

*В. М. Атаманов, Т. П. Демичева*

*Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера*

## АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (два клинических наблюдения)

Представлены два наблюдения АКТГ-эктопического синдрома. В одном наблюдении он был обусловлен нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, в другом, вероятнее всего, карциномой легкого.

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопический синдром, нейроэндокринные опухоли.

Диагностика синдрома Кушинга не является трудной для опытного эндокринолога, несмотря на его редкость. Достаточно сложной является нозологическая идентификация синдрома. Выделяют два варианта синдрома Кушинга: АКТГ-независимый и АКТГ-зависимый. В последнем выделяют АКТГ-эктопический синдром. Отмечается преобладание мужчин молодого и среднего возраста, легочной локализации процесса у пациентов с подтвержденным АКТГ-эктопическим синдромом. Появление гормональной секреции нежелезистыми опухолевыми тканями либо железистыми тканями, в норме секреторными другими гормонами, является загадкой, окончательно неразгаданной онкологами, эндокринологами, биологами. Предполагается, что при неопластическом перерождении клеток те участки её генома, которые были в норме репрессированы, начинают транскрибироваться, реабилитируются, восстанавливаются ранее заблокированные программы (концепция дерепрессии). АКТГ-секретирующие опухоли состоят из недифференцированных нейроэндокринных клеток. Как предполагается, процессы дерепрессии лишь запускают ранее запрограммированную гормональную продукцию. Опухолевые клетки, секретирующие полипептидные гормоны, имеют общее эмбриональное происхождение из клеток APUD-системы (нервного гребешка), представленных в различных тканях легких, желудочно-кишечного тракта, тимуса, эндокринных железах.

**Приводим два собственных наблюдения.** К. 38 лет, заболел около 10 месяцев назад. Вначале отмечались симптомы ОРВИ, которые купировались через 10 дней, но остались ощущения слабости, субфебрилитет, сухость во рту, умеренная жажда. В последующие 2 месяца отмечал онемение лица, рук, ног, эпизодическое снижение диуреза, нарастание отеков с последующим спонтанным уменьшением отечности тканей. В течение третьего месяца заболевания перестал «ощущать» ноги, что затруднило ходьбу. Позднее нарастали потеря массы тела, пигментация кожи, появились везикулы на коже, наполнен-

ные мутноватой жидкостью. В конце третьего месяца, кожные покровы приобрели дымчато-серый оттенок с коричневатой окраской кожных складок, мест трения кожи с одеждой, белой линии живота, рубцов кожи.

Щитовидная железа без особенностей. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 78 в 1 мин., АД 130/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное. Печень – по краю правой реберной дуги по среднеключичной линии. Мочеиспускание свободное, но имеет место никтурия. В пространстве и во времени ориентирован, очаговых, обочечных симптомов нет. Значительно снижена чувствительность конечностей по типу «высоких перчаток», «высоких сапогов».

Кровь: эр. –  $5,35 \cdot 10^{12}$ ; Нв – 175 г/л; ССГ – 32 г; лейкоц. –  $6,2 \cdot 10^9$ ; э – 0%; п – 2%; с – 80%; л/ф – 14%; м – 4%; СОЭ – 4 мм/час. АСТ – 28,9, АЛТ – 74,20, билирубин – 38,20 мкмоль/л., креатинин – 73, мкмоль/л, Na – 137,10 ммоль/л, K – 2,25 ммоль/л, Cl – 83,80 ммоль/л., щелочная фосфатаза – 90 ед/л. Глюкоза: 8,6; 6,8; 6,4; 7,0; 9,4; 9,6; 6,9 ммоль/л. Моча: желтого цвета., мутн., нейтр., 1020, белок – 0,07 %, глюкоза – резко полож., лейкоц. – 2–4 п/з. ТТГ – 0,5337 мМЕ/мл;  $T_4$  – 10,56 пмоль/л; АКТГ – 1250 нг/л, кортизол – 77,9 (утро), 87,10 (вечер) нмоль/л

**МРТ гипофиза:** расположен обычно, длина 1,2 см, ширина 1,3 см, высота 0,7 см, структура неоднородна; хиазма – структура однородна, не деформирована, парасупраселлярная область не изменена. **КТ брюшной полости (с контрастированием ультравистом):** в нижнем кармане сальниковой сумки определяется овоидное образование до 17 мм в диаметре неоднородной структуры и плотности (в центре зона с более низкой плотностью) с достаточно ровным четким контуром, множественные метастазы в печени; образование сальниковой сумки (?); нарушение фильтрационно-выделительной функции левой почки; асцит; двухсторонний гидроторакс; признаки холецистопанкреатита и обострения холецистита; диффузные изменения обоих надпочечников.

**Клинический диагноз.** АКТГ-эктопический синдром, вероятно, обусловленный нейроэндокринной опухолью неуточнённой органной локализации; множественные метастазы в печени; сахарный диабет стероидного генеза (впервые выявленный); хронический панкреатит (вне обострения); хронический холецистит (вне обострения); хронический пиелонефрит (вне обострения).

Проводилась заместительная терапия инсулинами, симптоматическая терапия. В течение трех месяцев получал полихимиотерапию. Лечение осложнилось тяжёлым диспепсическим синдромом, выпадением волос на голове, теле, выраженной астенией. К концу третьего месяца полихимиотерапии развивалась пневмония, осложнённая деструкцией лёгкого и приведшая к смерти.

**Патологоанатомическое заключение:** мышечная дистрофия, отсутствие волосяного покрова на теле, двусторонняя воспалительная инфильтрация легких с геморрагическим пропитыванием (преимущественно нижних отделов), очаг деструкции в нижней доле правого легкого, заполненный свернувшейся кровью, признаки дистрофии миокарда; клапанный аппарат сердца без особенностей; ткань печени зеленовато-красная с желтушным оттенком с множественными желтовато-коричневого цвета очагами, некоторые из которых с кровоизлияниями в центре; поджелудочная железа дистрофична, уплотнена с очагами кальциноза, в хвостовой части фесточатое, овальное образование до 2,5 см в диаметре с мелкими кровоизлияниями (гистологически сходные с альфа-клетками островков поджелудочной железы); множественные очаговые, различной величины с мелкими кровоизлияниями образования в сальниковой сумке (гистологически метастазы); свёртки крови в желудке, кишечнике.

**Клиническое заключение:** АКТГ-эктопическая опухоль поджелудочной железы (вероятно из  $\alpha$ -клеток островков) с метастазами в печень, большую сальниковую сумку; двусторонняя пневмония с деструкцией правой нижней доли и легочным кровотечением; хронический панкреатит; миокардиодистрофия смешанного генеза с НК II ст.

3. 26 лет поступил с жалобами на общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки на ногах, боли в грудном и поясничном отделе позвоночника в покое, значительно усиливающиеся при движении, головные боли, сочетающиеся с высоким артериальным давлением (220/110 мм рт. ст). Считает себя больным около 2-х лет, когда стал ощущать нарастание массы тела, усилился аппетит. За 1 год масса тела увеличилась на 15 кг. За последний (перед поступлением в клинику) год стали постепенно нарастать отеки, начиная от стоп до бедер и поясницы (больше к вечеру). На коже поясни-

цы, нижнего отдела живота, бедер появились полосы «растяжения» багово-красного цвета, а несколько позднее присоединились боли в грудном, поясничном отделе позвоночника. Позднее появление болевого синдрома вероятно связано с героиновой и амфетаминовой зависимостью (в течение 5 лет). Последние 6 месяцев перед поступлением в клинику отмечает увеличение живота, появление пупочной грыжи, нарастание одышки при физической нагрузке. Передвигается с помощью костылей, последний месяц только в инвалидной коляске, в которой из-за болей в спине вынужден спать. Верифицированы хронический гепатит С, хронический токсический (алкогольный) гепатит с исходом в цирроз, артериальная гипертензия.

Кровь: умеренный лейкоцитоз ( $9,7 \cdot 10^{12}$ ) за счёт нейтрофиллёза (86,5%), снижение количества лимфоцитов (10,6%), моноцитов, при отсутствии эозинофилов; снижение уровня общего белка (52,47 г/л), умеренное повышение АЛТ (47,9 ед). АКТГ – 1146 нг/л, кортизол 42,2 мкг/дл (утром), 37,5 мкг/дл (вечером). Моча: без патологических изменений.

**МРТ гипофиза:** признаков объёмного образования не выявлено. **КТ-брюшной полости с контрастированием урографинном:** атрофия поджелудочной железы; в латеральной ножке левого надпочечника овальное патологическое образование 10X9 мм жировой плотности (-123 Н), не накапливающее контраст; диффузный остеопороз, компрессионные переломы тел позвонков. **КТ-грудной клетки:** уменьшение объёма нижних долей легких за счёт высокого стояния диафрагмы с обеих сторон; наддиафрагмально, в нижних долях обоих легких участки тяжистого однородного уплотнения легочной ткани; в  $S_3$  слева определяется периферическое очаговоподобное образование неправильной формы с чёткими неровными контурами 11x15x11 мм в структуре образования по верхнему контуру дифференцируются просветы мелких бронхов; в мягких тканях, ребрах, позвонках деструктивные изменения не выявляются; отмечается относительно равномерное снижение высоты позвонков в сегменте Th8–Th12, в большей степени передних отделов; определяются очаги остеосклероза передних отделов рёбер на границе костной и хрящевой ткани; отмечаются консолидированные переломы рёбер. **Заключение:** КТ-признаки инфилтративных изменений (плевропневмонии) нижних долей обоих лёгких; периферическое образование в  $S_3$  левого лёгкого; признаки спондилопатии.

Из-за тяжёлой сопутствующей патологии торакальные хирурги отказались оперировать. От дальнейшего обследования и лечения больной категорически отказался. Возможной причиной была затруднительная «передача» ему героина и амфетаминов, во время нахождения в лечебном

учреждении.

**Клинический диагноз:** АКТГ-эктопический синдром с неутонченной локализацией опухоли (бронхолегочной карциноид, надпочечниковая феохромоцитома) с быстро прогрессирующим течением; диффузный остеопороз, консолидированные переломы ребер (5,6 справа, 2,3,5,6 слева); дорсопатия стероидного генеза (остеопороз, переломы позвонков, дегенерация дисков) преимущественно нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника с нижним вялым парезом; токсическая полинейропатия нижних конечностей; энцефалопатия II ст. смешанного генеза; дисметаболическая миокардиодистрофия с НК 2 ст. с застойными явлениями в нижних отделах легких; хронический гепатит смешанной этиологии (С-вирусный + токсический с исходом в цирроз); синдром зависимости от нескольких ПАВ (героин, амфетамины).

**Проводимое лечение:** миокальцик до 2 доз в день (равел СВ – 1 табл. в день, энап 5 мг 2 раза в день, при необходимости анальгезирующая терапия).

Затруднения в диагностике АКТГ-эктопического синдрома были обусловлены ге-

роиновой наркоманией. Больной не ощущал болей корешкового, оссалгического характера на фоне приема наркотика, длительное время не обращался за медицинской помощью. Выявленное небольшое образование в латеральной ножке левого надпочечника по плотности соответствовало жировой ткани, а высокий уровень АКТГ с большой долей вероятности позволяли исключить кортикостерому. Так как сообщалось о наблюдении феохромоцитом [Nijhoff M.F. et al., 2009] с двойной гормональной секрецией (кортикостероиды и катехоламины), требуется определение уровней катехоламинов и их предшественников. Наиболее вероятной причиной «формирования» АКТГ-эктопического синдрома у данного больного является бронхолегочной карциноид, который, как известно, характеризуется медленным ростом [Бычков М.Б., 2005; Penezic Z. et al, 2004]. Явных признаков метастазирования не выявлено, несмотря на длительное течение заболевания. Позднюю диагностику можно объяснить несвоевременной обращаемостью, недостаточной адекватностью оценки состояния вследствие наркомании.

*Стаття надійшла до редакції: 25. 07. 2013*

**В. М. Атаманов, Т. П. Демичева**

*Пермська державна медична академія ім. ак. Є. А. Вагнера*

## АКТГ-ЕКТОПІЧНИЙ СИНДРОМ (два клінічних спостереження)

Представлені два спостереження АКТГ-ектопічного синдрому. В одному спостереженні він був обумовлений нейроендокринною пухлиною підшлункової залози, в іншому, найімовірніше, карциноїдом легені.

**Ключові слова:** АКТГ-ектопічний синдром, нейроендокринні пухлини.

**V. M. Atamanov, T. P. Demicheva**

*Perm State Medical Academy E. A. Vagner*

## ACTH-ECTOPIC SYNDROME (two clinical cases)

Authors submit complexities topical, nosology diagnostics at two patients ACTG-ectopic. In the first case primary localization-insular the device of a pancreas. In the second case, most probably, pulmonary carcinoma. Authors discuss the reasons tardy diagnostics of diseases.

**Keywords:** ACTG-ectopic syndrome, neuroendocrine tumors.