

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА
The Scientific Notes of Pavlov University

journal homepage: www.sci-notes.ru



Наблюдения из практики / Observation from practice

© CC  Коллектив авторов, 2020
УДК 616.453-07
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105

А. Р. Волкова*, Г. В. Семикова, М. Е. Черная, Е. Н. Остроухова, А. В. Лискер,
Е. В. Волкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА: ЛАБИРИНТЫ ДИАГНОСТИКИ

Поступила в редакцию 28.04.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

В практике врача любой специальности нередко встречаются пациенты с гиперкортицизмом — синдромом избытка глюкокортикостероидов в организме. Несмотря на то, что большинство этих пациентов имеют характерный внешний вид и клинические проявления, правильный диагноз зачастую устанавливается спустя месяцы или даже годы после первого обращения к врачу.

Целью статьи является демонстрация клинических случаев пациентов с гиперкортицизмом различного генеза, а также короткая теоретическая справка на основании Национального руководства по ведению пациентов с болезнью Иценко – Кушинга от 2016 г.

Ключевые слова: гиперкортицизм, кортизол, клинический случай

Для цитирования: Волкова А. Р., Семикова Г. В., Черная М. Е., Остроухова Е. Н., Лискер А. В., Волкова Е. В. Болезнь Иценко – Кушинга: лабиринты диагностики. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):97 – 105. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105.

* **Автор для связи:** Анна Ральфовна Волкова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: volkova@mail.ru.

Anna R. Volkova*, Galina V. Semikova, Maria E. Chernaya, Elena N. Ostrouhova,
Anna V. Lisker, Elena V. Volkova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

CUSHING'S SYNDROME: DIAGNOSTIC LABYRINTHS

Received 28.04.2020; accepted 06.11.2020

Summary

In the practice of a doctor of any specialty, patients with hypercorticism — a syndrome of excess glucocorticoids level in the body — are not uncommon. Despite the fact that most of these patients have characteristic appearance and clinical manifestations, the correct diagnosis is often established months or even years after the first complaints.

The **objective** of this article was to demonstrate the clinical cases of patients with hypercorticism of various genesis, as well as a short theoretical reference based on the National Guidelines for the Management of Patients with Cushing's Syndrome (2016).

Keywords: hypercorticism, cortisol, case report

For citation: Volkova A. R., Semikova G. V., Chernaya M. E., Ostrouhova E. N., Lisker A. V., Volkova E. V. Cushing's syndrome: diagnostic labyrinths. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):97 – 105. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105.

* **Corresponding author:** Anna R. Volkova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: volkova@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперкортицизм, синдром избытка глюкокортикоидов в организме, встречается в практике врача любой специальности. Как правило, пациенты с гиперкортицизмом имеют характерный внешний вид и многочисленные клинические проявления, однако верный диагноз нередко бывает установлен лишь спустя месяцы или даже годы после первого обращения к врачу.

Нами продемонстрированы клинические случаи пациентов с гиперкортицизмом различного генеза. Помимо этого, дана короткая теоретическая справка на основании Национального руководства по ведению пациентов с болезнью Иценко — Кушинга от 2016 г.

Гиперкортицизм можно разделить на эндогенный, вызванный гиперпродукцией собственного кортизола, и экзогенный, связанный с приемом лекарственных препаратов с глюкокортикоидным эффектом. В основе эндогенного гиперкортицизма чаще всего лежит автономная гиперпродукция адренкортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза (АКТГ-зависимый гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга — до 80–85 % случаев). Помимо этого, многие карциноидные опухоли обладают способностью вырабатывать АКТГ (эктопическая секреция АКТГ). Автономная гиперпродукция кортизола надпочечниками также приводит к эндогенному гиперкортицизму (АКТГ-независимый гиперкортицизм, синдром Иценко — Кушинга — 10–20 % случаев).

ЭФФЕКТЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Глюкокортикоиды участвуют во всех видах обмена, поэтому их избыток имеет многочисленные клинические проявления.

Основным глюкокортикоидным гормоном у человека является гидрокортизон (кортизол), вырабатываемый пучковой зоной коры надпочечников. Секреция кортизола у здорового человека составляет 15–30 мг и в норме имеет выраженный циркадианный (суточный) ритм. В плазме крови кортизол представлен свободной, биологически активной формой (около 5 % всего синтезированного кортизола) и соединениями с белками плазмы (преимущественно транскортином и альбуминами), а также в виде метаболитов [1].

По своему влиянию на углеводный обмен кортизол является контринсулярным гормоном, приводящим к повышению концентрации глюкозы крови. Это происходит за счет активации синтеза ферментов глюконеогенеза, снижения проницаемости мембран для глюкозы в инсулинозависимых тканях, что приводит к развитию инсулинорезистентности. Таким образом, частыми симптомами гиперкортицизма являются нарушение толерантности к глюкозе и стероидный сахарный диабет.

Эффект кортизола в жировой ткани имеет двойственный характер: с одной стороны, на ко-

нечностях кортизол стимулирует липолиз путем активации гормоночувствительных липаз; с другой стороны, усиливает дифференцировку адипоцитов с образованием крупных клеток «белого жира». Таким образом, происходит накопление жира в кортизолзависимых областях (абдоминальный жир, верхняя половина туловища, лицо) [2]. При избытке глюкокортикоидов наблюдается типичное перераспределение жировой клетчатки по абдоминальному типу, формирование лунообразного лица и «бычьего горба». Инсулинорезистентность способствует возникновению дислипидемии и повышению атерогенности, что значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски [3, 4]. Помимо этого, глюкокортикоиды способны приводить к повышению массы тела за счет усиления аппетита и снижения чувства сытости; этот эффект реализуется путем активации желудочной секреции, а также через повышение уровня инсулина и адипокинов. Необходимо отметить, что у пациентов с гиперкортицизмом, как правило, не бывает морбидного ожирения в связи с преобладанием катаболического действия глюкокортикоидов.

Относительно белкового обмена кортизол также является катаболическим гормоном, что особенно выражено в эпителиальной, мышечной, соединительной, костной и лимфоидной тканях. Белки, подвергшиеся катаболизму, служат субстратом для глюконеогенеза в печени. Наглядной демонстрацией катаболического действия кортизола при гиперкортицизме является атрофия мышц конечностей, влекущая за собой мышечную слабость, а также кожные изменения: типичные багровые стрии (зоны нарушенной секреции коллагена), мраморность и истончение кожи, ее склонность к кровоподтекам. У молодых пациентов нередко происходит снижение тургора кожи. Кортизол способен влиять на факторы роста и дифференцировки тканей; так, опосредованное им нарушение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) может усугублять течение сердечно-сосудистой патологии, а снижение активности эпидермального фактора роста (EGF) осложняет заживление ран [5–7].

В высоких концентрациях кортизол обладает минералокортикоидным эффектом: увеличивает реабсорбцию натрия и выведение калия, что в совокупности с изменением чувствительности адренорецепторов способствует артериальной гипертензии. Развивающаяся у пациентов гипокалиемия усугубляет мышечную слабость и может приводить к развитию аритмий.

Избыточное действие кортизола в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта приводит к угнетению ее защитных свойств. У пациентов нередко развиваются эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, имеющие недостаточный ответ на гастропротективную и эрадикационную терапию. Необходимо отметить, что поражение желудочно-кишечного тракта при экзогенном

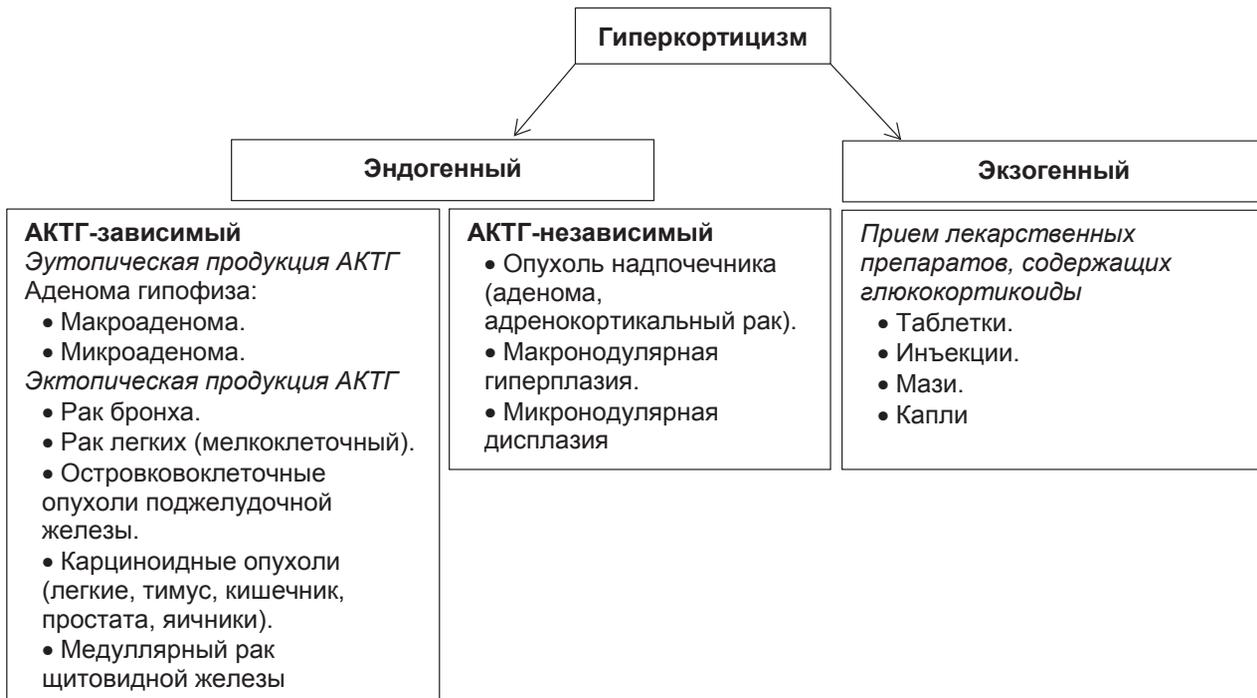


Рис. 1. Классификация гиперкортицизма
 Fig. 1. Classification of hypercorticism

гиперкортицизме не зависит от пути поступления стероидных препаратов в организм.

Катаболическое действие кортизола на костную ткань заключается в угнетении остеобластов, снижении синтеза коллагена. Под действием кортизола снижается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и, как следствие, остеопорозу с развитием низкоэнергетических (патологических) переломов даже у лиц молодого возраста. Повышение реабсорбции кальция на фоне гиперпаратиреоза нередко приводит к мочекаменной болезни.

Кортизол стимулирует эритропоэз, лейкопоэз и тромбопоэз; при его повышенной секреции пациенту может быть ошибочно установлен диагноз полицитемии. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие кортизола основано на подавлении функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, а также влиянии на их миграцию. Известно, что кортизол повышает уровень лейкоцитов в крови за счет их выброса из костного мозга и тканей. Избыток глюкокортикоидов ухудшает течение оппортунистических инфекций, приводит к быстрому инфицированию кожных повреждений.

В половой сфере избыток кортизола приводит к нарушению фертильности за счет подавления секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). У мужчин это проявляется снижением полового влечения и импотенцией, а у женщин возможно развитие нарушений менструального цикла, вплоть до ановуляции и аменореи.

Недооцененным, но крайне важным является действие кортизола на нервную систему: при ги-

перкортицизме пациенты могут иметь широкий спектр расстройств эмоциональной сферы — от невротозов и гипотимии до бредовых расстройств, тяжелой клинической депрессии с суицидальными попытками и острых психозов.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (по материалам Российских клинических рекомендаций 2016 г.)

Исходя из клинической картины, скринингу на эндогенный гиперкортицизм подлежат молодые люди с нехарактерными для их возраста проявлениями (низкотравматичные переломы, сахарный диабет в сочетании с ожирением, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей слабостью, артериальная гипертензия, аменорея). Помимо этого, скринингу подлежат пациенты любого возраста с характерными клиническими признаками, пациенты с плохим контролем сахарного диабета и (или) артериальной гипертензии, пациенты моложе 65 лет с переломами тел позвонков, пациенты со случайно выявленным образованием надпочечника, а также дети с задержкой роста и увеличением массы тела [8–11].

Перед обследованием по поводу эндогенного гиперкортицизма необходимо исключить прием пациентом глюкокортикоидов в любых лекарственных формах: согласно литературным данным [12], 1–3 % взрослого населения получают терапию глюкокортикоидами. У таких пациентов лабораторные тесты будут ложноположительными или значительно искаженными. Далее необходимо выполнить два из трех любых теста первой линии:

— уровень кортизола слюны в 23:00;

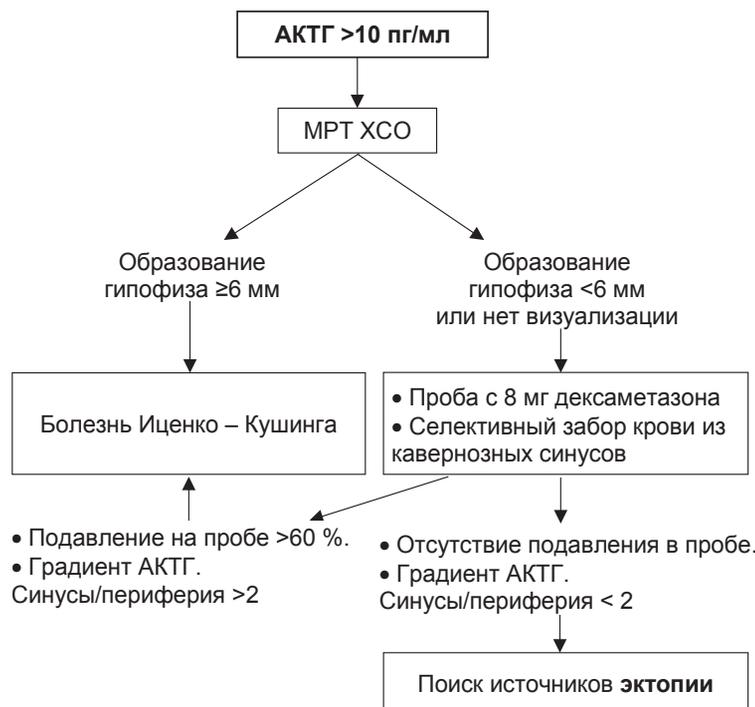


Рис. 2. Диагностический алгоритм при выявлении избыточной секреции АКТГ

Fig. 2. Diagnostic algorithm after high ACTH level detection

- уровень суточной экскреции свободного кортизола мочи;
- выполнение малой дексаметазоновой пробы (с 1 или 2 мг дексаметазона).

При получении двух отрицательных результатов тестов эндогенный гиперкортицизм исключается, при получении двух положительных — подтверждается. Необходимо отметить, что часто выполняющееся исследование уровня кортизола натошак (без предварительного приема 1 мг дексаметазона) не имеет диагностической ценности.

После подтверждения у пациента наличия эндогенного гиперкортицизма необходимо выяснить, что лежит в его основе — автономная гиперсекреция кортизола или автономная гиперсекреция АКТГ. Референсные интервалы лабораторий могут несколько различаться, однако за точку отсечения (cut-off) принят уровень АКТГ 10 пг/мл. При уровне АКТГ менее 10 пг/мл наиболее вероятен АКТГ-независимый гиперкортицизм; необходимо выполнение визуализации надпочечников (мультиспиральная компьютерная томография, МСКТ) для поиска новообразования и выбора тактики лечения. При АКТГ более или равном 10 пг/мл диагностируется АКТГ-зависимый гиперкортицизм; необходим поиск источника гиперсекреции АКТГ. Пациенту проводится исследование хиазмально-селлярной области (ХСО) — магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. При обнаружении образования гипофиза диаметром более 6 мм целесообразно установление диагноза болезни Иценко — Кушинга. Выявление микро-

аденомы (особенно менее 5—6 мм в диаметре) не всегда означает, что найдена причина заболевания. Помимо этого, в 20 % случаев микроаденома не визуализируется на МРТ даже при ее наличии [14].

При отсутствии визуализации аденомы или ее небольшом размере рекомендовано проведение большой (8 мг) дексаметазоновой пробы; подавление уровня кортизола более чем на 60 % от исходного уровня свидетельствует в пользу эутопической секреции АКТГ; отсутствие подавления в большой дексаметазоновой пробе требует поиска эктопического источника секреции АКТГ. С учетом того, что пограничные по размеру инциденталомы гипофиза встречаются у 10—20 % здоровых людей [15], а проведение МРТ в стационарах зачастую требует ожидания, целесообразным является выполнение большой дексаметазоновой пробы всем пациентам с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Как дополнительный метод обследования (при затруднении визуализации) рекомендовано исследование градиента уровня АКТГ в кавернозных синусах и в периферической крови. Так, в случае, если градиент синусы/периферия составляет более или равно 2:1 без стимуляции или более или равно 3:1 после стимуляции десмопрессином, можно сделать вывод о центральной гиперпродукции АКТГ (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка 3., 37 лет. Пациентка впервые обратилась к врачу в 2017 г. по поводу общей слабости и увеличения массы тела на 10 кг за один год (после родов). Пациентке были даны рекомендации по

питанию, исключена патология щитовидной железы. Масса тела продолжала нарастать (к началу 2019 г. — 20 кг от исходных значений, рис. 3). В 2018 и 2019 г. пациентка перенесла серию низкотравматичных переломов костей стоп и лодыжки. По результатам денситометрии была выявлена остеопения, уровень кальция и фосфора был в пределах нормальных значений, а паратиреоидный гормон чуть превышал норму. Пациентке был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D.

В 2019 г. у пациентки появилась галакторея, нарушения менструального цикла. При обследовании было выявлено повышение АКТГ до 49,6 пг/мл; по МРТ ХСО с контрастированием выявлено образование гипофиза 13×16×11 мм, компрессирующее хиазму. Нейрохирургом рекомендован контроль МРТ ХСО и консультация эндокринолога.

Эндокринологом ПСПБГМУ им. И. П. Павлова зафиксировано повышение уровня кортизола слюны вечером, повышение уровня кортизола суточной мочи, в малой дексаметазоновой пробе подавления секреции кортизола получено не было; уровень АКТГ составил 67,7 пг/мл. Пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии; по результатам контрольной МРТ хиазмально-селлярной области было выявлено интраселлярное образование 17×12×14 мм, компрессирующее хиазму. Также по данным компьютерной периметрии было выявлено сужение полей зрения. В пробе с 8 мг дексаметазона произошло подавление секреции кортизола более 60%. У пациентки был верифицирован аутопический АКТГ-зависимый гиперкортицизм (болезнь Иценко — Кушинга). В дальнейшем пациентка консультирована нейрохирургом; выполнена трансназальная аденомэктомия, гистологически подтверждена аденома гипофиза. Послеоперационный период без осложнений. Пациентка продолжает наблюдаться амбулаторно.

Таким образом, диагноз гиперкортицизма был установлен спустя 3 года после появления первых симптомов заболевания. Даже наличие многочисленных спонтанных переломов у молодой женщины при нормальных показателях кальциевого обмена не привело к активному диагностическому поиску.

Пациентка Г., 53 лет. В 2002 г. (в возрасте 35 лет) пациентка обратилась к гинекологу в связи с нарушением менструального цикла, увеличением массы тела на 35 кг в течение полугода, повышенной потливостью и эпизодами повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Гинекологической патологии выявлено не было, в связи с чем далее не обследовалась. За период с 2002 по 2007 г. пациентка отметила постепенное ухудшение самочувствия, перераспределение жира в верхнюю половину туловища, похудание конечностей, одутловатость и стойкое покраснение лица. Пациентка ежегодно проходила профосмотры; патологии выявлено не было.

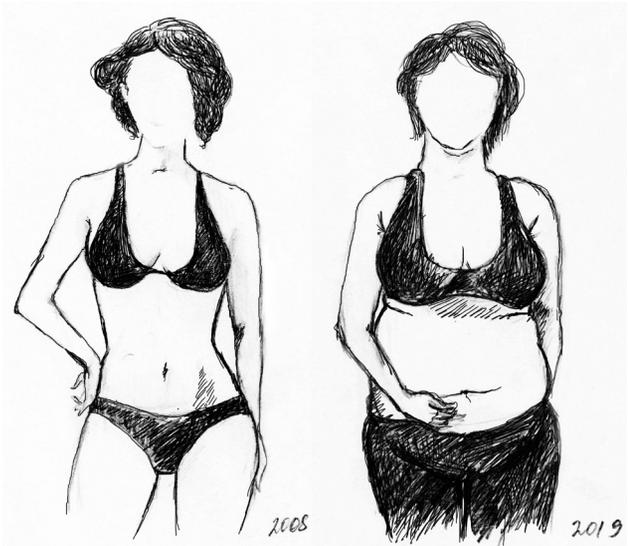


Рис. 3. Пациентка З. после первых родов в 2008 г. (слева), после появления клинической симптоматики гиперкортицизма в 2019 г. (справа)

Fig. 3. Patient Z. after the first childbirth in 2008 (left image), after the onset of clinical symptoms of hypercorticism in 2019 (right image)

В 2007 г. (40 лет) у пациентки участились эпизоды повышения артериального давления, возникло учащенное мочеиспускание, появились сине-багровые стрии на боковых поверхностях живота, выраженные боли в грудном отделе позвоночника, боли в мышцах тянущего характера. Значимой патологии при профосмотрах по-прежнему выявлено не было. Весной 2009 г. (42 года) без видимой причины пациентка ощутила резкую боль в области левой голени. Был выявлен патологический перелом левой большеберцовой кости в нижней трети, по МРТ позвоночника — признаки компрессионных переломов тел 11-го и 12-го грудных позвонков, по данным денситометрии — остеопения. Терапия не назначалась. Вскоре после этого пациентка ощутила выраженные боли по задней поверхности правого бедра, появилась одышка при незначительной нагрузке; плохое заживление ран. Для исключения миеломной болезни пациентка была направлена к онкологу, который и предположил вероятное наличие гиперкортицизма.

При обследовании у эндокринолога в малой дексаметазоновой пробе подавления секреции кортизола не произошло; выявлен сниженный уровень АКТГ. Пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии, где по результатам дообследования был подтвержден диагноз: образование левого надпочечника, АКТГ-независимый гиперкортицизм. В феврале 2010 г. пациентке была выполнена левосторонняя адреналэктомия; в послеоперационном периоде в связи с возникновением недостаточности коры получала Преднизолон с постепенным снижением дозы.

У данной пациентки правильный диагноз был установлен лишь спустя 8 лет после появления

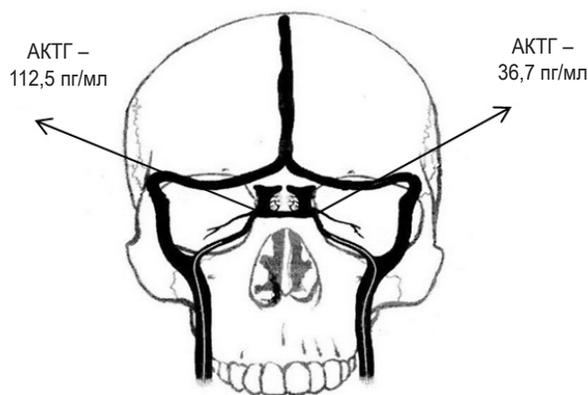


Рис. 4. Схема катетеризации кавернозных синусов
Fig. 4. Cavernous sinus catheterization scheme

симптомов. Врача-клинициста должна насторожить выраженная прибавка массы тела и значительное повышение артериального давления в сочетании с нарушениями менструального цикла у молодой женщины. Гиперкортицизм был устранен, однако в связи с произошедшими компрессионными переломами неврологическая симптоматика у пациентки сохраняется.

Пациентка Д., 63 roga. Впервые повышение артериального давления пациентка отметила в возрасте 25 лет; была обследована, исключена реноваскулярная артериальная гипертензия.

В возрасте 27 и 33 лет беременности пациентки заканчивались выкидышами. В возрасте 36 лет во время третьей беременности у пациентки было отмечено кризовое течение артериальной гипертензии до 200/100 мм рт. ст.; вес новорожденного составил 4200 г. После родов пациентка отметила выраженное увеличение массы тела.

В возрасте 47 лет пациентка по рекомендации выполняла КТ брюшной полости: увеличение левого надпочечника, наличие в нем образования (липофиброма?). Уровень гормонов коры надпочечников не исследовался.

К 50 годам (2007 г.) масса тела пациентки достигла 119 кг, возникли учащенное мочеиспускание и выраженная жажда. Терапевтом установлен диагноз сахарного диабета II типа, назначена сахароснижающая терапия. Несколько позднее при обследовании эндокринологом было выявлено повышение кортизола сыворотки крови утром, малая дексаметазоновая проба не выполнялась. В 2009 г. по КТ органов брюшной полости — рост образования левого надпочечника. Пациентке выполнена левосторонняя адреналэктомия; в течение полутора года после операции пациентка чувствовала себя хорошо, была достигнута нормотензия без антигипертензивной терапии. В 2010 г. пациентка вновь отметила повышение артериального давления. По КТ органов брюшной выявлено образование правого надпочечника 34×51 мм. Гормональная активность образования не исследовалась. В 2013 г. (56 лет) пациентка отметила похудение конечно-

стей, гиперемию и округлость лица. По этому поводу не обследовалась, лечения не получала.

В 2018 г. в возрасте 62 лет пациентка госпитализирована в отделение эндокринологии СПбГМУ им. И. П. Павлова. При обследовании: повышен уровень кортизола слюны в 23:00, суточная экскреция кортизола с мочой, кортизол сыворотки в вечерней точке циркадианного ритма, в малой пробе с дексаметазоном подавления не произошло. Таким образом, пациентке был верифицирован эндогенный гиперкортицизм. По КТ органов брюшной полости в области тела и ножек правого надпочечника выявлено два образования более 4 см в диаметре. АКТГ составил 16,9 нг/мл. По МРТ ХСО визуализировался очаг задержки накопления в правых отделах гипофиза размерами 3×1,5 мм. По результатам большой дексаметазоновой пробы достигнуто подавление секреции кортизола на 73 %. Пациентке выполнена катетеризация кавернозных синусов; градиент АКТГ синусы/периферия составил 3,1 (рис. 4). Пациентка консультирована нейрохирургом, была выполнена трансназальная аденомэктомия.

Представленный клинический случай демонстрирует, как в условиях длительно сохраняющейся гиперпродукции АКТГ формируется вторичная автономия надпочечников. В связи с этим определение уровня АКТГ является обязательным компонентом алгоритма обследования при выявлении гиперкортицизма. Выявление образования левого надпочечника в сочетании с повышением уровня кортизола крови ограничило дальнейшее обследование. После односторонней адреналэктомии в 2009 г. не было отмечено подавления функции контралатерального надпочечника, и пациентка не получила терапию глюкокортикоидами. Лишь выявление аденомы правого надпочечника в 2018 г. привело к детальному обследованию по выявлению источника гиперкортицизма.

Пациентка Ш., 39 лет. В возрасте 32 лет пациентка была прооперирована по поводу низкодифференцированной саркомы мягких тканей.

В возрасте 37 лет пациентка отметила появление выраженной мышечной слабости, отечность лица, стоп и голеней, артериальную гипертензию до 160/90 мм рт. ст. Помимо этого, у пациентки возникла аменорея, оволосение по мужскому типу, увеличилась масса тела, появились стрии на животе, возникли ноющие боли в костях конечностей, позвоночнике, неустойчивость при ходьбе (пациентка начала пользоваться тростью).

При обследовании у эндокринолога по результатам малой дексаметазоновой пробы подавления секреции кортизола не произошло; уровень АКТГ был повышен. По данным МРТ ХСО, образованный гипофиза не было выявлено; в большой дексаметазоновой пробе не произошло адекватного подавления секреции кортизола. Таким образом, у пациентки был установлен факт эктопической

секреции АКТГ. При выполнении визуализирующих методов исследования было выявлено образование правого легкого 6,5 мм в диаметре, циркулярно охватывающее субсегментарный бронх; пациентке выполнено оперативное лечение (краевая резекция правого легкого), по результатам гистологического исследования признаков злокачественного роста не выявлено. В послеоперационном периоде была достигнута нормализация уровня АКТГ и кортизола, некоторое время пациентка чувствовала себя хорошо.

В возрасте 39 лет пациентка отметила возобновление клинической симптоматики; при обследовании выявлен выраженный гиперкортицизм. По КТ органов грудной клетки и МРТ ХСО объемных образований не выявлялось; пациентке начата терапия ингибиторами стероидогенеза.

При госпитализации в отделение эндокринологии подтвержден гиперкортицизм, уровень АКТГ был существенно повышен, в пробе с 8 мг дексаметазона подавления секреции достигнуто не было — таким образом, у пациентки повторно была диагностирована эктопическая секреция АКТГ. По КТ органов грудной клетки выявлено образование правого легкого; по КТ ОБП — образование в теле левого надпочечника, гиперплазия обоих надпочечников. По МРТ ХСО объемных образований гипофиза не выявлено. Пациентке выполнено повторное оперативное вмешательство, по данным гистологического исследования — типичный карциноид, иммуногистохимически установлена экспрессия АКТГ. Пациентка продолжает наблюдаться амбулаторно; гиперкортицизм не рецидивировал (рис. 5).

Пациент Ч., 16 лет. В возрасте 15 лет отметил выраженное покраснение лица, увеличение массы тела с преимущественным отложением жира в области живота и лица, появление багровых полос на коже внутренней поверхности бедер, плеч и боковых поверхностях живота. Травм и оперативных вмешательств пациент не переносил; из хронических заболеваний — вазомоторный ринит, по поводу которого пациент получал интраназальные капли с дексаметазоном 0,1 % (около 1 мг в сутки). Пациент был консультирован эндокринологом; при физикальном обследовании был заподозрен гиперкортицизм. При тщательном опросе установлено, что длительность ежедневного использования капель с дексаметазоном составила более 10 месяцев.

При обследовании уровень свободного кортизола мочи, кортизола в утренней точке и АКТГ был резко снижен, что в сочетании с типичной клинической картиной гиперкортицизма позволило заподозрить его ятрогенный характер. Интраназальная терапия была отменена; пациенту назначены пероральные формы глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы в течение 4 месяцев, чтобы избежать синдрома отмены (восстановление

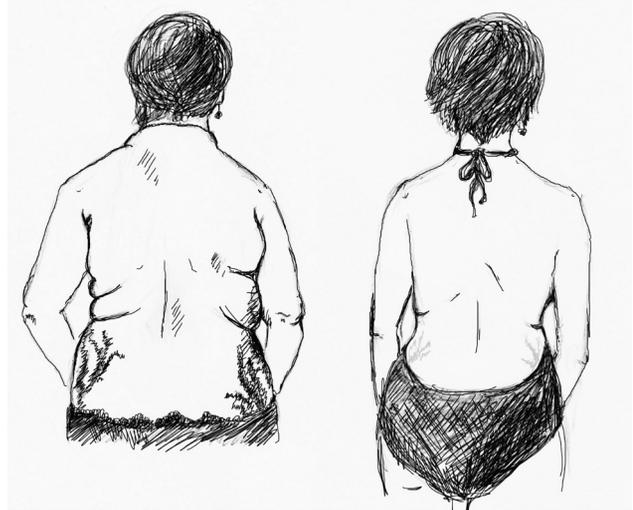


Рис. 5. Пациентка Ш. перед оперативным вмешательством по удалению АКТГ-продуцирующей опухоли и через 6 месяцев после нее

Fig. 5. Patient Sh. before the surgical intervention for removing ACTH-secreting tumor and 6 months after surgery

функции секреции АКТГ происходит в течение 4–6 месяцев).

В возрасте 16 лет пациент повторно осмотрен эндокринологом — достигнуто снижение массы тела на 12 кг, нормальное распределение жира, стрии значительно побледнели. Уровень кортизола при обследовании нормализовался. Следует отметить, что не только пероральное, но и длительное наружное, интраназальное, ингаляционное применение глюкокортикоидов может вызывать ятрогенный гиперкортицизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, демонстрируют путь больного с гиперкортицизмом от появления первых симптомов до установления диагноза и лечения. Мы призываем читателя обратить внимание на то, что пациент с подобным заболеванием может обратиться к врачу абсолютно любой специальности. Лишь от нашего профессионализма зависит, будет ли своевременно установлен диагноз и назначено лечение пациенту — или будут потеряны годы, а патологические изменения примут необратимый характер.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемова Е. В. Особенности синтеза, активации и деактивации глюкокортикоидов. Биологическая роль кортизола в метаболических нарушениях // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 2.

2. Rask E., Walker B. R., Söderberg S. et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 7. – P. 3330–3336. Doi: 10.1210/jc.87.7.3330.

3. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation / A. L. Espinosa-de-Los-Monteros, E. Sosa, N. Martinez, M. Mercado // Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 252–258. Doi: 10.4158/EP12247.

4. Sharma S. T., Nieman L. K., Feelders R. A. Comorbidities in Cushing's disease // Pituitary. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 188–194. Doi: 10.1007/s11102-015-0645-6.

5. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition / K. Holmes, O. L. Roberts, A. M. Thomas, M. J. Cross // Cell. Signal. – 2007. – Vol. 19. – P. 2003–2012. Doi: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013.

6. Volz A. C., Huber B., Schwandt A. M. EGF and hydrocortisone as critical factors for the co-culture of adipogenic differentiated ASCs and endothelial cells // Differentiation. – 2017. – Vol. 95. – P. 21–30. Doi: 10.1016/j.diff.2017.01.002.

7. Shi Y., Shu B., Yang R. et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately // Stem. Cell. Res. Ther. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 120. Doi: 10.1186/s13287-015-0103-4.

8. Nieman L. K., Biller B. M. K., Finding J. W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1526–1540. Doi: 10.1210/jc.2008-0125.

9. Болезнь Иценко – Кушинга / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: УП Принт, 2012. – С. 342.

10. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Драгунова Н. В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // Ожирение и Метаболизм. – 2013. – № 1. – 29–34.

11. Valasi E., Santos A., Yaneva M. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics // European J. Endocrinology. – 2011. – Vol. 165. – P. 383–392. Doi: 10.1530/EJE-11-0272.

12. Эндокринология : нац. рук. / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 828.

13. Diez-Perez A., Hooven F. H., Adachi J. D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // Bone. – 2011. – Vol. 49. – P. 493–498. Doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.

14. Дедов И. И., Белая Ж. Е., Ситкин И. И. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике

АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – № 55. – С. 35–40.

15. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // Annual Internal. Medicine. – 1994. – Vol. 120. – P. 817–820.

REFERENCES

1. Artemova E. V. Osobennosti sinteza, aktivatsii i dezaktivatsii glyukokortikoidov. Biologicheskaya rol' kortizola v metabolicheskikh narusheniyakh. Ozhirenie i metabolizm. 2017;(2). (In Russ.).

2. Rask E., Walker B. R., Söderberg S. et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: Increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(7):3330–3336. Doi: 10.1210/jc.87.7.3330.

3. Espinosa-de-Los-Monteros A. L., Sosa E., Martinez N., Mercado M. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation. Endocr Pract. 2013;19(2):252–258. Doi: 10.4158/EP12247.

4. Sharma S. T., Nieman L. K., Feelders R. A. Comorbidities in Cushing's disease. Pituitary. 2015;18(2):188–194. Doi: 10.1007/s11102-015-0645-6.

5. Holmes K., Roberts O. L., Thomas A. M., Cross M. J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cell Signal. 2007;19:2003–2012. Doi: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013.

6. Volz A. C., Huber B., Schwandt A. M. EGF and hydrocortisone as critical factors for the co-culture of adipogenic differentiated ASCs and endothelial cells. Differentiation. 2017 May–Jun;95:21–30. Doi: 10.1016/j.diff.2017.01.002.

7. Shi Y., Shu B., Yang R. et al. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. Stem Cell Res Ther. 2015;6(1):120. Doi: 10.1186/s13287-015-0103-4.

8. Nieman L. K., Biller B. M. K., Finding J. W. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93:1526–1540. Doi: 10.1210/jc.2008-0125.

9. Bolezn' Itsenko-Kushinga. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., eds. Moscow, UP Print, 2012:342. (In Russ.).

10. Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya., Dragunova N. V. et al. Metabolicheskie oslozhneniya endogennoho giperkortitsizma. Vybor patsientov dlya skrininga. Ozhirenie i Metabolizm. 2013;(1):29–34. (In Russ.).

11. Valasi E., Santos A., Yaneva M. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. European J Endocrinology. 2011;165:383–392. Doi: 10.1530/EJE-11-0272.

12. Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., eds. 2-nd edition. Moscow, GEOTAR-Media, 2016:828. (In Russ.).

13. Diez-Perez A., Hooven F. H., Adachi J. D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone. 2011;49:493–498. Doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007.

14. Dedov I. I., Belaya Zh. E., Sitkin I. I. et al. Znachenie metoda selektivnogo zabora krovi iz niznikh kamenistykh sinusov v differentsial'noi diagnostike AKTG-zavisimogo giperkortitsizma. Problemy Endokrinologii. 2009;(55):35–40. (In Russ.).

15. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Annual Internal Medicine. 1994;120:817–820.

Информация об авторах

Волкова Анна Ральфовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5189-9365; **Семикова Галина Владимировна**, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0791-4705; **Черная Мария Евгеньевна**, врач-эндокринолог отделения эндокринологии НИИ ССЗ клиники НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6567-6990; **Остроухова Елена Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6542-7959; **Лискер Анна Владимировна**, зав. отделением эндокринологии НИИ ССЗ клиники НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4295-1202; **Волкова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3393-0218.

Information about authors

Volkova Anna R., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5189-9365; **Semikova Galina V.**, Assistant of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0791-4705; **Chernaya Maria E.**, Endocrinologist of the Endocrinology Department, Research Institute of the Clinic of Cardiovascular Diseases of the Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6567-6990; **Ostrouhova Elena N.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6542-7959; **Lisker Anna V.**, Head of the Endocrinology Department, Research Institute of the Clinic of Cardiovascular Diseases of the Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4295-1202; **Volkova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3393-0218.