

DOI: 10.33454/1728-1261-2023-2-49-52
УДК 616.453-008.61-07

Проблемы в диагностике эндогенного гиперкортицизма (клинический случай)

Т. И. Рябова, Е. В. Ефимова, С. С. Денисенко

КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С. И. Сергеева министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Problems in the diagnosis of endogenous hypercorticism (a clinical case)

T. I. Ryabova, E. V. Yefimova, S. S. Denisenko

S. I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Т. И. Рябова – ORCID: 0009-0004-8909-6164; e-mail: Ganesha2010@rambler.ru
Е. В. Ефимова – ORCID: 0009-0001-7269-5409
С. С. Денисенко – ORCID: 0009-0004-1861-6206

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

T. I. Ryabova – ORCID: 0009-0004-8909-6164; e-mail: Ganesha2010@rambler.ru
E. V. Yefimova – ORCID: 0009-0001-7269-5409
S. S. Denisenko – ORCID: 0009-0004-1861-6206

Резюме

В статье представлен клинический случай эндогенного гиперкортицизма, который был диагностирован на основании клинического наблюдения и проведенного обследования в условиях многопрофильной больницы. Предполагаемый диагноз был подтвержден в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортицизм, кортизол, аденокортикотропный гормон (АКТГ)

Abstract

The article presents a clinical case of endogenous hypercortisolism, which was diagnosed on the basis of clinical observation and examination in a multidisciplinary hospital. The presumptive diagnosis was confirmed in the conditions of the National Research Center for Endocrinology of the Russian Ministry of Health.

Keywords: endogenous hypercortisolism, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции [1]. ЭГ представлен двумя формами: АКТГ-зависимый (80 %) и АКТГ-независимый (15–20 %). Наиболее частой причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма является кортикотропинома гипофиза (болезнь Кушинга (БК), гиперкортицизм центрального генеза), реже – эктопическая продукция АКТГ опухолью или, крайне редко, эктопическая продукция кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ).

В большинстве случаев причиной заболевания АКТГ-независимым гиперкортицизмом служит опухоль коры надпочечника (кортикостерома или реже аденокортикальный рак). АКТГ-независимая гиперплазия надпочечников (как мелко-, так и крупноузловая форма гиперплазии) представляет собой узелковую гиперплазию пучковой зоны коркового вещества надпочечников. Эта гиперплазия коры надпочечников является результатом избыточного либо неадекватного действия различных факторов, например, необычной экспрессии рецепторов в корковом веществе надпочечников к различным гормонам (желудоч-

ному ингибиторному пептиду, лютеинизирующему гормону, хорионическому гонадотропину и т.д.) [2]. Наследственные формы гиперплазии надпочечников включают мелкоузловую гиперплазию коркового вещества надпочечников (одно- либо двустороннюю) в рамках симптомокомплекса Карни или синдрома Маккьюна–Олбрайта [3]. На практике наиболее частой причиной развития клинических признаков гиперкортицизма является экзогенный прием глюкокортикоидов. Такая ситуация требует одного: перед проведением диагностических исследований исключить все возможные варианты попадания в организм кортикостероидных препаратов [4]. Отдельно следует упомянуть псевдокушингоидные состояния, сопровождающиеся гиперкортизолиемией без развития ярких клинических признаков гиперкортицизма, наличие которых важно учитывать при обследовании [5].

В клинической практике имеют место редкие случаи, когда вся совокупность проведенных исследований, возможных в условиях эндокринологического отделения, не позволяет с достоверной точностью определить источник неблагополучия, то есть локализацию очага гиперпродукции глюкокортикоидов – эндогенного гиперкортицизма. Именно такой случай представлен в нашем сообщении.

Клинический случай

Пациентка, женщина 46 лет, жительница Хабаровска, была госпитализирована в эндокринологическое отделение в ноябре 2022 года с жалобами на мышечную слабость, повышенную утомляемость, боли в стопах жгучего характера, головные боли, повышение АД, увеличение веса за счет жировых отложений в области лица, живота, лунообразное лицо.

Из анамнеза известно, что первые признаки заболевания присоединились два года назад, когда стала замечать перераспределение подкожно-жировой клетчатки с отложением жира в надключичных областях, шейном отделе позвоночника при сравнительно тонких конечностях, лунообразное лицо, трофические изменения кожных покровов. Весной 2021 года больная обратилась к эндокринологу одного из частных медицинских центров, были определены кортизол плазмы крови и АКГГ. Золотой стандарт в верификации гиперкортицизма – малая проба, больной не проводилась, сразу же была проведена большая проба, которую эндокринолог не интерпретировал. Также была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием, не выявившая патологических изменений.

Повышение кортизола в плазме при первом определении эндокринологом было

расценено как стрессовое, но несмотря на его повышение, ей был назначен преднизолон, который больная принимала непродолжительное время и самостоятельно отменила. В течение года за врачебной помощью не обращалась. Выраженное ухудшение самочувствия больная отмечала с августа 2022 года, когда обратила внимание на увеличение веса (на 10 кг до госпитализации в наше отделение), повышение АД до 160/100 мм рт. ст., нарастание мышечной слабости, из-за которой стало сложно подниматься по ступенькам. Больная вновь обратилась к эндокринологу того же частного медицинского центра, где после магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастным усилением (не выявившей патологических изменений) был назначен преднизолон, который больная принимала непродолжительное время из-за отрицательной динамики в состоянии. В связи с прогрессирующим ухудшением самочувствия пациентка обратилась в эндокринологическое отделение и была госпитализирована.

При осмотре в отделении: рост – 159 см, вес – 59 кг, ИМТ – 23,3 кг/м², состояние удовлетворительное, сознание ясное, перераспределение жировой клетчатки по кушингоидному типу (диспластическое отложение жира на лице, в надключичных областях, на спине, животе), атрофия мышц рук и ног, ягодичных и бедренных мышц, мышц передней брюшной стенки, матронизм, кожные покровы сухие, гиперемия и цианоз кожи передней брюшной стенки, множественные петехиальные кровоизлияния, катаболических стрий нет. Рост волос над верхней губой, в области бакенбардов. Пастозность стоп, ретикулярный варикоз. Щитовидная железа не увеличена, узловые образования не определяются, клинический эутиреоз. Сердечно-сосудистая система: пульс 66 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, артериальное давление 145/85 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное, частота дыхания 16 в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык суховат, не обложен, живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул со склонностью к запорам.

Данные лабораторных исследований

Гемоглобин – 132,4 г/л; эритроциты – $4,26 \times 10^{12}$; гематокрит – 42,9 %; лейкоциты – $6,23 \times 10^9$; тромбоциты – 220×10^9 ; с/я – 77 %; э – 0; л – 13 %; СОЭ – 17 мм/час; общий белок – 61,4 г/л; мочевины – 6,34 ммоль/л; креатинин – 43,8 мкмоль/л; общий билирубин – 10,4 мкмоль/л; прямой билирубин – 2,52 мкмоль/л; непрямого билирубин – 7,91 мкмоль/л; холестерин – 5,99 ммоль/л;

ЛПВП – 2,16 ммоль/л; ЛПНП – 3,15 ммоль/л; ЛПОНП – 0,26 ммоль/л; триглицериды – 5,99 ммоль/л; калий – 4,12 ммоль/л; натрий – 144,9 ммоль/л; кальций общий – 2,23 ммоль/л; глюкоза плазмы – 4,25 ммоль/л; АлАТ – 25,9 (норма до 34) ммоль/л; АсАТ – 16,8 (норма до 31) ммоль/л; СКФ – 116,5 мл/мин по СКД-ЕРІ; HbA1c – 4,42 %; протромбиновое время – 10,3 с (норма 9,9–11,8); протромбиновый показатель по Квику – 124,9 % (норма 70–130); МНО – 0,93 (норма 0,85–1,15); фибриноген – 2,29 (норма 1,8–3,5); АЧТВ – 23,5 (норма 22,1–28,1).

Результаты исследования гормонального статуса

АКТГ от 29.04.2021 г. – 91,0 пг/мл; альдостерон от 03.11.2022 г. – 64,0 пг/мл; АКТГ – 115,0 пг/мл; ренин (плазма) – 162,1 нг/мл; ТТГ от 18.11.2022 г. – 0,76 (норма 0,4–4,0) мМЕ/л; проба с 1 мг дексаметазона в 23 часа от 18.11.2022 г.: 8 часов кортизол – 750,0 нмоль/л (норма до 50,0) – отрицательная; проба с 8 мг дексаметазона от 24.11.2022 г.: кортизол – 784,0 нмоль/л (базальный), от 25.11.2022 г. 8 часов: кортизол – 781,0 нмоль/л – отрицательная; от 18.11.2022 г. паратиреоидный гормон (ПТГ) 88,2 пг/мл (норма 12–65 пг/мл); концентрация 25 ОН витамин D от 18.11.2022 – 35,4 нг/мл.

Инструментальные исследования

МРТ гипофиза с контрастированием от 13.11.2022 г.: контрастное средство – гадовист. Заключение: МР – данных за аденому гипофиза не получено. Компьютерная томография почек и надпочечников с болюсным контрастированием от 30.11.2022 г.: патологических изменений не выявлено. СКТ ОГК и ОБП – без патологических изменений.

Таким образом, у больной имели место признаки эндогенного гиперкортицизма: типичный фенотип, высокие показатели АКТГ, но отрицательная большая проба с дексаметазоном, отсутствие изменений в гипофизе на МРТ, вероятнее всего, свидетельствовали об АКТГ-эктопическом синдроме. В то же время типичных клинических признаков АКТГ-эктопического синдрома (меланодермия, упорная гипокалиемия, выраженная мышечная слабость) у больной не было. Для дифференциальной диагностики между болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопическим синдромом необходимы дополнительные методы исследования (селективный венозный забор крови из нижних каменистых синусов либо поиск иного очага секреции АКТГ – проведение позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой), которых в Хабаровске нет. В этой связи была сдела-

на выписка в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва) с просьбой обследовать больную в условиях НМИЦ: выполнение селективного одномоментного забора крови из нижних каменистых синусов либо поиск иного очага секреции АКТГ (проведение позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой). Наша просьба была удовлетворена, и с клиническим диагнозом: АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм (АКТГ-эктопический синдром, болезнь Иценко–Кушинга) средней тяжести, стероидная миопатия, диспластическое ожирение, стероидная кардиомиопатия, 09.01.2023 года больная была госпитализирована в НМИЦ эндокринологии, где ей выполнены исследования: кортизол слюны вечером – 7,76 (норма 0,5–9,65) нмоль/л; повторно через два дня – 14,9 нмоль/л; АКТГ (вечер) – 129,9 пг/мл (норма 2,0–25,5); кортизол (кровь) вечер – 291,3 нмоль/л (норма 64–327); АКТГ (утро) – 127,2 пг/мл (норма 7,2–63,3); ФСГ – 1,49 Ед/л (норма 1,9–11,7); ЛГ – 1,09 Ед/л (норма 2,6–12,1); тестостерон – 0,172 нмоль/л (норма 0,7–2,7); малая дексаметазоновая проба – 499,3 нмоль/л; кортизол (свободный) в суточной моче – 277,2 нмоль/сут (норма 100–379); повторное определение свободного кортизола в суточной моче через три дня – 804,6 нмоль/л. С целью поиска эктопированной секреции АКТГ выполнена МСКТ грудной клетки и брюшной полости с забрюшинным пространством, заключение: данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений не найдено. МРТ головного мозга с контрастным усилением, заключение: диффузная неоднородность аденогипофиза, нельзя исключать наличие аденомы в правых отделах аденогипофиза на этом фоне. МР-признаки церебральной микроангиопатии, множественные участки микрокровоизлияний в глубоком белом веществе большого мозга и мозжечка, в том числе участок свежего микрокровоизлияния в области базальных ядер справа (1–7 суток). Денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, заключение: остеопороз в поясничном отделе позвоночника, максимальные изменения в L4. Снижение костной плотности в проксимальном отделе бедренной кости соответствует выраженной остеопении. МРТ головного мозга с ангиографией: МР-признаки церебральной микроангиопатии, хронической ишемии головного мозга. Множественные участки постгеморрагических изменений, локальный участок микрокровоизлияния в области базальных ядер справа (ранняя подострая стадия).

Больная выписана 19.01.2023 года с заключением: по данным лабораторных анализов подтвержден диагноз АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. С целью дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома пациентке показано проведение одномоментного двустороннего селективного забора венозной крови из нижних каменистых синусов. Для решения вопроса о возможности проведения селективного забора был проведен консилиум с участием заместителя директора Центра по научной работе, академика РАН, профессора, д.м.н. Г. А. Мельниченко, заместителя директора Центра по лечебной работе, главного врача ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, к.м.н. И. Н. Ульяновой, заведующей отделом терапевтической эндокринологии, д.м.н. Н. М. Платоновой, заведующей отделением остеопороза и остеопатий, д.м.н. Ж. Е. Белой, лечащего врача д.м.н. Л. Я. Рожинской. Намечена дата повторной госпитализации – 20.01.2023 г.

23.01.2023 г. больной был выполнен одномоментный двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов, подтвердивший центральный генез эндогенного гиперкортицизма, рекомендована трансна-

зальная аденомэктомия. Однако, учитывая данные МРТ-ангиографии о подостром кровоизлиянии в подкорковых ядрах справа на фоне цереброваскулярной болезни, что связано с основным заболеванием, принято решение отложить нейрохирургическое лечение на 3–4 месяца, в период его ожидания больной назначен блокатор стероидогенеза кетоканазол в стартовой дозе по 200 мг 2 раза в день.

Заключение

Описанный случай иллюстрирует проблемы в диагностике эндогенного гиперкортицизма. В то же время адекватная интерпретация фенотипических признаков, данных лабораторных и инструментальных исследований, практический опыт и профессионализм позволили нам не ошибиться в предполагаемом типе эндогенного гиперкортицизма. Больная была направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с просьбой выполнить исследование, которое не могло быть выполнено в Хабаровске и которое могло подтвердить нашу версию о локализации патологического процесса – селективный забор крови из нижних каменистых синусов. Исследование было выполнено, и оно подтвердило нашу версию о клиническом диагнозе и определяющее значение именно этого исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма / Е. А. Трошина [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 2010. Т. 56, № 2. С. 53–63. DOI 10.14341/probl201056253-63.

Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercortisolism / Troshina EA et al. Problemy Endocrinologii. 2010;(56)2. S. 53–63. DOI 10.14341/probl201056253-63.

2. Марова Е. И., Беляева А. В., Иловайская И. А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга // *Проблемы эндокринологии*. 2008. Т. 54, № 1. С. 40–45. DOI 10.14341/probl200854140-45.

Marova EI, Belyaeva AV, Ilovayskaya IA. The role of ectopic adrenal cortex receptors in the pathogenesis

of ACTH-independent Cushing's syndrome. Problemy Endocrinologii. 2008. V. 54, No. 1. S. 40–45. DOI 10.14341/probl200854140-45.

3. Cavagnini F., Pecori Giraldi F. Adrenal causes of hypercortisolism // *Endocrinology: in 3 vol. / ed. by L. J. DeGroot, J. L. Jameson. 5th ed. Philadelphia, 2006. Vol. 2. P. 2353–2378.*

4. Morris D. G., Grossman A. B., Nieman L. K. Cushing's syndrome // *Endocrinology: in 3 vol. / ed. by L. J. DeGroot, J. L. Jameson. 5th ed. Philadelphia, 2006. Vol. 1. P. 429–453.*

5. *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudoCushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Rev. 1998 Vol. 19, iss. 5. P. 647–672. DOI 10.1210/edrv.19.5.0346.*