

Гиперкортизолизм: вопросов больше, чем ответов

Данилова Л.И.¹, Короленко Г.Г.², Журавлев В.А.², Василевич А.П.³, Кондратенко Г.Г.³, Бурко И.И.¹, Луцкич М.Л.¹, Романовский А.А.¹, Радюк Д.В.¹, Валуевич В.В.¹, Басик А.Р.², Коваль О.И.², Исачкина О.Н.², Карпенко М.В.², Маценко М.В.², Сайдак М.В.², Селиванов А.В.⁴, Дашкевич Е.И.², Патупчик Ю.Н.², Воронцова Ж.В.², Черкас А.Н.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск

⁴Могилевская областная клиническая больница, Беларусь

Danilova L.I.¹, Korolenko G.G.², Zhuravlev V.A.², Vasilevich A.P.³, Kondratenko G.G.³, Burko I.I.¹, Lushchyk M.L.¹, Romanovskiy A.A.¹, Raduk D.V.¹, Valuevich V.V.¹, Basik A.P.², Koval O.I.², Isachkina O.N.², Karpenko M.V.², Matsenko M.V.², Saidak M.V.², Selivanov A.V.⁴, Dashkevich E.I.², Patupchik U.N.², Vorontsova Zh.V.², Cherkas A.N.²

¹Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

²Clinical Hospital N10, Minsk, Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk

⁴Mogilev Regional Clinical Hospital, Belarus

Hypercortisolism: more questions than answers

Резюме. Диагностика и лечение АКТГ-зависимого гиперкортизолизма представляет собой непростую задачу для клиницистов, несмотря на многочисленные отечественные и международные Рекомендации и Консенсусы по ведению таких пациентов, особенно в случае отсутствия типичных клинических симптомов и наличия неспецифических проявлений, таких как отечный синдром, выраженная слабость вследствие миопатического синдрома и гипокалиемии, остеопороз с компрессионными переломами тел позвонков, вторичная аменорея или опсоменорея. Не меньше вопросов возникает и после установления диагноза, при быстрых темпах прогрессирования заболевания и отсутствии ремиссии заболевания после селективной питуитарной аденомэктомии. Представлен разбор клинического случая АКТГ-зависимого гиперкортизолизма, отражающий сложности диагностики и лечения пациентки с болезнью Кушинга. Неспецифический характер клинических симптомов стал причиной длительного обследования и отсроченной (не одномоментной) двусторонней адреналэктомии в качестве жизнеспасающей опции. Пациентка с момента выполнения хирургического вмешательства по настоящее время чувствует себя удовлетворительно. Ей показано пожизненное наблюдение для раннего выявления и адекватного лечения синдрома Нэlsa.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый гиперкортизолизм, болезнь Кушинга, двусторонняя адреналэктомия, глюкокортикоидные гормоны, остеопороз, гипокалиемия.

Медицинские новости. – 2023. – №7. – С.

Summary. Diagnosis and management of ACTH-dependent hypercortisolism presents many challenges for clinicians, despite there being numerous European and Russian Clinical Practice Guidelines and Consensuses for the medical management of hypercortisolism, especially in the absence of typical clinical symptoms, on the one hand, and presence of non-specific manifestations (symptoms) such as edema syndrome, marked weakness due to myopathic syndrome and hypokalemia, osteoporosis with vertebral body compression fractures, secondary amenorrhea and oligomenorrhea, on the other hand. A number of questions also arise after the diagnosis has been established in cases when the disease is rapidly progressing and there is no remission after selective pituitary adenectomy. The article presents a clinical case report of ACTH-dependent hypercortisolism and reveals the complexity of diagnosing and managing patients with Cushing's disease. The non-specific nature of the clinical symptoms caused a delay in bilateral adrenalectomy as a life-saving option for the patient. The patient's condition is satisfactory. She needs a lifelong follow-up for early detection and adequate treatment of Nelson's syndrome.

Keywords: ACTH-dependent hypercortisolism, Cushing's disease, bilateral adrenalectomy, glucocorticoid hormones, osteoporosis, hypokalemia.

Meditsinskie novosti. – 2023. – N7. – P.

Клинические проявления гиперкортизолизма известны врачу любой специальности. В случае классических признаков в виде «лунообразного» лица, диспластичного телосложения, абдоминального ожирения при тонких конечностях, характерного «горбика» и стрий багрового цвета (передняя и боковые поверхности брюшной стенки, аксиллярная и подколенные области, бедра и плечи) не вызывает сомнения наличие клиники гиперкортизолизма и далее проводят верификацию диагноза

с уточнением генеза гиперпродукции кортизола [6]. Однако в ряде случаев типичные клинические признаки отсутствуют, и на первый план выступают такие неспецифические проявления, как отечность, выраженная слабость вследствие миопатического синдрома и гипокалиемии, остеопороз порой с компрессионными переломами тел позвонков, вторичная аменорея или опсоменорея. Даже такой признак, как багровые стрии, диагностируют не у 100% паци-

ентов с синдромом или болезнью Кушинга [2].

Каждый клинический случай представляет собой уникальный сценарий развития заболевания со своими особенностями спектра и этапности появления клинических симптомов, темпов их развития, диагностических находок и результатов ответа на лечение.

Скрининговые тесты диагностики гиперкортизолизма отражают или аномальный циркадный ритм секре-

ции кортикостероидов (определение кортизола в слюне в позднее ночное время), или нарушение глюкокортикоидной обратной связи (ночной тест подавления с 1 мг дексаметазона), или суточную продукцию кортизола в моче, собранной за сутки [19].

Второй этап подразумевает дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого варианта гиперкортизолизма.

Уровень АКТГ в референсном диапазоне или выше его верхней границы свидетельствует об АКТГ-зависимом варианте синдрома Кушинга. При подавлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл на фоне высокого уровня кортизола в моче устанавливается АКТГ-независимый эндогенный гиперкортизолизм с последующим поиском первопричины заболевания в надпочечниках методом компьютерной томографии контрастным усилением и в некоторых случаях с применением ультразвуковых методов визуализации. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента с эндогенной продукцией кортизола устанавливается АКТГ-зависимый гиперкортизолизм [6]. В этом случае пациенту предстоит последовательное лабораторное и инструментальное обследование как области гипофиза, так и всего организма в целом для верификации источника продукции АКТГ.

К настоящему времени накоплен богатый международный опыт ведения таких пациентов в виде Клинических рекомендаций по диагностике и лечению гиперкортизолизма, утвержденных Эндокринным обществом (The Endocrine Society) в 2008 [9, 29] и 2015 годах [30], Консенсуса по ведению пациентов с болезнью Кушинга, подготовленного и опубликованного Гипофизарным обществом (The Pituitary Society) в 2021 году [19]. Вместе с тем диагностика и лечение пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортизолизмом остается непростой задачей для клиницистов. Не меньше вопросов возникает и после установления диагноза, особенно в случае быстрых темпов прогрессирования заболевания и отсутствия ремиссии заболевания после селективной аденэктомии.

В связи с вышеизложенным интересным, на наш взгляд, представляется разбор клинического случая АКТГ-

Рисунок 1 Внешний вид пациентки при поступлении в эндокринологическое отделение 10-й городской клинической больницы



Таблица 1 Данные гормонального обследования пациентки Н.

Показатель	Значение	Референсный интервал
АКТГ	96,4	7,2–63,3 пг/мл
ТТГ	0,15	0,2–4,2 мкМЕ/мл
Т4св	9,2	11–24 пмоль/л
ЛГ	1,03	7,7–58 мМЕ/мл
ФСГ	13,7	25–134 мМЕ/мл

зависимого гиперкортизолизма, отражающий все лабиринты как диагностики, так и лечения пациентки с болезнью Кушинга.

Описание случая. Результаты физического, лабораторного и инструментального исследования

Пациентка Н., 58 лет, находясь на отдыхе в санатории, обратилась к врачу в марте 2018 года с жалобами на отечность лица, выраженную общую слабость, слабость в ногах, незначительное увеличение массы тела и отеки нижних конечностей. По мнению пациентки, болезнь проявилась внезапно, на повышении артериального давления и увеличении веса внимание не акцентировала. В экстренном порядке врачом санатория она была направлена в районную больницу с диагнозом «отек Квинке». При более детальном обследовании выявлен низкий уровень свободного Т4 (св.Т4); уровень тиротропного гормона (ТТГ) варьировал от 90 до 0,1 мкМЕ/мл, отмечался монотонно высокий уровень кортизола сыворотки крови (850 нмоль/л утром

и 880 нмоль/л вечером). С диагнозом «Гиперкортицизм неустановленного генеза, гипотиреоз неуточненного генеза, отек Квинке в анамнезе» пациентка была направлена для госпитализации в эндокринологическое отделение 10-й городской клинической больницы Минска (рис. 1).

При осмотре выявлено лунообразное лицо, избыточная масса тела (ИМТ – 29 кг/м²). Имел место «бычий» горб. Явной диспластичности телосложения в виде заметного истончения конечностей и скошенности ягодиц не отмечалось. Кожные покровы не были изменены, не наблюдалось наличие стрий. Имели место выраженные отеки нижних конечностей, онихомикоз. При аускультации легких выявлялись влажные хрипы, что наряду с тахипноэ позволило выставить диагноз «Сердечная астма». Артериальное давление было высоким – 170/100 мм рт. ст.

Лабораторно выявили критическую гипокалиемию (2,4 ммоль/л), крайне

низкие значения уровня общего белка в сыворотке крови (52 г/л) при отсутствии протеинурии.

В этот же день пациентка была экстренно переведена в отделение интенсивной терапии, где проводилась коррекция водно-электролитных нарушений, гипопроteinемии. Для коррекции гипокалиемии понадобилась инфузия больших доз препаратов калия: первые сутки – 240 мл 10% раствора KCl, вторые – 210 мл, третьи сутки – 90 мл.

Клинические признаки (лунообразное лицо, «бычий горб»), трудно поддающаяся коррекции гипокалиемия подтверждали лабораторно выявленный гиперкортизолизм. Выраженная гипопроteinемия и отечный синдром могли свидетельствовать о паранеопластическом генезе синдрома.

Для уточнения диагноза был составлен план клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Проведено гормональное обследование (табл. 1): ночной тест подавления с 1 мг дексаметазона – уровень кортизола в сыворотке крови на следующее утро – 1150 нмоль/л, полуночный кортизол слюны (проведен дважды – более 35 мг/мл при референсном интервале 0,2–2,7 мг/мл).

Оценена степень кортизолемии: исходный уровень кортизола в утреннее время – 780 нмоль/л, поздно вечером – 976 нмоль/л.

Результаты проведенных лабораторных исследований свидетельствовали в пользу АКТГ-зависимого гиперкортизолизма.

Были выполнены инструментальные исследования, направленные как на поиск очага гиперпродукции АКТГ, так и на визуализацию возможного злокачественного образования. Проведенное МРТ-исследование гипофиза признаков объемного образования не обнаружило. УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, малого таза, КТ органов грудной полости, колоноскопия, фиброгастродуоденоскопия патологии не выявили. По данным КТ органов брюшной полости, найдено локальное утолщение медиальной ножки левого надпочечника.

Проведена денситометрия, по данным которой (Т-критерий в L1 – 4,8; в L1–L4 – 3,1) выставлен диагноз «Остеопороз сочетанного генеза (стероидный, постменопаузальный)

с деформацией позвоночника в грудном отделе».

На данном этапе обследования пациентка выписана домой по ее настоянию в связи с семейными обстоятельствами. Причины АКТГ-зависимого гиперкортизолизма выявлено не было. Ей рекомендован прием спиронолактона, левотироксина, витамина Д, препаратов кальция, антигипертензивные препараты, ибандроновая кислота.

Через два месяца у пациентки стали прогрессировать отеки на голенях и стопах, плохо корректировалась артериальная гипертензия, прогрессировали боли в позвоночнике и слабость в конечностях. Пациентка была повторно госпитализирована для проведения дальнейшего диагностического поиска.

При лабораторном обследовании выявлена гипергликемия (13–18

Рисунок 2 U-образная конфигурация гипофиза пациентки Н



Рисунок 3 Слегка гипоинтенсивный очаг в левой половине аденогипофиза пациентки Н.

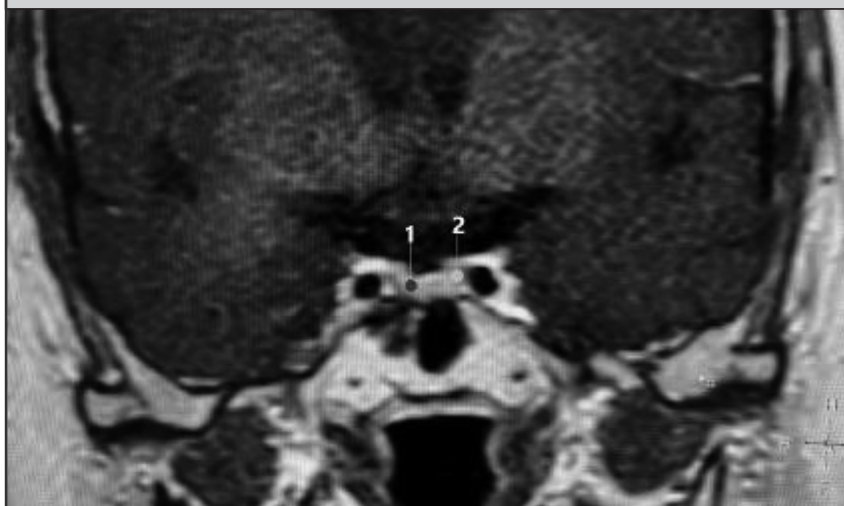


Рисунок 4 Распределение контрастного вещества в выбранных зонах гипофиза пациентки Н. (линия 1) и опухоли (линия 2)

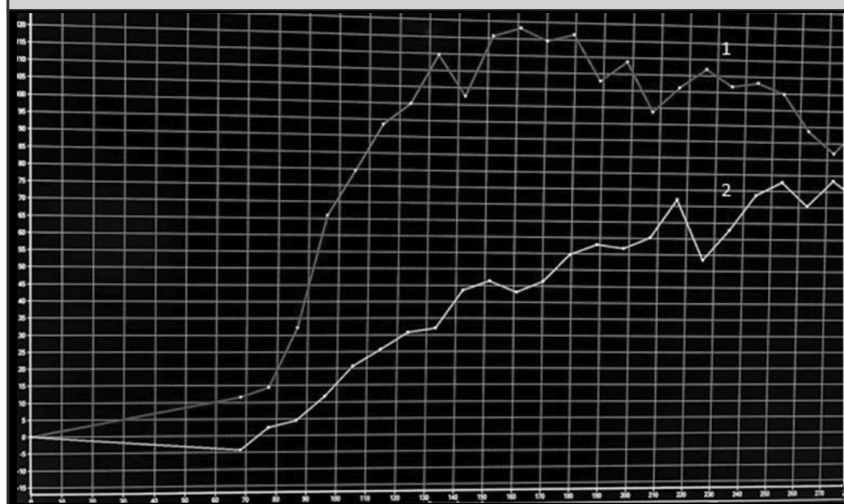


Рисунок 2 Параметры гормонального исследования образцов крови, полученных при катетеризации кавернозных и нижних каменистых синусов

Место забора пробы	Уровень АКТГ, пг/мл	Нормальное значение АКТГ, пг/мл
Левый кавернозный синус	90,96	7,2–63,3
Правый кавернозный синус	35,13	
Левый нижний каменистый синус	62,41	
Правый нижний каменистый синус	18,45	
Правый сигмовидный синус	17,52	
Левый сигмовидный синус	20,52	
Бедренная вена (периферия)	16,53	

ммоль/л), для достижения целевых значений гликемии потребовалось назначение инсулина в суточной дозе 40 ЕД. По данным гормонального обследования, сохранялся центральный гипотироз и гипогонадизм.

Уровень АКТГ стал еще выше – 143 пг/мл (7,2–63,3), кортизолемиа достигла 1670 нмоль/л.

Выполнена повторная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Заключение: U-образная конфигурация гипофиза (рис. 2). Супраселлярная цистерна без особенностей, пролабирует в полость турецкого седла.

Проведена ¹⁸FФДГ ПЭТ/КТ, по итогам которой опухолевых процессов в организме не выявлено.

По результатам проведенного обследования сделано заключение: АКТГ-зависимый гиперкортизолизм неуточненного генеза на фоне визуализированной особенности строения гипофиза (U-образная конфигурация) со снижением тиреоидной и гонадотропной функций. Специфический тип сахарного диабета. Кандидозное поражение мягкого неба и ногтей конечностей. Системный остеопороз сочетанного генеза (стероидного и постменопаузального). Миопатический синдром.

С учетом нарастания клиники гиперкортизолизма была назначена терапия блокатором стероидогенеза кетоконазолом в дозе 800 мг (паллиативная адреналэктомия).

В ходе динамического наблюдения за пациенткой выполнили повторное МРТ-исследование головного мозга и гипофиза с внутривенным контрастированием.

При динамическом контрастировании выявлена зона с умеренно гипоинтенсивным сигналом в ранние

фазы исследования в левой половине аденогипофиза (рис. 3).

Были получены графики распределения контраста (рис. 4), на которых имелось различие по темпам накопления и выведения контраста опухолевой тканью (медленное накопление, без тенденции к выведению на всех динамических фазах исследования) и здоровым неизменным гипофизом (интенсивное быстрое накопление с последующим медленным выведением).

Так «нормальный» аденогипофиз (линия 1) интенсивно накапливал контрастное вещество с первой минуты (со 2-й фазы) исследования и в пределах нескольких минут (с 3–4-й фазы исследования) начинал медленно выводить контраст. Опухолевая ткань (линия 2) медленно набирала контраст, и накопление контрастного вещества продолжалось, в то время как «нормальный» аденогипофиз уже начинал его выведение.

По результатам проведенного исследования представлено заключение: МР-признаки опухоли (микроаденомы) в левых латеральных отделах передней доли гипофиза.

Для подтверждения центральной продукции АКТГ далее был проведен селективный забор крови из кавернозного, сигмовидного и каменистого синусов и на периферии [4].

В результате исследования полученных образцов крови выявлен градиент центр/периферия АКТГ более чем в 5 раз (табл. 2). Выявление градиента центр/периферия позволило установить топик очага гиперпродукции АКТГ – гипофиз.

Пациентке было проведено нейрохирургическое вмешательство – эндоскопическое трансназальное удаление микроаденомы гипофиза

(октябрь 2018 года). Гистологическое заключение: аденома гипофиза.

После проведенного хирургического лечения наступило улучшение: исчезли отеки нижних конечностей с восстановлением уровня белка в сыворотке крови, нормализовался уровень калиемии, исчезла потребность в инсулине (рис. 5).

Исчезла слабость в ногах как проявление миопатического синдрома, но появилась общая слабость, артериальное давление стало меньше – 100/80 мм рт. ст. без анти-

Рисунок 5 Внешний вид пациентки Н. после трансназального удаления микроаденомы гипофиза, октябрь 2018 года**Рисунок 6** Внешний вид пациентки Н. после двусторонней адреналэктомии

гипертензивных препаратов. Лабораторно нормализовались секреция и ритм выделения кортизола – кортизолемиа утром – 155 нмоль/л, вечером – 69 нмоль/л, кортизол в суточной моче – 303 нмоль/24 часа (11–485). Встал вопрос о назначении минимальных доз преднизолонa. Восстановился уровень тропных гормонов (ТТГ, ФСГ, ЛГ). Уровень АКТГ находился в референсном интервале – 48 пг/мл.

Однако спустя 4 месяца после выполненной селективной питуитарной аденомэктомии у пациентки вновь стали прогрессировать проявления гиперкортизолизма: усилилась мышечная слабость, вновь появился отечный синдром, возросли значения гликемии и потребность в инсулине для их коррекции.

В феврале 2019 года пациентка госпитализирована повторно. Клинические данные декомпенсации заболевания были подтверждены высокими значениями кортизолемии как в утренние часы, так и в позднее вечернее время. Повторно выполненная после операции МРТ гипофиза с внутривенным усилением исключила наличие в гипофизе патологических новообразований.

Учитывая сохраняющуюся клинику и лабораторные признаки гиперкортизолизма после нейрохирургического лечения по поводу болезни Кушинга, было оправдано проведение паллиативной адреналэктомии.

Пациентке выполнена правосторонняя адреналэктомия. В послеоперационном периоде уровень кортизолемии оставался высоким – 1200 нмоль/л. Клиническое улучшение было незначительным и длилось недолго.

В апреле 2019 года пациентка была в очередной раз госпитализирована в эндокринологическое отделение с нарастающими клиническими и лабораторными признаками гиперкортизолизма. Встал вопрос о дальнейшей тактике лечения. Принимая во внимание сохраняющуюся клинику и лабораторные признаки гиперкортизолизма после нейрохирургического лечения по поводу болезни Кушинга и односторонней адреналэктомии, консилиумом было рекомендовано удаление второго надпочечника по жизненным показаниям.

В настоящее время пациентка активно наблюдается врачами-эн-

докринологами по месту жительства (рис. 6).

Пациентка с момента выполнения двусторонней адреналэктомии по настоящее время чувствует себя удовлетворительно. В качестве заместительной терапии принимает гидрокортизон 20 мг утром и 10 мг днем в сочетании с флудрокортизоном (0,05 мг утром). Уровень АКТГ снизился и составляет 54 пг/мл. По данным МРТ гипофиза с внутривенным усилением, определяется остаточная ткань гипофиза, в динамике без увеличения ее объема. Уровень гликемии удерживается в нормальных пределах на фоне диетотерапии. Принимает минимальную дозу антигипертензивных лекарственных средств. Продолжает терапию витамином D, препаратами кальция и золендроновой кислоты.

Обсуждение

У пациентки Н. по результатам проведенных лабораторных обследований было выявлен АКТГ-зависимый вариант гиперкортизолизма.

Глюкокортикоидные гормоны участвуют во всех видах обмена, а их избыток имеет многочисленные клинические проявления [35]. При избытке глюкокортикоидов наблюдается типичное перераспределение жировой клетчатки по абдоминальному типу, формирование лунообразного лица и «бычьего горба» [2]. Кроме того, глюкокортикоиды способны приводить к повышению массы тела за счет усиления аппетита и снижения чувства сытости. Следует отметить, что у пациентов с гиперкортизолизмом, как правило, не бывает морбидного ожирения в связи с преобладанием катаболического действия глюкокортикоидов. Относительно белкового обмена кортизол также является катаболическим гормоном. Наглядной демонстрацией катаболического действия кортизола при гиперкортизолизме 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. В высоких концентрациях кортизол обладает минералокортикоидным эффектом: увеличивает реабсорбцию натрия и выведение калия, что в совокупности с изменением чувствительности адренорецепторов способствует артериальной гипертензии [41]. Развивающаяся

у пациентов гипокалиемиа усугубляет мышечную слабость и может приводить к развитию аритмий [1].

Таким образом, в нашем клиническом случае основным действием избытка кортизола оказалось катаболическое влияние на белковый обмен с развитием выраженной гипопроотеинемии, приведшей к гипопроотеинемическим отекам и сердечной астме, а также чрезмерное минералокортикоидное действие из-за высокого сывороточного содержания кортизола в виде тяжелой гипокалиемии.

Исследование тропных гормонов гипофиза (см. табл. 1) у пациентки Н. выявило вторичный гипогонадизм и центральный гипотиреоз. Изменение тропных гормонов при гиперкортизолизме отмечают многие исследователи. Так, например, в исследовании, проведенном С.А. Stratakis и соавт. [38], у детей с болезнью Кушинга имеет место снижение уровня как тироксина, так и ТТГ, которые восстановились после успешной аденомэктомии. При этом отмечается, что сниженный уровень соматотропного гормона восстанавливается не всегда. Вторичный гипогонадизм у взрослых рассматривают как следствие блокирующего действия кортизола на секрецию гонадотропинов. В нашем случае выявлено снижение уровней ФСГ и ЛГ у менопаузальной пациентки с последующим восстановлением их постменопаузальных величин после ликвидации гиперкортизолизма [34, 42].

Пациентке Н. был поставлен диагноз «Остеопороз сочетанного генеза (стероидный, постменопаузальный) с деформацией позвоночника в грудном отделе». Преимущественная потеря минеральной плотности костной ткани за счет губчатого компонента характерна для глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [11]. Переломы позвонков встречаются у 30–50% пациентов, что в значительной степени коррелирует с тяжестью гиперкортизолизма [25]. Двойная рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника чаще всего обнаруживает низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ), но переломы могут возникать даже у лиц с МПКТ в пределах нормы или с остеопенией [37]. Для лечения остеопороза применяются традиционные средства,

такие как бисфосфонаты, а также терапия витамином Д и карбонатом кальция. Сообщается о положительном эффекте биологической терапии терипаратидом при лечении остеопороза, обусловленного гиперкортизолизмом. В нашем случае с учетом быстрого прогрессирования остеопороза и нарастания кифолосколиотической деформации позвоночника в схему терапии был введен препарат терипаратида Форстео. Это позволило в короткие сроки стабилизировать процесс, снизив выраженность болевого синдрома [10].

Таким образом, по результатам проведенного обследования у пациентки Н. имели место выраженные проявления гиперкортизолизма. Яркая атипичная картина гиперкортизолизма с быстрым темпом прогрессирования тяжелой гипокалиемии и гипопроотеинемии с отеком синдромом вплоть до развития острой сердечной недостаточности и клиникой сердечной астмы при отсутствии визуализации патологического очага в гипофизе не оставляли сомнения в наличии АКТГ-эктопированного гиперкортизолизма [39]. Данный диагноз был подтвержден в Московском эндокринологическом научном центре нейроэндокринологом, за консультацией к которому пациентка обратилась по собственной инициативе и по настоянию родственников. На основании проведенных исследований пациентке был выставлен диагноз «АКТГ-эктопированный синдром» и рекомендована паллиативная двусторонняя адреналэктомия.

Обсуждаемый клинический случай подтверждает важность тщательного соблюдения алгоритма диагностики для установления правильного диагноза, максимально быстрого и правильного назначения лечения и минимизации риска возникновения серьезных осложнений. В этой связи следует указать, что алгоритм диагностики и лечения болезни Кушинга, как наиболее трудного варианта эндогенного гиперкортизолизма, был усовершенствован и детально изложен в консенсусном документе [19].

При лабораторном подтверждении эндогенного гиперкортизолизма и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл (или не ниже референсного интервала) рекомендуется выполнение МРТ гипофиза с контрастированием на аппарате с мощностью

1,0–3,0 Тесла [6]. Отметим, что нашей пациентке МРТ гипофиза с контрастированием было выполнено дважды.

МРТ с контрастированием является методом выбора для выявления АКТГ-секретирующих аденом гипофиза [13]. Однако ввиду того, что большинство поражений очень маленькие, при использовании стандартной МРТ 1,5 Тесла четко визуализируются только приблизительно 50% микроаденом (консенсус). С другой стороны, выявление микроаденомы, особенно менее 5–6 мм в диаметре, не всегда означает, что найдена причина заболевания. Согласно популяционным исследованиям, инциденталомы гипофиза такого размера выявляются у 10–20% здоровых людей [22]. По данным систематического анализа, частота инциденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ-исследованиях) [18].

Пациентке Н. был проведен селективный забор из нижних каменных синусов. Двусторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменных синусов с оценкой градиентов АКТГ между синусами и периферической кровью является наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза болезни Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома [4, 19].

Согласно современным рекомендациям Консенсуса по диагностике и лечению болезни Кушинга [19], данный вид исследования необходимо проводить всем пациентам без исключения с установленным АКТГ-зависимым гиперкортизолизмом без визуализации аденомы или с аденомой гипофиза менее 6 мм с учетом распространенности инциденталом гипофиза в популяции и приведенных выше данных об отсутствии возможностей визуализирующих методик в ряде случаев обнаруживать опухоль гипофиза. Следует отметить, что в Рекомендациях 2008 года акцент в диагностике был сфокусирован на лабораторных методах [29]. В Рекомендациях 2015 года обнаружение образования в гипофизе размером более 6 мм в сочетании с клиническими признаками гиперкортизолизма безоговорочно свидетельствовало в пользу болезни Кушинга [30]. В отличие от Рекомендаций 2008 и 2015 годов в Консенсусе по диагностике и лечению болезни Кушинга 2021 года большое внимание уделено вопросам инструментальной

диагностики гиперкортизолизма [19]. В современных Рекомендациях размер очагового образования гипофиза диаметром 10 мм и более на фоне клиники гиперкортизолизма является показанием для селективной аденомэктомии. В этом случае катетеризация нижних каменных синусов не требуется (консенсус). В отношении диаметра гипофизарного образования 6–9 мм эксперты не пришли к окончательному мнению, требуются дальнейшие исследования [19]. В нашем случае вывод о наличии микроаденомы был сделан на основании графической разницы в накоплении контрастного вещества различных участков аденогипофиза и требовал подтверждения путем селективного забора крови из нижних кавернозных синусов.

Размер опухоли не обязательно коррелирует со степенью гиперкортизолизма при болезни Кушинга. Фактически у пациентов с более крупными аденомами гиперкортизолизм может проявляться в меньшей степени [24].

В качестве лабораторных тестов дифференциальной диагностики болезни Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома Кушинга предлагается использование тестов с кортикотропин-рилизинг-гормоном или десмопрессинном. И в том, и в другом случае повышение уровня АКТГ будет более выраженным при болезни Иценко – Кушинга. Менее достоверным является высокодозовый (8 мг) двухдневный тест с дексаметазоном [19].

Однако ни один лабораторный тест или комбинация тестов не могут абсолютно дифференцировать гипофизарные и эктопические опухоли, секретирующие АКТГ [19]. Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга всегда сложна, дорогостояща и комплексна. Ни один тест, взятый отдельно, не может служить ни подтверждением, ни отрицанием диагноза.

Одновременно с лабораторной диагностикой и визуализацией гипофиза требуется проведение онкопоиска, особенно в случае отсутствия образования в гипофизе или если его размер менее 6–9 мм в диаметре [19]. Безусловно, наиболее подходящим методом топической диагностики гормонально активного образования является ПЭТ/КТ всего тела с радиоактивной меткой ⁶⁸Ga-DOTATATE, который представляет собой моди-

фицированную молекулу тирозин-3-октреотида, ковалентно связанную с 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой (DOTA) в сочетании с радиоактивным изотопом Ga. Радиофармпрепарат с периодом полураспада около 1 часа связывается с рецепторами соматостатина с аффинностью, аналогичной октреотиду, и может использоваться в качестве индикатора при ПЭТ-визуализации эктопических нейроэндокринных опухолей, секретирующих АКТГ. ⁶⁸Ga-DOTATATE обнаруживает около 65% этих опухолей [23, 40]. К сожалению, возможности использования этой метки ограничены. Поэтому в арсенал онкопоиска в нашем случае были включены доступные эндоскопические, ультразвуковые, рентгенологические и МРТ-методы диагностики.

Всем пациентам с установленным диагнозом питуитарной болезни Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение – удаление новообразования гипофиза трансназальным доступом с использованием видеоэндоскопических технологий в высокоспециализированном центре [6, 19]. Хирургическое лечение болезни Кушинга – трансназальная аденомэктомия – позволяет достичь ремиссии в 65–85% случаев [12, 16]. Успех лечения во многом зависит от того, визуализируется ли аденома и имеет ли она инвазивный рост с распространением на кавернозные синусы и другие структуры. Пациенты с не визуализируемой кортикотропиномой по сравнению с лицами, у которых при дооперационной МРТ была выявлена микрокортикотропинома, характеризуются статистически значимо худшими показателями ранней послеоперационной ремиссии (72% против 87% соответственно) и большей частотой интраоперационного обнаружения инвазивного роста (52% против 39% соответственно) [5]. Пациентке Н. В октябре 2018 года проведено нейрохирургическое вмешательство – эндоскопическое трансназальное удаление микроаденомы гипофиза. В ближайшее время после операции была достигнута клиническая и лабораторная ремиссия гиперкортизолизма. Однако уже через 4 месяца после трансназального удаления микроаденомы начался рецидив заболевания со стремительным нарастанием симптомов.

Повторное нейрохирургическое

вмешательство возможно в случае неэффективности первой операции или при рецидиве заболевания. В ряде случаев уровень кортизолемии снижается постепенно вследствие возникшей автономии надпочечников, поэтому повторная операция рекомендуется не ранее чем через 3–6 месяцев [19]. В случае с пациенткой Н. регресс клинических и лабораторных проявлений наблюдался в течение очень короткого промежутка времени. По различным данным, эффективность повторной трансназальной аденомэктомии варьирует в пределах 37–73% [3, 17, 33]. Медикаментозная терапия проводилась не в полной мере. В нашем наблюдении дозу блокатора стероидогенеза кетоканазола оттитровать не удалось из-за токсического влияния этого препарата на печень – отмечалось пятикратное увеличение уровней трансаминаз у пациентки Н.

По данным литературы, незначительное увеличение уровня этих ферментов может отмечаться в начале титрации дозы [15]. Вместе с тем их значительный подъем может сигнализировать о вероятности тяжелого поражения печени.

В последние годы в схему лечения гиперкортизолизма стали активно вводить блокатор глюкокортикоидных рецепторов, производное прогестерона мифепристон [20]. В приводимом клиническом случае такая комбинация препаратов не использовалась.

Лучевая терапия на область гипофиза может рассматриваться как один из вариантов терапии. Однако эффект такого рода терапии наступает спустя несколько месяцев (до 1–3 лет) после проведенных сеансов. В нашем случае бурное развитие клинических проявлений требовало проведения экстренных вмешательств для минимизации влияния избытка кортизола на организм [8]. При неэффективности всех методов лечения, невозможности их проведения и для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортизолизма рекомендуется проведение эндоскопической двусторонней аденомэктомии [19, 27, 36].

Пациентке Н. выполнена двусторонняя аденомэктомия. В послеоперационном периоде уровень кортизола оставался высоким – 1200 нмоль/л. Клиническое улучшение было незначительным и длилось недолго. В апреле 2019 года пациентка в очередной раз госпитализирована

в эндокринологическое отделение с нарастающими клиническими и лабораторными признаками гиперкортизолизма. Встал вопрос о дальнейшей тактике лечения.

Учитывая сохраняющуюся клинику и лабораторные признаки гиперкортизолизма после нейрохирургического лечения по поводу болезни Кушинга и односторонней аденомэктомии, консилиумом было рекомендовано удаление второго надпочечника по жизненным показаниям. В этой связи следует отметить, что у пациентов с болезнью Кушинга с прогрессирующим тяжелым гиперкортизолизмом двусторонняя эндоскопическая аденомэктомия рассматривается как крайняя мера, чтобы приостановить разрушающее действие избытка кортикостероидов на организм.

J. Carney и W. Young [14] проанализировали результаты выполнения двусторонней аденомэктомии у 48 пациентов по поводу гиперкортизолизма. У 35% пациентов авторы отмечали рецидив после начального улучшения после субтотальной или односторонней аденомэктомии. Однако впоследствии им потребовалось удаление второго надпочечника. Это позволило авторам сделать вывод о том, что аденомэктомия должна быть двусторонней. О безопасности с технической точки зрения эндоскопической одномоментной двусторонней аденомэктомии сообщалось в исследовании [26].

Исходом двусторонней аденомэктомии является надпочечниковая недостаточность, которая успешно корректируется введением глюко- и минералокортикоидов с заместительной целью [21].

Летальность после двусторонней аденомэктомии по поводу гиперкортизолизма различной этиологии была детально проанализирована на 33 случаях в исследовании L. Nagendra и соавт. [28]. Согласно полученным авторами данным, летальность в первые 30 дней после операции отмечена у 5 больных (15,15%); трое пациентов умерли от инфекционных осложнений в виде септицемии вследствие либо пиелонефрита, либо пневмонии; один пациент умер от ТЭЛА, еще один – от кишечного кровотечения. При этом не было отмечено ни единого случая летальности, обусловленной хирургическим вмешательством. В качестве предикторов смертности авторы указы-

ваю на более высокие уровни кортизолеми при госпитализации у пациентов в возрасте старше 40 лет [28].

Еще одним осложнением двусторонней адреналэктомии, которое может проявиться в отсроченном периоде, является синдром Нельсона. Он обусловлен прогрессивным ростом аденомы гипофиза после двусторонней адреналэктомии за счет исчезновения ингибирующего действия кортизола на кортикотрофы и проявляется триадой Нельсона: повышением уровня АКТГ, гиперпигментацией и увеличением в объеме аденомы гипофиза [1]. В нашем случае вероятность развития синдрома Нельсона достаточно велика в связи с тем, что в послеоперационном периоде у пациентки сохранялся высокий уровень АКТГ – 170 пг/мл.

В систематическом обзоре и метаанализе было показано, что у каждого четвертого пациента с болезнью Кушинга, которому проведена двусторонняя адреналэктомия, развивается синдром Нельсона [32]. Выявлена положительная корреляция между процентом больных с повышенным уровнем АКТГ и частотой развития этого осложнения. Риск развития синдрома Нельсона может сохраняться до четырех десятилетий после двусторонней адреналэктомии. Пожизненное наблюдение необходимо для его раннего выявления и адекватного лечения [32].

После двусторонней адреналэктомии АКТГ плазмы и визуализация гипофиза используются для мониторинга с интервалами, определяемыми клиническим сценарием, обычно начиная с 6 месяцев после операции. Если есть клиническое подозрение на прогрессирование кортикотропной опухоли, может потребоваться более частая оценка [19]. В случае, представляемом в статье, интервал наблюдения составляет 6 месяцев. Клинических, лабораторных и инструментальных признаков активации резидуальной ткани гипофиза не выявлено.

Заключение

Таким образом, описываемый клинический случай демонстрирует сложность диагностических алгоритмов и дифференциальной диагностики гиперкортизолизма, подчеркивает роль клинического мышления и командного, мультидисциплинарного, подхода, необходимость осмысления каждого

клинического признака и получаемых объективных данных. Рассматриваемый случай подтверждает важность имплементации в клиническую практику современных отечественных и международных рекомендаций, основанных на мировом опыте ведения пациентов с гиперкортизолизмом, а также необходимость строгого соблюдения диагностических алгоритмов для максимально быстрого и правильного назначения лечения и минимизация риска возникновения серьезных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезнь Иценко-Кушинга / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2012. – 342 с.
2. Волкова А.Р., Семикова Г.В., Черная М.Е. [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2020. – Т.27, №3. – С.97–105. doi: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-97-105.
3. Григорьев А.Ю., Азиян В.Н., Иващенко О.В. [и др.] // Нейрохирургия. – 2014. – №2. – С.49–53. doi:10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53.
4. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т.55, №6. – С.35–40. doi: 10.14341/probl200955635-40.
5. Иващенко О.В., Григорьев А.Ю., Азиян В.Н. [и др.] // Нейрохирургия. – 2020. – Т.22, №1. – С.39–48. doi:10.17650/1683-3295-2020-22-1-39-48.
6. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т.61, №2. – С.55–77. doi: 10.14341/probl201561255-77.
7. Assié G., Bahurel H., Coste J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92, N1. – P.172–179. doi:10.1210/jc.2006-1328.
8. Bertagna X., Guignat L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol.98, N4. – P.1307–1318. doi:10.1210/jc.2012-3200.
9. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol.93, N7. – P.2454–2462. doi:10.1210/jc.2007-2734.
10. Blick S.K., Dhillon S., Keam S.J. // BioDrugs. – 2009. – Vol.23, N3. – P.197–199. doi:10.2165/00063030-200923030-00006.
11. Braun L.T., Fazal J., Zopp S., et al. // J. Bone Miner. Res. – 2020. – Vol.35, N9. – P.711–717. doi:10.1002/jbmr.4033.
12. Broersen L.H.A., Biermasz N.R., van Furth W.R., et al. // Pituitary. – 2018. – Vol.21, N5. – P.524–534. doi:10.1007/s11102-018-0893-3.
13. Buchfelder M., Nistor R., Fahlbusch R., Huk W.J. // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1993. – Vol.14, N5. – P.1183–1190.
14. Carney J., Young W. // Endocrinologist. – 1992. – N2. – P.6–21.
15. Castinetti F., Guignat L., Giraud P., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.99, N5. – P.1623–1630. doi:10.1210/jc.2013-3628.
16. Chandler W.F., Barkan A.L., Hollon T., et al. // Neurosurgery. – 2016. – Vol.78, N2. – P.216–223. doi:10.1227/NEU.0000000000001011.
17. Chee G.H., Mathias D.B., James R.A., Kendall-Taylor P. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2001. – Vol.54, N5. – P.617–626. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01261.
18. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., et al. // Cancer. – 2004. – Vol.101, N3. – P.613–619. doi:10.1002/cncr.20412.
19. Fleseriu M., Auchus R., Bancos I., et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2021. – Vol.9, N12. – P.847–875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
20. Fleseriu M., Findling J.W., Koch C.A., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.99, N10. – P.3718–3727. doi:10.1210/jc.2014-1843.
21. Fountas A., Lim E.S., Drake W.M., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol.105, N5. – P.200. doi:10.1210/clinem/dg2200.
22. Hall W.A., Luciano M.G., Doppman J.L., et al. // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol.120, N10. – P.817–820. doi:10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
23. Hofman M.S., Lau W.F., Hicks R.J. // Radiographics. – 2015. – Vol.35, N2. – P.500–516. doi:10.1148/rg.352140164.
24. Mathioudakis N., Pendleton C., Quinones-Hinojosa A., et al. // Pituitary. – 2012. – Vol.15, N4. – P.526–532. doi:10.1007/s11102-011-0362-8.
25. Mazziotti G., Frara S., Giustina A. // Endocr Rev. – 2018. – Vol.39, N4. – P.440–488. doi:10.1210/er.2018-00005.
26. Mikhail A.A., Tolhurst S.R., Orvieto M.A., et al. // Urology. – 2006. – Vol.67, N4. – P.693–696. doi:10.1016/j.urology.2005.10.037.
27. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R., et al. // Surgery. – 2013. – Vol.154, N6. – P.1174–1184. doi:10.1016/j.surg.2013.06.017.
28. Nagendra L., Bhavani N., Pavithran P.V., et al. // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol.23, N2. – P.193–197. doi:10.4103/ijem.IJEM_654_18.
29. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol.93, N5. – P.1526–1540. doi:10.1210/jc.2008-0125.
30. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol.100, N8. – P.2807–2831. doi:10.1210/jc.2015-1818.
31. Papakokkinou E., Piasecka M., Carlsen H.K., et al. // Pituitary. – 2021. – Vol.24, N5. – P.797–809. doi:10.1007/s11102-021-01158-z.
32. Patil C.G., Veeravagu A., Prevedello D.M., et al. // Neurosurgery. – 2008. – Vol.63, N2. – P.266–271. doi:10.1227/01.NEU.0000313117.35824.9F
33. Pivonello R., De Martino M.C., Auriemma R.S., et al. // J. Endocrinol. Invest. – 2014. – Vol.37, N2. – P.99–112. doi:10.1007/s40618-013-0019-8.
34. Rask E., Walker B.R., Söderberg S., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87, N7. – P.3330–3336. doi:10.1210/jcem.87.7.8661.
35. Ritzel K., Beuschlein F., Mickisch A., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol.98, N10. – P.3939–3948. doi:10.1210/jc.2013-1470.
36. Scillitani A., Mazziotti G., Di Somma C., et al. // Osteoporos. Int. – 2014. – Vol.25, N2. – P.441–446. doi:10.1007/s00198-013-2588-y.
37. Stratakis C.A., Mastorakos G., Magiakou M.A., et al. // J. Pediatr. – 1997. – Vol.131, N6. – P.905–909. doi:10.1016/s0022-3476(97)70041-6.
38. Torpy D.J., Mullen N., Ilias I., et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol.970. – P.134–144. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04419.x.
39. Varlamov E., Hinojosa-Amaya J.M., Stack M., et al. // Pituitary. – 2019. – Vol.22, N5. – P.445–455. doi:10.1007/s11102-019-00972-w.
40. Volz A.C., Huber B., Schwandt A.M., et al. // Differentiation. – 2017. – Vol.2017, N95. – P.21–30. doi:10.1016/j.diff.2017.01.002.
41. Whirledge S., Cidowski J.A. // Minerva Endocrinol. – 2010. – Vol.35, N2. – P.109–125.

Поступила 08.12.2022 г.