

Наримова Г.Дж., Мадаминова Х.Р.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

## Характеристика клинико-инструментальных и гормональных показателей у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга до и после лечения

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:162-6. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104113

**Резюме.** Эндогенный гиперкортицизм является следствием избыточной секреции синтезируемых корой надпочечников гормонов. **Цель исследования:** изучить характеристику клинических, биохимических, гормональных и инструментальных показателей у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга до лечения и через 6 месяцев после него. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 60 больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга. **Результаты.** В дооперационном периоде у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга выявлены значительные отклонения как показателей антропометрии (индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер), так и липидного спектра крови. В дооперационном периоде у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга выявлены достоверно низкие базальные уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, соматотропного гормона на фоне гиперкортизолемии и гиперинсулинемии. **Выводы.** Через 6 месяцев после трансназальной селективной аденомэктомии гипофиза наблюдались достоверно низкие значения средних величин лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, соматотропного, адренокортикотропного гормона на фоне нормальных показателей кортизола и иммунореактивного инсулина, указывающие на послеоперационный гипопитуитаризм. В послеоперационном периоде пациенты с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга нуждаются в заместительной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** синдром Кушинга; лечение

### Введение

Эндогенный гиперкортицизм является следствием избыточной секреции синтезируемых корой надпочечников гормонов [1]. При этом существует ряд заболеваний, имеющих одинаковую клиническую картину, но различающихся по патогенезу. Различают две основные формы эндогенного гиперкортицизма: АКТГ(адренокортикотропный гормон)-зависимую и АКТГ-независимую [2]. К АКТГ-зависимой форме относят болезнь Иценко — Кушинга и АКТГ-эктопированный синдром Кушинга. Если при болезни Иценко — Кушинга патология развивается вследствие повышения кортикотропной активности гипофиза с последующей гиперфункцией коры надпочечников и морфологическими изменениями в них, то при АКТГ-эктопированном синдроме Кушинга — из-за гиперпродукции АКТГ или кортикотропин-

рилизинг-гормоноподобных веществ, вырабатываемых опухолями эндокринной и неэндокринной системы [3, 4].

При этом в области изучения АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма уже накоплен определенный практический опыт и выполнено довольно много научных исследований, однако пока еще остается много нерешенных вопросов. Все использующиеся методы лечения имеют свои достоинства, так и недостатки, стойких положительных результатов не дает ни один из них, и частота рецидивов остается на довольно высоком уровне [5]. Программы массового обследования на предмет выявления эндогенного гиперкортицизма в целевых группах населения показывают превалирующее число недиагностированных и субклинических случаев [6].

**Цель исследования:** изучить характеристику клинических, биохимических, гормональных и инструментальных показателей у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга до лечения и через 6 месяцев после него.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, обратившихся в Республиканский специализированный научно-практический центр эндокринологии с 2015 по 2016 г. Средний возраст больных составил  $33,9 \pm 12,5$  года, длительность заболевания — в среднем от трех месяцев до пяти лет. Группа контроля состояла из 20 здоровых больных соответствующего возраста. Первую подгруппу составили 35 больных с осложнениями и вторую (25 больных) — без осложнений.

У всех пациентов применялись общеклинические, биохимические (липидограмма, электролиты крови), гормональные методы исследования крови (определение АКТГ, пролактина, кортизола, эстрадиола, прогестерона, свободного тестостерона, ритма секреции кортизола), а также большая проба с дексаметазоном, ЭКГ, ультразвуковая денситометрия. Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография гипофиза и компьютерная томография надпочечников. При необходимости осуществлялся пероральный глюкозотолерантный тест.

Антропометрическое исследование проводилось при первичном осмотре и в динамике и включало определение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ). В соответствии со значениями ИМТ, рекомендованными ВОЗ (1997), определялась степень ожирения.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6. Вычислялись средние значения (M), стандартные отклонения средних (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Большую часть обследованных (96,2 %) составили пациенты в возрасте от 18 до 44 лет. Наиболее часто отмечались пациенты с ожирением I степени. Нами изучены антропометрические данные по группам до лечения. При изучении биохимических показателей крови в первой группе больных было выявлено нарушение толерантности к глюкозе у 20 % обследованных. Показатели липидного профиля до лечения сравнивались в зависимости от ИМТ и представлены в табл. 1 и 2.

В первой и второй группах исследуемых содержание липидов в крови варьировало от нормальных значений при ожирении I степени до их значительных отклонений у больных со II и III степенью ожирения.

В табл. 3 приведены средние значения гормонов плазмы обследованных больных до операции.

Таким образом, в первой группе больных были выявлены достоверно низкие значения средних величин лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на фоне гиперкортизолемии и гиперинсулинемии. Как видно из табл. 3, гормональные изменения у пациентов второй группы характеризовались гипогонадотропинемией на фоне гиперкортизолемии.

**Таблица 1. Липидный спектр крови пациентов первой группы (n = 35) в зависимости от ИМТ до операции**

Показатели	ИМТ 30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 12	ИМТ 35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 14	ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup> , n = 9
ОХС, ммоль/л	4,70 ± 0,13	5,60 ± 0,65*	6,90 ± 0,19*
ТГ, ммоль/л	1,12 ± 0,11	1,42 ± 0,18	2,55 ± 0,08*
β-ЛП, Ед	0,51 ± 0,08	0,50 ± 0,04	1,78 ± 0,07*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,28 ± 0,15	7,07 ± 0,13*	7,9 ± 0,8*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41 ± 0,03	0,90 ± 0,06*	0,71 ± 0,09*

**Примечания:** \* — достоверность различий при  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; β-ЛП — бета-липопротеиды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

**Таблица 2. Липидный спектр крови пациентов второй группы (n = 25) в зависимости от ИМТ до операции**

Показатели	ИМТ 30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 9	ИМТ 35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 13	ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup> , n = 3
ОХС, ммоль/л	3,60 ± 0,12	5,30 ± 0,13	5,80 ± 0,18*
ТГ, ммоль/л	1,13 ± 0,11	1,32 ± 0,14	2,05 ± 0,08*
β-ЛП, Ед	0,48 ± 0,06	0,50 ± 0,03	1,58 ± 0,01*
ЛПНП, ммоль/л	2,50 ± 0,12	6,09 ± 0,16	6,73 ± 0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,61 ± 0,04	1,08 ± 0,04	1,01 ± 0,03

**Примечание:** \* — достоверность различий  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

Проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии турецкого седла позволило выявить аденомы гипофиза небольших размеров (интраселлярные, до 10 мм) у 45 больных, макроаденомы (с супраселлярным ростом) — у 15 больных.

Пациентам была проведена трансназальная селективная аденомэктомия гипофиза (ТАГ) в отделении нейрохирургии Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии.

В табл. 4 представлены данные антропометрии по группам через 6 месяцев после ТАГ.

Как видно из табл. 4, в обеих группах пациентов отмечалось достоверное снижение ИМТ после лечения, в то время как у пациентов с ожирением III степени до лечения через 6 месяцев после лечения была достигнута значительная тенденция к снижению ИМТ до показателей ожирения II степени.

Через 6 месяцев после хирургического лечения нами были сопоставлены показатели липидного профиля в обеих группах с данными до лечения (табл. 5 и 6).

Таким образом, через 6 месяцев после ТАГ в первой и второй группах больных значения показателей липидограммы находились в пределах от нормаль-

ных значений при ожирении I степени до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ. Уровни ОХС, ТГ, β-ЛП достоверно достигли нормальных значений у больных со II и III степенями ожирения.

В табл. 7 приведены средние значения гормонов плазмы обследованных больных через 6 месяцев после ТАГ.

Таким образом, через 6 месяцев после ТАГ в первой и второй группах больных были выявлены достоверно низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, СТГ, АКТГ на фоне нормальных показателей кортизола и ИРИ, указывающие на послеоперационный гипопитуитаризм.

### Обсуждение

Клиническая картина АКТГ-зависимого синдрома Кушинга многообразна, его дифференциальная и топическая диагностика сложна, исследования дорогостоящие, консервативная терапия длительна и не всегда эффективна. Данный вариант синдрома Кушинга не является редким заболеванием, однако вызывает значительные проблемы в диагностическом, хирургическом и анестезиологическом аспекте, а также в реабилитационном периоде.

**Таблица 3. Содержание гормонов плазмы у больных до операции**

Гормоны	Первая группа	Вторая группа	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	Контрольная группа
ЛГ, мЕд/л	3,3 ± 0,2	4,34 ± 0,20	< 0,05	< 0,05	11,7 ± 2,1
ФСГ, мЕд/л	2,4 ± 0,5	5,8 ± 0,5	< 0,05	< 0,05	12,2 ± 2,3
СТГ, нг/мл	1,1 ± 0,5	2,2 ± 0,2	> 0,05	> 0,05	3,8 ± 0,5
Пролактин, нмоль/л	15,1 ± 0,3	13,2 ± 0,6	< 0,05	< 0,05	5,3 ± 0,5
АКТГ, пг/мл	56,6 ± 2,3	51,6 ± 2,6	> 0,05	> 0,05	47,3 ± 5,2
Кортизол, нмоль/л	921,5 ± 22,3	834,6 ± 11,7	< 0,05	< 0,05	373,9 ± 24,6
ИРИ, пг/мл	34,3 ± 7,6	18,3 ± 3,4	< 0,05	> 0,05	11,5 ± 2,3

**Примечания:** p<sub>1</sub> — достоверность различий по сравнению с контролем у пациентов первой группы; p<sub>2</sub> — достоверность различий по сравнению с контролем у пациентов второй группы; СТГ — соматотропный гормон; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

**Таблица 4. Показатели ИМТ у больных первой и второй групп через 6 месяцев после ТАГ**

Группы больных	ИМТ 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup>		ИМТ 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup>		ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup>	
	n	среднее ± SD*	n	среднее ± SD*	n	среднее ± SD
I группа	n = 12	28,1 ± 3,6*	n = 14	34,6 ± 2,5*	n = 9	38,3 ± 3,1
II группа	n = 9	27,2 ± 3,3*	n = 13	32,5 ± 3,8*	n = 3	37,7 ± 3,3
Всего	21		27		12	

**Примечание:** \* — достоверность различий p < 0,05 в сравнении с данными до лечения.

**Таблица 5. Липидный спектр крови пациентов первой группы (n = 35) в зависимости от ИМТ через 6 месяцев после ТАГ**

Показатели	ИМТ 30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 8	ИМТ 35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 9	ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup> , n = 8
ОХС, ммоль/л	3,80 ± 0,11	4,20 ± 0,12*	4,60 ± 0,11*
ТГ, ммоль/л	1,01 ± 0,10	1,32 ± 0,14	2,05 ± 0,08 *
β-ЛП, Ед	0,49 ± 0,07	0,50 ± 0,02	1,58 ± 0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,18 ± 0,14	6,09 ± 0,16*	5,4 ± 0,3*
ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,04	1,08 ± 0,04*	1,01 ± 0,03*

**Примечание:** \* — достоверность различий p < 0,05 в сравнении с данными до операции.

**Таблица 6. Липидный спектр крови пациентов второй группы (n = 25) в зависимости от ИМТ через 6 месяцев после ТАГ**

Показатели	ИМТ 30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 8	ИМТ 35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 9	ИМТ ≥ 40 кг/м <sup>2</sup> , n = 8
ОХС, ммоль/л	3,3 ± 0,1	4,20 ± 0,12	4,20 ± 0,13*
ТГ, ммоль/л	1,1 ± 0,9	1,28 ± 0,15	1,05 ± 0,03 *
β-ЛП, Ед	0,42 ± 0,04	0,44 ± 0,05	0,52 ± 0,03
ЛПНП, ммоль/л	2,40 ± 0,11	4,03 ± 0,13*	4,30 ± 0,02*
ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,01	1,08 ± 0,04	2,20 ± 0,04*

**Примечание:** \* — достоверность различий  $p < 0,05$  в сравнении с данными до операции.

**Таблица 7. Содержание гормонов плазмы у больных через 6 месяцев после ТАГ**

Гормоны	Первая группа	Вторая группа	$p_1$	$p_2$	Контрольная группа
ЛГ, мЕд/л	1,2 ± 0,4	2,5 ± 0,6	< 0,05	< 0,05	11,7 ± 2,1
ФСГ, мЕд/л	1,3 ± 0,3	2,3 ± 0,4	< 0,05	< 0,05	12,2 ± 2,3
СТГ, нг/мл	0,40 ± 0,02	1,30 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	3,8 ± 0,5
Пролактин, нмоль/л	3,20 ± 0,94	4,70 ± 0,08	> 0,05	> 0,05	5,3 ± 0,5
АКТГ, пг/мл	25,3 ± 2,7	21,5 ± 2,2	< 0,05	< 0,05	47,3 ± 5,2
Кортизол, нмоль/л	512,4 ± 18,2	412,7 ± 12,4	< 0,05	< 0,05	373,9 ± 24,6
ИРИ, пг/мл	21,2 ± 2,4	14,2 ± 2,9	> 0,05	> 0,05	11,5 ± 2,3

**Примечания:**  $p_1$  — достоверность различий по сравнению с данными до операции у пациентов первой группы;  $p_2$  — достоверность различий по сравнению с данными до операции у пациентов второй группы.

С внедрением в клиническую практику современных методов визуализации надпочечников улучшилась диагностика их заболеваний и, соответственно, возросла необходимость оперативного лечения.

Остаются актуальными вопросы предоперационной подготовки, ведения обезболивания, что связано с многочисленными осложнениями, возникающими как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Высокая летальность (до 8 %) и частые рецидивы заболевания (от 3 до 5 %) свидетельствуют о том, что данная проблема далека от окончательного разрешения. Поэтому требуется длительное наблюдение за пациентами с данной патологией.

## Выводы

В дооперационном периоде у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга выявлены значительные отклонения как показателей антропометрии (ИМТ, окружность талии, окружность бедер), так и липидного спектра крови.

В дооперационном периоде у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга выявлены достоверно низкие базальные уровни ЛГ, ФСГ, СТГ на фоне гиперкортизолемии и гиперинсулинемии.

Через 6 месяцев после ТАГ наблюдались достоверно низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, СТГ, АКТГ на фоне нормальных показателей кортизола и ИРИ, указывающие на послеоперационный гипопитуитаризм.

В послеоперационном периоде пациенты с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга нуждаются в заместительной гормональной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Kyrlyuk ML. *Diagnostics and treatment of pituitary Cushing's syndrome. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2014;6:182-193. (In Russian).
2. Kalinin AP, Maystrenko NA, Vetshev PS. *Hirurgicheskaja jendokrinologija. Rukovodstvo dlja vrachej [Surgical Endocrinology: Guidelines for physicians]. Saint-Petersburg: Piter; 2014. 960 p. (In Russian).*
3. Abraham SB, Abel BS, Rubino D. *A direct comparison of quality of life in obese and Cushing's syndrome patients. Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):787-93. doi: 10.1530/EJE-12-1078.
4. Badia X, Valassi E, Roset M. *Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary.* 2014;17(2):187-95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
5. Keil MF. *Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2667-78. doi: 10.1210/jc.2013-1123.
6. Nelson LM, Forsythe A, McLeod L. *Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient.* 2013;6(2):113-24. doi: 10.1007/s40271-013-0012-5.
7. Neychev V, Steinberg SM, Yang L. *Long-Term Outcome of Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy Measured by Disease-Specific Questionnaire in a Unique Group of Patients with Cushing's Syndrome. Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):699-706. doi: 10.1245/s10434-015-4605-1.
8. Crespo I, Valassi E, Santos A. *Health-related quality of life in pituitary diseases. Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):161-70. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.013.

9. Santos A, Crespo I, Aulinas A. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2015;18(2):195-200. doi: 10.1007/s11102-015-0640-y.

10. Tiemensma J, Depaoli S, Felt JM. Using subscales in the Cushing's quality of life questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):33-40. doi: 10.1530/EJE-15-0640.

11. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing's syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):279-89. doi: 10.1038/nrendo.2011.12.

12. Papoian V, Biller BM, Webb SM. Patients perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing Syndrome. *Endocr Pract*. 2016;22(1):51-67. doi: 10.4158/EP15855.OR.

13. Roset M, Badia X, Forsythe A, Webb SM. Mapping Cushing QoL scores onto SF-6D utility values in patients with Cushing's syndrome. *Patient*. 2013;6(2):103-11. doi: 10.1007/s40271-013-0010-7.

Получено 18.05.2017 ■

Нарімова Г.Дж., Мадамінова Х.Р.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Характеристика клініко-інструментальних і гормональних показників у пацієнтів із АКТГ-залежним синдромом Кушинга до і після лікування

**Резюме.** Ендогенний гіперкортицизм є наслідком надмірної секреції синтезованих корою наднирників гормонів. **Мета дослідження:** вивчити характеристику клінічних, біохімічних, гормональних та інструментальних показників у хворих з АКТГ-залежним синдромом Кушинга до лікування і через 6 місяців після нього. **Матеріал та методи.** Під спостереженням перебувало 60 хворих з АКТГ-залежним синдромом Кушинга. **Результати.** У доопераційному періоді в пацієнтів з АКТГ-залежним синдромом Кушинга виявлено значні відхилення як показників антропометрії (індекс маси тіла, окружність талії, окружність стегон), так і ліпідного спектра крові. У доопераційному періоді в пацієнтів з АКТГ-залежним син-

дромом Кушинга виявлено вірогідно низькі базальні рівні лутеїнізуючого, фолікулостимулюючого, соматотропного гормона на тлі гіперкортизолемії та гіперінсулінемії. **Висновки.** Через 6 місяців після трансназальної селективної аденомектомії гіпофіза спостерігалися вірогідно низькі значення середніх величин лутеїнізуючого, фолікулостимулюючого, соматотропного, адренкортикотропного гормона на тлі нормальних показників кортизолу та імунореактивного інсуліну, що вказує на післяопераційний гіпопітуїтаризм. У післяопераційному періоді пацієнти з АКТГ-залежним синдромом Кушинга потребують замкнутої гормональної терапії.

**Ключові слова:** синдром Кушинга; лікування

G.D. Narimova, Kh.R. Madaminova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### The characteristics of clinical, instrumental and hormonal parameters in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome before and after the treatment

**Abstract. Background.** Endogenous hypercorticism is characterized by a higher secretion of parathyroid hormone against the background of hypercalcemia. The purpose of the investigation was to study the characteristics of anthropometric, biochemical, hormonal, clinical and instrumental parameters in patients with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) dependent Cushing's syndrome before and 6 months after the treatment. **Materials and methods.** There were 60 patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome under supervision during 2015–2016. **Results.** In the preoperative period in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome, we have revealed significant deviations of both indicators of anthropometry and lipid metabolism (dyslipidemia). In the preoperative period in

patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome, we have also detected significantly lower basal levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), growth hormone (GH) on the background of hypercortisolemia and hyperinsulinemia. **Conclusions.** Six months after selective transsphenoidal pituitary adenomectomy, group 1 patients were found to have significantly low values of mean levels of LH, FSH, GH, ACTH on the background of normal levels of cortisol and immunoreactive insulin, indicating postoperative hypopituitarism. In the postoperative period, patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome require hormone replacement therapy.

**Key words:** ACTH-dependent Cushing's syndrome; treatment