

УДК 616.248-036.001.33.

МАРЦИНИК Е.Н., ЧУРСИНОВА Т.В., ПАСТАРУС Л.Н.¹

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепропетровск, Украина

¹КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 9 ДООС, г. Днепропетровск, Украина

СПОНТАННАЯ РЕМИССИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ КАК ДЕБЮТ АТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО — КУШИНГА

Резюме. Представлен случай поздней диагностики болезни Иценко — Кушинга у пациентки вследствие неполной и атипичной клинической картины гиперкортицизма. В повседневной практике нужна настороженность специалистов в отношении своевременной диагностики болезни Иценко — Кушинга у лиц с синдромной патологией (диспластическое ожирение, гипертоническая болезнь, нарушение углеводного обмена). Доказано, что нераспознанный гиперкортицизм значительно увеличивает кардиоваскулярные риски. Своевременная и правильная диагностика заболевания, до развития тяжелых осложнений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: болезнь Иценко — Кушинга, бронхиальная астма.

Как известно, болезнь Иценко — Кушинга (БИК) является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, в основе которого лежит нарушение баланса гипоталамо-гипофизарной регуляции кортиколиберина и кортикотропина с формированием гиперплазии кортикотрофов или аденомы гипофиза, приводящее к повышенной секреции и нарушению суточной динамики выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ), увеличению продукции кортизола корой надпочечников, клинически проявляющемуся синдромом гиперкортицизма [1, 4, 8]. Как правило, данная патология чаще встречается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет. В последние годы в клинической практике отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты случаев первичной диагностики БИК: 1–2 новых случая на 100 000 населения в год [2, 3]. Возможно, это может быть связано с интенсивным воздействием факторов окружающей среды, в том числе электромагнитного излучения бытовой техники и средств связи, на регуляторные процессы в головном мозге. Классическая БИК является многосимптомным заболеванием, которое сопровождается диспластическим ожирением, поражением кожных покровов, патологией сердечно-сосудистой, репродуктивной и костно-мышечной систем. Нераспознанная БИК приводит к смерти пациента в течение 8–10 лет от сердечно-сосудистой, костно-мышечной патологии, а также от состояний, связанных с угнетением иммунитета. Многообразие и атипизм клинических

симптомов БИК приводят к трудностям постановки первичного диагноза.

Вниманию практикующих врачей представляется клиническое наблюдение пациентки с атипично протекающей БИК.

В клинику кафедры факультетской терапии и эндокринологии обратилась пациентка В., 46 лет, с жалобами на изменение внешности, заключавшиеся в увеличении массы тела с преимущественным отложением жира в области лица, шеи и верхнего плечевого пояса, общую и мышечную слабость, агрессивность, эмоциональную лабильность, повышение артериального давления до 150/90 мм рт.ст., нарушения овариально-менструального цикла. В беседе с пациенткой удалось выяснить, что она считает себя больной с 2009 года, когда отметила повышение массы тела с преимущественным отложением жировых масс в области шеи, в надключичных областях и немного на животе. В течение последующих двух лет вес пациентки увеличился на 25 кг. С 2011 года больная отмечала повышение АД до 150/90 мм рт.ст., появилось агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Пациентка неодно-

Адрес для переписки с авторами:

Марциник Е.Н.

E-mail: martsynik@ua.fm

© Марциник Е.Н., Чурсинова Т.В., Пастарус Л.Н., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

кратно обращалась за помощью к специалистам различного профиля: наблюдалась терапевтом с диагнозом «гипертоническая болезнь», по поводу которой принимала ингибиторы АПФ, была осмотрена невропатологом, офтальмологом, гинекологом в связи с нарушениями менструального цикла и даже ревматологом с подозрением на системное заболевание соединительной ткани (требовалась интерпретация плеторического синдрома и инфильтративных изменений кожи и мышц). Специалисты-консультанты расценивали состояние пациентки как характерное для климактерического периода изменение внешности, ожирение и сопутствующую гипертоническую болезнь, однако гиперкортицизм не был заподозрен.

Среди прочих данных анамнеза обратил на себя внимание факт бронхиальной астмы, которой пациентка страдала в течение восьми лет и по поводу которой получала базисную противовоспалительную терапию небольшими дозами глюкокортикоидов и бронхолитиками, однако за последние 2 года постепенно приступы удушья прекратились, потребность в базисной терапии снизилась до полной отмены, потребность в β -агонистах короткого действия исчезла.

Состояние пациентки ухудшилось с января 2012 года, когда появились одышка и сердцебиения при обычной физической нагрузке, отеки нижних конечностей. Больная консультирована доцентом курса эндокринологии кафедры факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской медицинской академии, заподозрен атипичный вариант гиперкортицизма.

При объективном обследовании отмечалась агрессивность поведения. Состояние больной средней тяжести. Телосложение гиперстеническое. Рост — 168 см, вес — 87 кг, ИМТ — 30,9 кг/м². Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена диспластично — преимущественно в области лица, шеи, надключичных областях, VII шейного позвонка, живота. Атрофия мышц конечностей, скошенность ягодич выражены в умеренной степени. Кожные покровы несколько гиперпигментированные, сухие, однако характерных трофических расстройств в виде выраженной истонченности и «мраморности» кожи, усиления сосудистого рисунка, множественных подкожных кровоизлияний выявлено не было. Атипизм клинической картине придавало полное отсутствие какого-либо намека на полосы растяжения (стрии). Ни единой ярко-багровой или хотя бы розовой стрии на теле пациентки обнаружено не было. При аускультации сердца тоны приглушенные, ритм правильный, ЧСС 96 уд/мин, АД — 150/90 мм рт.ст., отмечалась легкая отечность голеней, стоп. При обследовании органов дыхания каких-либо признаков бронхиальной обструкции выявлено не было. Со стороны органов мочеиспускания, желудочно-кишечного тракта клинически значимой патологии выявлено не было.

Таким образом, клиническая симптоматика гиперкортицизма у пациентки была неклассической:

отсутствовали патогномоничные изменения кожи в виде полос растяжения и кожных геморагий с атрофией кожи и подкожной клетчатки. Диспластика ожирения и «матронизм» были выражены в умеренной степени.

Данные лабораторного и инструментального обследования (3–10 сентября 2012 г.). Клинический анализ крови: гемоглобин — 145 г/л, эритроциты — $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,6 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 8 мм/час, нарушений лейкоцитарной формулы не выявлено (характерный эритроцитоз). Биохимический анализ крови: АЛТ — 28 Ед/л, АСТ — 17 Ед/л, билирубин общий — 12 мкмоль/л, креатинин — 62 мкмоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, холестерин — 8,53 ммоль/л, ЛПНП — 5,2 ммоль/л, ЛПОНП — 0,55 ммоль/л, ЛПВП — 2,16 ммоль/л, ТГ — 2,2 ммоль/л (характерная для гиперкортицизма гиперлипидемия, гипертриглицеридемия). Гликемия — 5,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,2 %. Общий анализ мочи без патологии. На ЭКГ — ритм сердца синусовый, правильный, тахикардия 94 уд/мин. Электрическая ось сердца полу-горизонтальная. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Синдром ранней реполяризации миокарда желудочков.

Лабораторно гиперкортицизм подтвердился высоким уровнем сывороточного кортизола — 1070 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л), увеличением экскреции кортизола с мочой до 740,7 мкг/сутки (норма — до 213,7). Для уточнения генеза гиперкортицизма был назначен классический тест с дексаметазоном, включающий в себя:

— до начала теста определение суточной экскреции кортизола с мочой;

— первый день: в 8:00 забор крови для определения исходного кортизола и АКТГ в плазме крови, после чего начат прием дексаметазона внутрь по 0,5 мг каждые 6 часов (2 мг в сутки);

— второй день: продолжен прием дексаметазона внутрь по 0,5 мг каждые 6 часов (2 мг в сутки), а также начат сбор мочи для исследования суточной экскреции кортизола;

— третий день: в 8:00 повторный забор крови для определения кортизола и АКТГ плазмы, сдача в лабораторию образца собранной за предыдущие сутки мочи для исследования суточной экскреции кортизола.

Результаты дексаметазонового теста:

— исходный кортизол плазмы — 1400 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л), АКТГ — 132 пг/мл (норма 9–52 пг/мл), экскреция кортизола с мочой — 712,5 мкг/сутки (норма 28,5–213,7 мкг/сутки). Все три показателя повышены более чем в 2 раза;

— после нагрузки дексаметазоном кортизол плазмы снизился до 940 нмоль/л, АКТГ — до 71,5 пг/мл, экскреция кортизола с мочой — 720,6 мкг/сутки.

Результаты теста свидетельствовали в пользу гиперкортицизма центрального генеза, поскольку в ходе исследования отмечалось отчетливое сниже-

ние кортизола плазмы более чем на 50 % и АКТГ практически в 2 раза по сравнению с исходными показателями, хотя уровни экскреции кортизола за сутки существенных изменений не претерпели.

При проведении МРТ головного мозга выявлено: гипофиз увеличен, неоднородной структуры, размером $14 \times 11 \times 20$ мм, ножка гипофиза компремирована, отодвинута вправо. Заключение: эндолатероселлярная аденома гипофиза?

Проведено УЗИ органов брюшной полости: очаговых образований брюшной полости и надпочечников не выявлено. При КТ брюшной полости и органов грудной клетки признаков объемного процесса не обнаружено.

На основании клинической картины заболевания, данных лабораторных исследований, в том числе дексаметазонового теста, результатов МРТ головного мозга, установлен клинический диагноз: болезнь Иценко — Кушинга, эндосупралатероселлярная аденома гипофиза — кортикотропинома. Симптоматическая артериальная гипертензия II стадии, I-я степень, ГЛЖ, СН IIА, NYHA II. Нейроэндокринное ожирение I ст. Вторичная дислипидемия.

Для дальнейшего оперативного лечения больная обратилась в НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН (Москва), где был подтвержден диагноз БИК и рекомендовано оперативное лечение. Перед оперативным лечением больная консультирована нейроофтальмологом (патологии не выявлено) и отоневрологом (выявлен левосторонний гайморит и этмоидит), что потребовало антибактериальной и противовоспалительной терапии для предотвращения послеоперационных осложнений.

22.11.2012 больной проведена операция: эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндосупралатеро(L)селлярной аденомы гипофиза.

В послеоперационном периоде наблюдались клинические признаки транзитного послеоперационного гипопитуитаризма с преобладанием вторичной надпочечниковой недостаточности, появились резкая слабость, артериальная гипотензия — 80/60 мм рт.ст., в связи с чем пациентке дважды вводился солу-кортеф 75 мг внутривенно струйно и назначена заместительная терапия глюкокортикоидами — гидрокортизон (кортеф) 10 мг после завтрака, 5 мг после обеда с постепенным снижением дозировки под контролем эндокринолога.

После оперативного лечения больная повторно осмотрена нейроофтальмологом, заключение: острота зрения OD = 0,5, OS = 0,5, зрительные функции после оперативного вмешательства без отрицательной динамики. Заключение отоневролога: признаков назальной ликвореи нет.

В связи с развившейся вторичной послеоперационной надпочечниковой недостаточностью для дальнейшего обследования и коррекции терапии 28.11.2012 пациентка была переведена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» РАМН, отде-



Рисунок 1. Пациентка В. перед проведением оперативного вмешательства

ление нейроэндокринологии и остеопатии. Диагноз при поступлении: болезнь Иценко — Кушинга, ремиссия заболевания в исходе трансфеноидальной аденомэктомии (22.11.2012) по поводу эндолатероселлярной кортикотропиномы.

Объективно: состояние больной улучшилось и оценивалось как удовлетворительное. Наметилась тенденция к снижению массы тела (вес стал 81 кг, ИМТ — 28,7 кг/м²). Сохранялось диспластическое распределение подкожной жировой клетчатки с преимущественным скоплением в области лица, шеи, в надключичных областях, VII шейного позвонка. АД стабилизировалось на уровне 120/70 мм рт.ст. с эпизодами снижения до 100/60 мм рт.ст. Периферические отеки исчезли. При обследовании органов дыхания, мочевого выделения, желудочно-кишечного тракта клинически значимой патологии не выявлено.

Данные обследования

Общий анализ крови, анализ мочи без патологии, в биохимическом анализе крови сохранялась дислипидемия. Анализ мочи по Зимницкому (30.11.2012): суточный диурез 1600 мл, дневной — 1130 мл, ночной — 470 мл, плотность мочи 1018–1014–1017–1021–1018–1022–1017–1021 (не отмечено формирования послеоперационного несахарного диабета как компонента транзитного гипопитуитарного синдрома).

Проведены гормональные исследования (29.11.2012) для уточнения выраженности послеоперационного гипопитуитаризма.

Ритм АКТГ: утро — 20,9 пг/мл (норма 7,0–66,0 пг/мл); вечер — 17,5 пг/мл (0,0–30,0 пг/мл).

Ритм кортизола: утро — 191,6 нмоль/л (норма 123,0–626,0 нмоль/л); вечер — 214,4 нмоль/л (норма 46,0–270,0 нмоль/л).

ТТГ — 1,097 мМЕ/л; свТ₄ — 9,7 пмоль/л.

ФСГ — 2,3 Ед/л (норма 5–20 Ед/л).

ЛГ — 0,4 Ед/л (норма 5–25 Ед/л).

После проведенного оперативного вмешательства наблюдалась нормализация секреции кортизола, АКТГ как в утреннее, так и в вечернее время. Клинических и лабораторных признаков несахарного диабета, гипотиреоза не выявлено. Низкий уровень гонадотропных гормонов мог являться следствием как гиперкортицизма [1], так и проведенного оперативного вмешательства на гипофизе. В стационаре была проведена коррекция дозировки глюкокортикоидов, доза кортефа уменьшена до 5 мг в сутки. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового эндокринолога.

Особенностью течения БИК у данной пациентки стало возобновление симптоматики бронхиальной астмы — приступы удушья, эпизоды свистящего дыхания через 1 месяц после проведенного оперативного вмешательства. Пациентка была осмотрена пульмонологом и в связи с тяжестью состояния была госпитализирована в терапевтический стационар с диагнозом: бронхиальная астма, неинфекционная, персистирующая форма, тяжелое течение, гормонозависимая, приступный период на фоне последствий оперативного лечения (резекция аденомы гипофиза по поводу БИК) в виде вторичной надпочечниковой недостаточности. В ходе лечения была назначена базисная противовоспалительная терапия, увеличена дозировка глюкокортикоидов с заместительной до лечебной (20 мг преднизолона), добавлены ингаляционные глюкокортикоиды и β₂-агонисты.

Дальнейшая реабилитация пациентки проходила по месту жительства в г. Днепрпетровске, в отделении эндокринологии городской клинической больницы № 9.

Трехлетний катамнез состояния пациентки в целом благоприятный. Послеоперационный гипопитуитаризм ограничился вторичной надпочечниковой недостаточностью средней тяжести, которая требует для коррекции 10–15 мг кортизона в сутки. Симптоматика гиперкортицизма, в том числе ожирение, гипертензия и диспластичность, полностью регрессировали. Течение бронхиальной астмы стабилизировалось и требует эпизодического применения β₂-агонистов.

Обсуждение

В клинической практике часто встречаются ситуации, когда гиперкортицизм в течение длительного периода расценивается врачами как совокупность разнонаправленных патологических процессов — гипертонической болезни, ожирения, нарушения толерантности к глюкозе или диабета, остеопороза, что приводит к многомесячным, а иногда многолетним

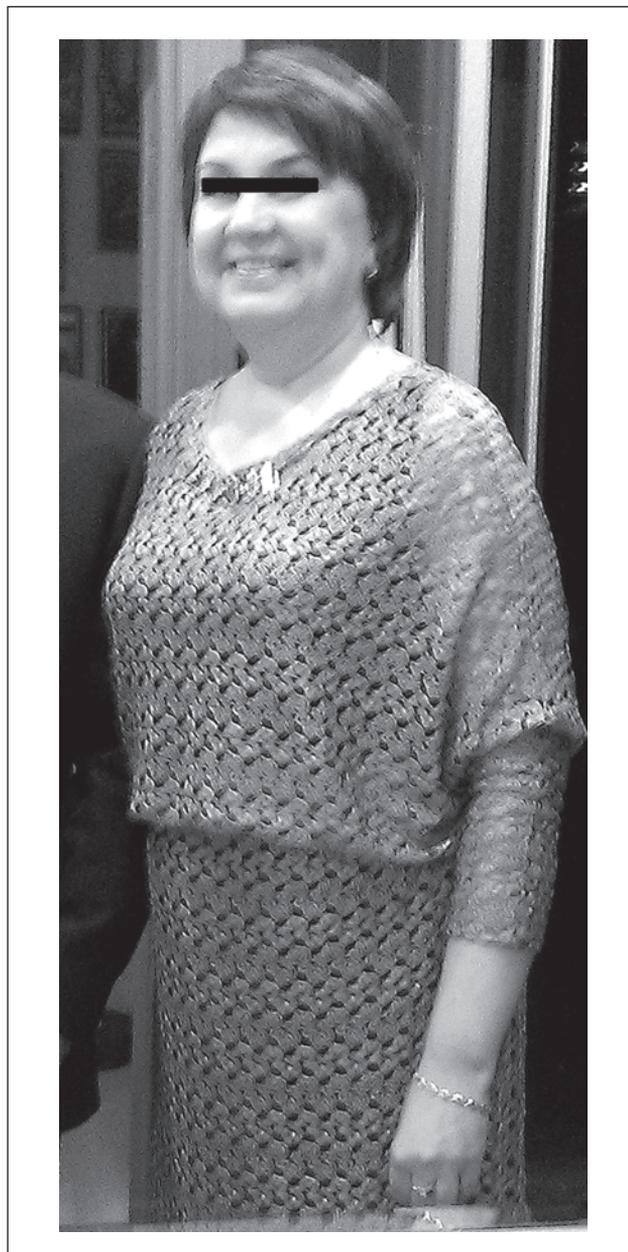


Рисунок 2. Та же пациентка через 2 года после операции

блужданиям пациента по кабинетам узких специалистов, которые пытаются корректировать отдельные симптомы заболевания, не замечая глобальность патологических изменений и не видя их первопричину. В представленном клиническом случае также наблюдалась ситуация затруднений в диагностике гиперкортицизма, когда правильный диагноз был установлен спустя 3 года после появления первых клинических симптомов заболевания. Правильный диагноз оказался проблематичным ввиду неполной и отчасти атипичной клинической картины гиперкортицизма. Несмотря на развитие у пациентки диспластического ожирения, артериальной гипертонии, симптомов сердечной недостаточности, именно

отсутствие такого специфического симптома, как полосы растяжения — стрии, долгое время не позволяло поставить единственно правильный диагноз — БИК.

Необычность описанной клинической ситуации придает спонтанная ремиссия бронхиальной астмы на фоне развернутых проявлений БИК и возобновление ее симптоматики после ликвидации гиперкортицизма и формирования послеоперационной надпочечниковой недостаточности, что, несомненно, было непосредственно связано с перепадом уровня эндогенных глюкокортикоидов в ходе лечения пациентки.

Представляя случай из нашей клинической практики, хотим обратить внимание врачей различных специальностей на синдром гиперкортицизма, при постановке которого необходим комплексный анализ клинической картины с учетом поражения сердечно-сосудистой, костно-мышечной, репродуктивной систем, повреждения кожных покровов, нарушений психической деятельности, нарушенной толерантности к глюкозе, течения сопутствующей патологии.

Нами представлен случай запоздалой диагностики болезни Иценко — Кушинга у пациентки вследствие неполной и атипичной клинической картины гиперкортицизма. Поэтому в повседневной практике необходима настороженность специалистов в отношении своевременной диагностики БИК у больных с синтропной патологией, такой как диспластическое ожирение, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена. Доказано, что нераспознанный гиперкортицизм значительно увеличивает кардиоваскулярные риски [5–7]. Своевременная и правильная диагностика заболевания, до развития тяжелых

осложнений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 725 с.
2. Боднар П.Н. Эндокринология. — Винница: Нова книга, 2007. — 344 с.
3. Мельниченко Г.А., Попович В.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Медикаментозная терапия болезни Иценко — Кушинга. Современное состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. — 2014. — № 6. — С. 29–37.
4. Паньків В.И. Болезнь Иценко — Кушинга: диагностика, клиника, лечение // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 5. — С. 159–167.
5. Clayton R.N., Raskauskienė D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96. — P. 632–642.
6. Lambert K., Goldberg L., Fayngold S., Kostadinov J., Post K.D., Geer E.B. Predictors of Mortality and Long-term Outcomes in Treated Cushing's Disease: A Study of 346 Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 83. — P. 289–297.
7. Lindholm J., Juul S., Jorgensen J.O., Astrup J., Bjerre P. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86 (1). — P. 117–124.
8. Melmed S. Update in pituitary disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93 (2). — P. 331–338.

Получено 01.04.16 ■

Марциник Є.М., Чурсинова Т.В., Пастарус Л.М.¹

ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпропетровськ, Україна
¹КУ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 ДОР, м. Дніпропетровськ, Україна

СПОНТАННА РЕМІСІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЯК ДЕБЮТ АТИПОВОГО ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ ІЦЕНКА — КУШИНГА

Резюме. Представлений випадок пізньої діагностики хвороби Іценка — Кушинга в пацієнтки внаслідок неповної і атипової клінічної картини гіперкортицизму. У повсякденній практиці потрібна настороженість фахівців відносно своєчасної діагностики хвороби Іценка — Кушинга в осіб із синтропною патологією (диспластичне ожиріння, гіпертонічна хвороба,

порушення вуглеводного обміну). Доведено, що нерозпізнаний гіперкортицизм значно збільшує кардіоваскулярні ризики. Своєчасна і правильна діагностика захворювання, до розвитку тяжких ускладнень, дозволить значно поліпшити прогноз пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Іценка — Кушинга, бронхіальна астма.

Martsynik Ye.M., Chursynova T.V., Pastarus L.M.¹

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Dnipropetrovsk, Ukraine
¹Municipal Institution «Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital № 9 of Dnipropetrovsk Regional Council», Dnipropetrovsk, Ukraine

SPONTANEOUS REMISSION OF BRONCHIAL ASTHMA AS ONSET OF ATYPICAL CUSHING'S DISEASE

Summary. The article presents a case of delayed diagnosis of Cushing's disease in a female patient as a result of the incomplete and atypical clinical picture of hypercortisolism. In everyday practice, professionals should be concerned about the timely diagnosis of Cushing's disease in patients with syntropic pathology (dysplastic obe-

sity, hypertension, carbohydrate metabolism disorder). It is proved that an unrecognized hypercortisolism significantly increases cardiovascular risks. Timely and correct diagnosis of the disease, before development of severe complications, will greatly improve the prognosis of patients.

Key words: Cushing's disease, bronchial asthma.