма 1–5%), лимф. – 11% (норма 20–35%), мон. – 4% (норма 3–11%), ускорение СОЭ – 40 мм/ч (норма 1–10 мм/ч), гипопроteinемия: общий белок – 62 г/л (норма 65–85 г/л), альбумин – 33 г/л (норма 35–52 г/л), нарушения углеводного обмена: глюкоза крови – 7,6 ммоль/л (норма 3,60–6,15 ммоль/л), гликемический профиль: 8⁰⁰ – 5,4 ммоль/л, 13⁰⁰ – 4,8 ммоль/л, 17⁰⁰ – 5,5 ммоль/л, 21⁰⁰ – 4,7 ммоль/л.

Консультирован эндокринологом:

- гормональный профиль: кортизол – 651 нмоль/л (норма 185–624 нмоль/л), АКТГ – 5,16 пг/мл (норма 9–52 пг/мл), С-пептид – 3,6 нг/мл (норма 0,78–1,89 нг/мл), показатели инсулина, функции щитовидной железы и половых гормонов в пределах нормы;
- оральные глюкозотолерантный тест: 4,29–9,10–3,13 ммоль/л;
- ионограмма: кальций, калий, натрий, хлор в пределах нормы;
- МРТ головного мозга и надпочечников: без патологии.



Рис. 1. Данные исследования пациента Н., 24 года (диагноз: псориаз распространенный, состояние субэритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма; ятрогенный синдром Иценко–Кушинга; эугликемическая инсулинорезистентность; вторичный гиперпаратиреоз): а – состояние субэритродермии, перераспределение подкожной жировой клетчатки с преимущественной локализацией на передней брюшной стенке и лице; б – состояние субэритродермии, багрово-синюшные стрии и очаги атрофии

Заключение эндокринолога: ятрогенный синдром Иценко–Кушинга; эугликемическая инсулинорезистентность. Рекомендованы отмена топических ГКС, высокобелковая диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, метформин.

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания, локального статуса и лабораторно-инструментальных данных поставлен диагноз: псориаз распространенный, субтотальная форма, прогрессирующая стадия, внесезонная форма; ятрогенный синдром Иценко–Кушинга; эугликемическая инсулинорезистентность.

Проведено лечение: дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия (тиосульфат натрия, физиологический раствор, клемастина гидрофумарат, меглюмина натрия сукцинат), коррекция гипопротеинемии и инсулинорезистентности (альбумин, метформин), наружная терапия (крем цинк пиритион активированный, мази салициловая и декспантенол, фукорцин, на стрии – гель аллантаин + цепалин). Пациент был выписан с улучшением: регресс высыпаний с сохранением дежурных бляшек.

Пациент К., 19 лет, госпитализирован в феврале 2017 г. в стационарное отделение ГБУЗ ККВД с жалобами на высыпания по всему телу, покраснение и сухость кожи, зуд, «растяжки» в подмышечных и поясничной областях, периодическую головную боль, слабость.

Осмотр при поступлении: состояние по основному заболеванию тяжелое, ИМТ 26,6 кг/м², температура тела 38,1°C. Кожа тонкая, сухая. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно с преимущественной локализацией на лице, передней брюшной стенке и спине (перераспределение по кушингоидному типу). Кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер и был представлен эритемой и чешуйками. В околоушной зоне, на сгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов –

очаги здоровой кожи с четкими границами. В поясничной и подмышечных областях, на бедрах – множественные розовые и белые стрии шириной до 1,5 см, очаги атрофии (рис. 2, а, б).

Из анамнеза: считает себя больным в течение последних 3 лет, когда впервые возникли изменения ногтей пластин всех фаланг обеих кистей. В 2014 г. появились высыпания на коже волосистой части головы и туловища, в связи с чем обратился к дерматологу по месту жительства; был поставлен диагноз: педикуриаз красный волосистой отрубевидный. Назначенного лечения не помнит, но отмечал непродолжительное улучшение. В дальнейшем обострения наблюдались 1–2 раза в год. Проходил курсы лечения в стационарном отделении. После выписки отмечал регресс высыпаний с сохранением отдельных бляшек на руках и ногах.

Наблюдая в ходе стационарного лечения хороший эффект от мази бетаметазона дипропионата, самостоятельно решил наносить ее на сохраняющиеся высыпания после выписки. С января 2016 г. каждый день использует мазь бетаметазона дипропионат, расходуя при этом до 1,5 тюбика в день. Для достижения более быстрого эффекта периодически комбинировал ее с салициловой мазью. Применение системных ГКС категорически отрицает. Со слов пациента, за последний год поправился на 9 кг, появились головная боль, сухость кожи, «растяжки» в подмышечных областях, на плечах и бедрах. В связи с этим в ноябре 2016 г. обратился к эндокринологу в поликлинику по месту жительства (предоставлено заключение):

- гормональный профиль: кортизол – 715 нмоль/л (норма 185–624 нмоль/л), АКТГ – 5,7 пг/мл (норма 9–52 пг/мл), паратиреоидный гормон, инсулин, тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе, глобулин, связывающий половые гормоны, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны – в пределах нормы;

- ионограмма: гипокалиемия – 3,1 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), кальций, натрий, хлор – в пределах нормы;
- МРТ головного мозга и надпочечников – без патологии.

Заключение эндокринолога: ятрогенный синдром Иценко–Кушинга. Рекомендовано наблюдение у дерматолога для оптимизации лечения основного заболевания.

После консультации эндокринолога к дерматологу не обращался. Связывал отсутствие обострений болезни Девержи с применением мази бетаметазона дипропионата, поэтому продолжал ее использовать. Боялся, что после отмены топического ГКС высыпания возобновятся. В январе 2017 г. впервые появились покраснение всего кожного покрова и выраженная слабость, в связи с чем обратился в поликлинику ГБУЗ



Рис. 2. Данные пациента К., 19 лет (диагноз: псориаз распространенный, состояние субэритродермии, прогрессирующая стадия, внесезонная форма; ятрогенный синдром Иценко–Кушинга): а – состояние субэритродермии, перераспределение подкожно-жировой клетчатки с преимущественной локализацией на передней брюшной стенке и лице, в над- и подключичных областях; б – состояние субэритродермии, множественные багрово-синюшные и белые стрии

ККВД, откуда с диагнозом: петириаз красный волосяной отрубевидный, состояние субэритродермии был госпитализирован в стационарное отделение.

Лабораторные данные. При поступлении выявлены: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево: л. — $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$), п. — 15% (норма 1–5%), с. — 58% (норма 40–70%), э. — 1% (норма 1–5%), лимф. — 15% (норма 20–35%), мон. — 11% (норма 3–11%), ускорение СОЭ — 40 мм/ч (норма 1–10), гипопроотеинемия: общий белок — 61 г/л (норма 65–85 г/л), альбумин — 32 г/л (норма 35–52 г/л).

Консультация эндокринолога: ятрогенный синдром Иценко–Кушинга. Рекомендованы отмена топических ГКС, высокобелковая диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров.

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания, локального статуса и лабораторно-инструментальных данных поставлен диагноз: петириаз красный волосяной отрубевидный, состояние субэритродермии, ятрогенный синдром Иценко–Кушинга.

Проведено лечение: дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия (тиосульфат натрия, физиологический раствор), восстановление процессов пролиферации, дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса (ацитретин), коррекция гипопроотеинемии (альбумин), наружная терапия (крем пимекролимус, мазь салициловая, на очаги атрофии — мазь декспантенол, на стрии — гель аллантоин + цепалин). Пациент был выписан с улучшением: регресс эритемы, стрии побледнели.

Длительное бесконтрольное применение бетаметазона дипропионата и развившийся на этом фоне гиперкортицизм у обоих пациентов привели к утяжелению течения основного дерматологического заболевания: в 1-м случае обострения псориаза стали возникать чаще и сложнее поддавались лечению, во 2-м — на фоне длительного местного применения ГКС развилось состояние субэритродермии.

На экзогенное происхождение синдрома Иценко–Кушинга в приведенных клинических случаях указывали данные анамнеза: ежедневное, длительное (в течение 2 лет — у 1-го пациента и более 1 года — у 2-го) применение бетаметазона дипропионата на большой площади кожного покрова. Повышению резорбции препарата в 1-м случае способствовало использование его в виде аппликаций под пленку, во 2-м — комбинирование с салициловой мазью.

Объективно экзогенный гиперкортицизм у каждого пациента подтвердили результаты лабораторно-инструментальных исследований (высокий уровень кортизола и снижение АКТГ в крови, отсутствие патологических изменений в головном мозге и надпочечниках по данным МРТ, гипопроотеинемия и дислипидемия), а также обнаруженные при обследовании множественные стрии и перераспределение жировой клетчатки преимущественно по кушингоидному типу.

Широкий спектр клинических эффектов топических ГКС обуславливает их незаменимость в терапии многих дерматозов, а большое разнообразие форм для наружной терапии и быстрота развивающегося клинического эффекта делают эту группу препаратов привлекательной для пациентов. Однако приведенные клинические наблюдения доказывают, что бесконтрольное применение топических ГКС может приводить к развитию как местных, так и общих побочных эффектов, самым тяжелым из которых является синдром Иценко–Кушинга. Информированность врачей всех специальностей должна способствовать клинической настороженности при назначении местных ГКС, а следовательно, определять профилактику и своевременную диагностику осложнений данной терапии.

Литература

1. Tang A., O'Sullivan A., Diamond T. et al. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome // *Ann. Gen. Psychiatry.* — 2013; 12 (1): 23.
2. Рыбаков С.И. Об истории болезни Иценко–Кушинга // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2014; 2: 76–82.
3. Nietnan L., Biller B., Findling J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // *Mon tori J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2008; 93 (5): 1526–40.
4. Bruno O., Juarez-Allen L., Rossi M. et al. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? // *Medicina (B Aires).* — 2009; 69 (6): 674–80.
5. Ростовцева О.Н., Малыгина Л.С., Мисербулатова Т.А. и др. Субклиническое течение циклической болезни Иценко–Кушинга // *Кубанский научный мед. вестн.* — 2015; 152 (3): 146–9.
6. Ericson-Neilsen W., Kaye A. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues // *The Ochsner J.* — 2014; 14 (2): 203–7.
7. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике // *Практ. медицина.* — 2014; 85 (9): 94–102.
8. Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А. и др. Топические кортикостероиды в дерматологической практике // *Мед. панорама.* — 2006; 5: 95–8.
9. Samarasa J., Gimenez-Arnau A. Глюкокортикоиды местные. В кн.: *Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний.* Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти / М.: МЕД-пресс-информ, 2009; с. 638–51.
10. Древаль А.В. Синдром Иценко–Кушинга (лекция) // *РМЖ.* — 2016; 1: 2–5.

THE ITSENKO-CUSHING SYNDROME CAUSED BY THE UNCONTROLLED USE OF TOPICAL GLUCOCORTICOSTEROIDS

Professor **M. Tlisch**¹, MD; **M. Shavilova**¹; **M. Gluzmin**¹, Candidate of Medical Sciences; **N. Komissarova**², Candidate of Medical Sciences; **E. Erokhina**², Candidate of Medical Sciences; Professor **S. Gumenyuk**¹, MD

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Clinical Dermatovenereology Dispensary, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar

The authors give their own clinical cases of patients with the Itsenko–Cushing syndrome caused by the uncontrolled use of betamethasone dipropionate for the topical treatment of psoriasis and Devergie's disease (pityriasis rubra pilaris).

Key words: dermatology, exogenous hyperadrenocorticism, Itsenko–Cushing's syndrome, topical glucocorticosteroids.

For citation: Tlisch M., Shavilova M., Gluzmin M. et al. The Itsenko–Cushing syndrome caused by the uncontrolled use of topical glucocorticosteroids // *Vrach.* — 2018; 29 (2): 54–57. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-13