

УДК 616.453-008.64(006.55)-008.64-089843(082)

НІЖИНСЬКА-АСТАПЕНКО З.П.¹, ВЛАСЕНКО М.В.¹, ГУРІНА Н.І.²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр, м. Вінниця, Україна

СИНДРОМ НЕЛЬСОНА: ПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Резюме. Даний клінічний випадок відображає варіабельність перебігу хронічної наднирникової недостатності після проведеної двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценка — Кушинга, розвиток і ріст аденоми гіпофіза, що може призвести до геморагічного інсульту в самій рецидивуючій пухлині гіпофіза. Метою патогенетичних методів лікування є зниження секреції адренокортикотропного гормону, відновлення нормальної секреції тропних гормонів гіпофіза, а також запобігання подальшому росту пухлині гіпофіза й адекватна компенсація наднирникової недостатності. Випадок показує лабільний перебіг післяопераційної наднирникової недостатності та, відповідно, різні підходи до діагностики і потреби у замісній терапії на різних етапах захворювання.

Ключові слова: синдром Нельсона, хронічна наднирникова недостатність, аденома гіпофіза.

Уперше в 1958 році був описаний Д. Нельсоном і його колегами випадок виявлення хромобластної аденоми гіпофіза у жінки віком 33 роки через 4 роки після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценка — Кушинга. Вивчивши анамнез хвороби у пацієнтки, автори дійшли висновку, що тотальна адреналектомія стимулює гіперпродукцію адренокортикотропного гормону (АКТГ) та ріст аденоми гіпофіза. Чимало авторів відзначають лабільний перебіг післяопераційної наднирникової недостатності та, відповідно, потребу в замісній терапії протягом захворювання [1, 2, 6].

За час після першого опису синдрому Нельсона значно поліпшено методи топічної діагностики (магнітно-резонансна томографія, спіральна комп'ютерна томографія), лабораторної гормональної діагностики, вдосконалено хірургічні методи лікування кортикотропіном. Проте і натеper у 10 % випадків тяжкого перебігу хвороби Іценка — Кушинга, особливо при мікроаденомах гіпофіза, проводять тотальну адреналектомію як метод вибору для збереження життя хворого чи як завершальний етап лікування. Після проведеної операції через певний період часу розвивається синдром Нельсона, що спостерігається у 10–80 % прооперованих хворих [3–5].

Пропонуємо клінічний випадок, який демонструє віхи вдосконалення діагностики та лікування ендогенного органічного гіперкортицизму та відображає перебіг хвороби Іценка — Кушинга, хронічної наднирникової недостатності та в подальшому розвиток синдрому Нельсона. Цей випадок ставить питання до тактики ведення таких пацієнтів, методів їх спостереження.

Хвора Б., 50 років, надійшла в плановому порядку в терапевтичне відділення № 1 Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру зі скаргами на зниження маси тіла на 6 кг протягом останніх чотирьох років, підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/100 мм рт.ст. за останні 3 роки, спрагу, високі рівні глікемії, майже постійну нудоту, біль у ногах при навантаженні, періодичну печію, пекучість стоп, стійке інтенсивне головокружіння та порушення координації, значну загальну слабкість, інтенсивний постійний біль голови, переважно з локалізацією в лівій висково-тім'яній ділянці.

Анамнез хвороби та життя. У дитинстві та юності хвора Б. розвивалась без захворювань, у родині пацієнтки спадкової патології не виявляли. Погіршення самопочуття почала відзначати після пологів у 1984 р., турбувало відчуття тиску в ділянці шиї. У 1986 р. виконана енуклеація вузла щитоподібної залози (вузловий нетоксичний зоб), тонзилектомія, видалення лівобічної фіброаденоми молочної залози. В тому ж році зафіксовано перше звернення до гінеколога-ендокринолога з приводу опсоменореї, згодом аменореї та галактореї. Хвору обстежили, встановили діагноз «Синдром персистуючої галактореї-аменореї, безплід-

Адреса для листування з авторами:

Ніжинська-Астапенко З.П.
E-mail: zarina032107@mail.ru

© Ніжинська-Астапенко З.П., Власенко М.В., Гуріна Н.І., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

дя II ендокринного генезу, аменорея II, субклінічний гіпотиреоз». Призначене гінекологом лікування ефекту не дало. В 1991 р. виконано рентгенографію черепа: кістки склепіння черепа незначно ущільнені, судинний рисунок не змінений; турецьке сідло 11×9 мм із чіткими контурами, тонкою спинкою. Рівень тиреоїдного гормону (ТТГ), тироксину і трийодтироніну, пролактину, тестостерону, естрадіолу в нормі, очне дно без патології. З 1992 р. відзначає підвищення АТ, у 1994 р. діагностовано гіпертонічну хворобу II стадії, повільно прогресуючий перебіг. У 1995 році вперше при огляді в динаміці гінекологом визначено 17-ОКС, 17-КС у сечі. Хвора на той час (через 10 років після першого звернення) почала відзначати у себе диспропорційне ожиріння, наявність багрових стрий на животі, підвищення АТ, схильність до травматизації шкіри від незначних фізичних впливів, гнійничкові висипання. Рентгенографія черепа в 1995 р.: пластинки склепіння черепа нерівномірно потовщені в ділянці лобної кістки; судинний рисунок не посилений; турецьке сідло розміром 14×8 мм; спостерігається поглиблення дна гіпофізарної ямки; контури спинки турецького сідла нечіткі, витончення нижнього відділу, знижена висота клиноподібної пазухи. В 1996 р. встановлено діагноз «Хвороба Іценка — Кушинга, синдром порожнього турецького сідла» (консультована проф. Б.О. Зелінським). У 2000 р. діагностовано стероїдний цукровий діабет (дебютував фурункульозом на лівій нозі, рівнем глікемії 20 ммоль/л). У 2001 р. госпіталізована в Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка з діагнозом: «Хвороба Іценка — Кушинга, тяжка форма, стадія загострення. Ендокринна енцефалопатія. Стероїдна кардіоміопатія. Артеріальна гіпертензія. Стероїдний діабет, тяжка форма, стадія субкомпенсації. Вузловий зоб III ст., еутиреоз». Виконана лівобічна адреналектомія (7.06.2001 р.); потім правобічна адреналектомія (17.07.2001 р.). Патогістологічний висновок: дифузна гіперплазія кори наднирників, переважно ретикулярної зони. Після операції призначена замісна терапія кортизоном у дозі 25 мг, 1–2 таблетки на добу за життєвими показаннями; левотироксин 100 мкг перед сніданком; ретаболіл 1 мл в/м 1 раз у 10 днів; інсулінотерапія під контролем глікемії. Після проведених операцій відновились регулярні місячні, стабілізувався АТ, хвора схудла, змінилась її зовнішність. Протягом 2001–2003 рр. хвора поступово втрачала масу тіла, наростала загальна слабкість, турбувало головокружіння та прогресивне потемніння шкіри до бронзового кольору. В 2003 р. хвора була повторно госпіталізована в Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка з діагнозом: «Хронічна наднирникова недостатність, тяжка форма, стадія медикamentозної субкомпенсації. Стероїдний діабет. Стан після тотальної адреналектомії з приводу тяжкої форми хвороби Іценка — Кушинга. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, оклюзія стегново-підколінного сегмента зліва». Рекомендовано: операція у відділенні судинної хірургії, замісна терапія кортизоном (3 таблетки на добу). Виконана відкрита тромбінти-

мектомія із загальної та поверхневої стегнової артерії зліва (8.10.2003). У 2005 р. переведена на інсулін хумодар К25 (26 ОД/добу), кортизон (4 таблетки на добу). 2006–2007 рр. проводилась замісна терапія інсулінами хумодар Р (12 ОД/добу) і хумодар Б (22 ОД/добу), призначено кортеф (3 таблетки на добу), кортинеф (1/2 таблетки через день). З 2007 по 2010 р. поступово хвора відзначала потемніння шкіри, нестійкий АТ, головокружіння, схуднення, порушення ходи. Консультація невролога, за даними МРТ головного мозку від 2010 р.: макроаденома гіпофіза. В березні 2010 року хвора вказувала на виражену загальну слабкість, двоїння в очах, інтенсивний головний біль, асиметрію обличчя, нудоту, виражене головокружіння. Діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом у ложі гіпофіза (МРТ головного мозку: синдром порожнього турецького сідла, крововилив у ложе гіпофіза). На фоні відновного лікування зменшились головокружіння, нудота, зник головний біль. Після ГПМК хвора відзначала поспвітління шкіри, нормалізацію АТ.

Об'єктивно. Загальний стан середньої тяжкості. Ріст 171 см, маса тіла 77 кг (ІМТ 26,3 кг/м²). Пересувається по палаті зі сторонньою допомогою через загальну слабкість, головокружіння та порушення координації. Шкіра блідо-рожева, чиста, пігментовані рубці на сідницях (після розкриття післяін'єкційних абсцесів). Обличчя округле, щоки червоні. Підшкірно-жирова клітковина розподілена нерівномірно, переважно виражена на животі, попереку, грудних залозах, обличчі; шия не товста. Верхні та нижні кінцівки худі, м'язи на кінцівках гіпотрофічні, тургор шкіри та еластичність збережені. На бокових поверхнях тулуба післяопераційні рубці після двобічної адреналектомії, тонкі, зміцнілі, пігментовані. Ліворуч у ділянці післяопераційного рубця визначається м'яке пухлиноподібне утворення витягнутої форми вздовж пігментованого рубця (післяопераційна вентральна грижа). Температура тіла 36,6 °С. Частота дихань 16 на хвилину. Аускультативно в легенях дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, ослаблені. АТ при госпіталізації 160/80 мм рт.ст., пульс 65 ударів за хвилину, ритмічний. Язик помірно вологий, чистий. Печінка +2,5 см. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферійних набряків немає. Вібраційна, тактильна чутливість на ногах знижена. Пульсація на артеріях стоп послаблена.

Додаткові методи дослідження (табл. 1). Загальний аналіз крові: Нb — 140 г/л; лейкоцити — $9,4 \cdot 10^9$ /л; еритроцити — 4,2 г/л; ШОЕ — 19 мм/год.

Загальний аналіз сечі: колір с/ж, прозорість повна, питома вага 1020, білок не виявлений, лейкоцити — 2–3 у полі зору, оксалати в невеликій кількості.

Добова протеїнурія: білка не виявлено.

Ацетон сечі негативний.

Біохімічний аналіз крові: креатинін — 0,056 ммоль/л, лужна фосфатаза — 96 (35–123), тригліцериди — 4,6 ммоль/л, холестерин — 7,3 ммоль/л, загальний білок — 76,4 ммоль/л, АЛТ — 21 (5–34), АСТ — 25 (5–36), калій — 4,24 ммоль/л, неорганічний фосфор —

Таблиця 1. Аналіз крові на цукор хворобі Б. (ммоль/л)

| Дата/години | 4:00 | 6:00 | 8:00 | 11:00 | 14:00 | 17:00 | 20:00 |
|---------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 21.06.2013 р. | – | 10,2 | 12,1 | 14,8 | 1,5 | 12,3 | 14,8 |
| 25.06.2013 р. | 6,6 | 7,7 | 7,2 | 8,5 | 7,7 | 7,9 | 7,6 |

0,95 ммоль/л (0,8–1,55), натрій — 136,4 ммоль/л, кальцій іонізований — 1,17 ммоль/л (1,13–1,31), рН 7,4.

Кортизол у добовій сечі: 156,5 (39,0–348,0 мкг/добу) на трьох таблетках кортизону. ТТГ — 2,26 мМО/л на 100 мкг левотироксину, ФСГ — 6,5 (норма 16,74–113,59 мМО/мл), пролактин — 8,44 нг/мл (2,74–19,60), АКТГ — 263 пг/мл (8,3–57,8), HbA1c — 8,9 % до корекції глікемії.

УЗД: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, не збільшена, капсула не потовщена. В обох частках визначаються додаткові утворення: в правій розміром 4 × 15 мм, в лівій 6 × 17 мм, округлої форми, з чіткими межами. Тканина утворень ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок вогнищ фіброзу та ділянок кістоподібної дегенерації. Тканина залози ізоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок дрібних гіперехогенних ділянок. Об'єм залози за методом V_{туп}: права частка — 9,23 см³, ліва частка — 8,31 см³. Печінка збільшена на 2,5 см. Тканина гіперехогенна за рахунок помірної жирової інфільтрації. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Стінки жовчних протоків не ущільнені. Жовчний міхур овальної форми, стінка жовчного міхура гіперехогенна, потовщена, вміщує конкремент 17 мм. Підшлункова залоза не потовщена, тканина гіперехогенна за рахунок дрібновогнищевих фіброзних змін. Селезінка не збільшена. Права нирка звичайної форми та розмірів. Конкременти розміром від 2 до 5 мм. Ліва нирка не візуалізується.

Мамографія: фіброаденоз молочних залоз, лімфаденопатія.

Пункційна біопсія вузлів щитоподібної залози виконана в 2009 р.: вузловий зоб; від контрольної біопсії хвора тимчасово утрималась.

На підставі скарг, анамнезу хвороби та життя, результатів об'єктивного і додаткових методів дослідження був встановлений діагноз: «Синдром Нельсона: хронічна наднирникова недостатність, тяжка форма, в стадії субкомпенсації (07.06.2001 р. — лівобічна адреналектомія, 17.07.2001 р. — правобічна адреналектомія з приводу хвороби Іценка — Кушинга). Аденома гіпофіза. Хвороба Іценка — Кушинга, тяжка форма, прогресуючий перебіг. Вторинна гіпертензія, II стадія, ступінь I. Гіпертензивне серце. Ризик високий (III). Дисметаболическа міокардіопатія, СН I. Стероїдний діабет, середньої тяжкості, стадія декомпенсації. Дисліпідемія. Стеатогепатоз. Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Остеопороз змішаного генезу (на фоні прийому стероїдів, цукрового діабету, менопаузи). Стан після ГПМК за геморагічним типом у ложі гіпофіза. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст. змішаного генезу (стероїдний діабет, хронічна наднирникова недостатність, гіпотиреоз, вертебробазиллярна недостат-

ність, стан після ГПМК). Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, стеноз гомілкових сегментів лівої нижньої кінцівки. Астенічний синдром. Остеохондроз поперекового та шийного відділів хребта. Хронічний калькульозний холецистит у стадії ремісії. Рецидивний багатовузловий зоб I ст. (1986 р. — енукеація кістки щитоподібної залози). Післяопераційний гіпотиреоз середнього ступеня, стадія медикаментозної компенсації. Каміні правої нирки (УЗД). Лівобічна вентральна грижа (після лівобічної адреналектомії).

У стаціонарі проведено лікування кортизоном, інсуліном, актовегіном, тіотриазоліном, кальцеїном, кортинефом, левотироксином, омезом, аевітом. Виписана з поліпшенням, скорегована замісна стероїдна терапія, інсулінотерапія. При виписці рекомендовано: інсулін інсуман рапід (8 год. — 12 ОД, 18 год. — 8 ОД), інсулін інсуман базаль (8 год. — 18 ОД, 22 год. — 10 ОД) під контролем глікемії; кортизон 25 мг, 2 таблетки вранці, 1/2 таблетки в обід, 1/4 таблетки ввечері; левотироксин 100 мкг на добу; бівалос 2 г/добу; кальцій D₃ нікомед форте 1 таблетка двічі на добу; крестор 10 мг на добу під контролем ліпідограма. Також рекомендовано консультацію мамолога, нейрохірурга після контрольної МРТ головного мозку з внутрішньовенним підсиленням у судинному та тканинному режимах, постійний нагляд невролога й ендокринолога за місцем проживання.

Аналізуючи перебіг хвороби пацієнтки Б., слід відзначити несвоечасність встановлення діагнозу «хвороба Іценка — Кушинга» протягом 1985–1995 рр., першими ознаками якої були симптоми опсоменореї (часто саме порушення менструального циклу є першим симптомом хвороби Іценка — Кушинга). Тривалий час (1995–2000 рр.) вирішувалося питання методу лікування гіперкортицизму, що призвело до розвитку ускладнень з боку кардіоваскулярної системи на фоні надлишку глюкокортикоїдів і АКТГ. Слід відзначити швидкий розвиток наднирникової недостатності (протягом двох місяців) після проведеної двобічної адреналектомії та регрес симптомів тяжкого гіперкортицизму. Однак замісна терапія глюкокортикостероїдами становила від 1 таблетки кортизону в 2001 р. до 3 таблеток у 2003 р. і до 4 таблеток у 2007–2009 рр. Незважаючи на корекцію дефіциту кортикостероїдів, інтенсивна засмага залишалась, наростала неврологічна симптоматика. Така клінічна картина була зумовлена ростом аденоми гіпофіза на фоні недостатньо компенсованого гіпокортицизму, що було підтверджено в 2010 р. МРТ головного мозку. Клінічні симптоми ГПМК у березні 2010 р. виникли внаслідок крововиливу в аденому гіпофіза. В подальшому некроз аденоми внаслідок крововиливу зумовив посвітління шкіри та зменшення секреції АКТГ. Лабораторне дослідження крові на вміст

АКТГ у періінсультний період не проводили (лікування в неврологічному диспансері). Проте, згідно з клінічною симптоматикою та за свідченнями науковців, зрозуміло, що потемніння шкіри і поява вираженої неврологічної мозкової симптоматики зумовлені ростом гормонально активної пухлини гіпофіза зі значним приростом АКТГ; в подальшому — регрес гіперпігментації внаслідок різкого зниження АКТГ після крововиливу в аденому гіпофіза та зниження активності меланотропного гормону.

Постають запитання:

Як вести корекцію наднирникової недостатності на фоні явної активності аденоми гіпофіза? Лише за ескрецією кортизолу з сечею на фоні замісної гормональної терапії.

Чи проводити замісну гормональну терапію мінералокортикоїдами на фоні двобічної адrenaлектомії і супутньої вторинної артеріальної гіпертензії з приводу хвороби Іценка — Кушинга? Проводити, тільки під контролем рівня натрію й калію крові.

Яка тактика лікування макроаденоми гіпофіза, що виникне на фоні стимуляції післяопераційного гіпокортицизму (синдром Нельсона)? Хірургічне лікування або лікування соматостатинами.

Як проводити замісну гормональну терапію післяопераційного гіпотиреозу після крововиливу в ложе гіпофіза? За рівнем ТТГ крові при його збереженні або за вільним тироксином при вторинному гіпотиреозі.

Даний клінічний випадок відображає варіабельність перебігу хронічної наднирникової недостатності

після проведеної двобічної адrenaлектомії з приводу хвороби Іценка — Кушинга, розвиток і ріст аденоми гіпофіза, можливі вторинні зміни в ній на фоні неадекватної терапії, що може призвести до крововиливу в пухлині гіпофіза як компенсаторно-приспосувального процесу.

Отже, залишаються дискусійними питання вибору тактики лікування, критеріїв оцінки ефективності замісної терапії у хворих із синдромом Нельсона.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність у публікації конфліктів інтересів.

Список літератури

1. Даневич О.О. Вплив гіпофізарної апоплексії на клінічний перебіг та результати лікування хвороби Кушинга / О.О. Даневич, М.О. Гук, Д.С. Тесленко // Проблеми ендокринної патології. — 2014. — № 3. — С. 67-71.
2. Паньків В.И. Синдром Нельсона / В.И. Паньків // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 6(54). — С. 43-47.
3. Рожинская Л.Я. Клиническая нейроэндокринология / под ред. И.И. Дедова. — М.: УП Принт, 2011. — С. 79-93.
4. Болезнь Иценко — Кушинга / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М., 2011. — 344 с.
5. Боднар П.Н. Эндокринология. — Винница: Новая книга, 2007. — 344 с.
6. Марова Е.И. Синдром Нельсона: рук-во по клинической эндокринологии / под ред. Н.Т. Старковой. — СПб.: Питер, 1996. — С. 78-83.

Отримано 26.04.16 ■

Нижинская-Астапенко З.П.¹, Власенко М.В.¹, Гурина Н.И.²

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

²Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр, г. Винница, Украина

СИНДРОМ НЕЛЬСОНА: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Резюме. Данный клинический случай отражает вариабельность течения хронической надпочечниковой недостаточности после проведенной двусторонней адrenaлектомии по поводу болезни Иценко — Кушинга, развитие и рост аденомы гипофиза, что может привести к развитию геморрагического инсульта в самой рецидивирующей опухоли гипофиза. Целью патогенетических методов лечения является снижение секреции адренотропного гормона, восстановление нормальной се-

креции тропных гормонов гипофиза, а также предотвращение дальнейшего роста опухоли гипофиза и компенсация надпочечниковой недостаточности. Случай показывает лабильность течения послеоперационной надпочечниковой недостаточности и, соответственно, разные потребности в диагностике и заместительной терапии на разных этапах заболевания.

Ключевые слова: синдром Нельсона, хроническая надпочечниковая недостаточность, аденома гипофиза.

Nizhinska-Astapenko Z.P.¹, Vlasenko M.V.¹, Hurina N.I.²

¹Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pyrohov, Vinnitsia, Ukraine

²Vinnitsia Regional Highly Specialized Clinical Endocrinology Center, Vinnitsia, Ukraine

NELSON'S SYNDROME: QUESTIONS AND ANSWERS (CLINICAL CASE)

Summary. This clinical case reflects the variability in the course of chronic adrenal insufficiency after bilateral adrenalectomy for Itsenko — Cushing disease, the development and growth of pituitary adenoma, which can lead to hemorrhagic stroke in the most recurrent pituitary tumor. The objective of pathogenetic treatment is to reduce the secretion of adrenocorticotrophic hormone secretion, to restore normal secretion of tropic pituitary hormones, as well as the

prevention of further growth of pituitary tumor and adequate compensation of adrenal insufficiency. The case shows labile course of postoperative adrenal insufficiency and, consequently, different approaches to the diagnosis and the need for substitution therapy at different stages of the disease.

Key words: Nelson's syndrome, chronic adrenal insufficiency, pituitary adenoma.