

СУБКЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ КУШИНГА НАДНИРКОВОГО ГЕНЕЗУ В ПОЄДНАННІ З РЕЦИДИВОМ ІНЦИДЕНТАЛОМИ ГІПОФІЗУ



**Щекатурова
Люція Вячеславівна**

*к. мед. н., ст. наук. спів. відділу
клінічної ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
тел.: (067) 777-44-57
e-mail: l.shchekaturova@mail.ru*

Л.В. Щекатурова, О.А. Товкай, О.Е. Третяк

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
м. Київ*

ВСТУП

Попри те, що класичний за проявами Кушинг-синдром залишається рідкісною хворобою (3 випадки на 1 мільйон населення), частота виявлення субклінічного синдрому Кушинга невпинно зростає. Останнім часом лікарі різних галузей все більшу увагу приділяють вчасній діагностиці такого ендокринного захворювання, як прихований гіперкортицизм. Синдром Кушинга (тобто комплекс відомих класичних фенотипічних та клінічних ознак надлишку глюкокортикоїдів) є прямим наслідком підвищеної секреції кортизолу, яка призводить до багатьох метаболічних порушень, таких як ожиріння, цукровий діабет або порушення толерантності до вуглеводів, артеріальної гіпертензії, остеопорозу, зниження толерантності до інфекцій, депресії, порушення менструального циклу. Саме для цієї когорти людей необхідно в першу чергу проводити скринінг на гіперкортицизм.

Найчастіше до гіперкортизолемії призводить АКТГ-секретуюча аденома гіпофізу (80%), рідше зустрічаються первинні адренал-залежні форми захворювання – кортикальні аденоми надниркових залоз, АКТГ-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз (так званий АІМАН-синдром), первинна пігментна мікронодулярна хвороба надниркових залоз (PPNAD). Рідкісною формою АКТГ-залежних варіантів гіперкортизолемії є ектопічна кортикотропін-секретуюча нейроендокринна пухлина (так званий АКТГ-ектопічний Кушинг-синдром). Водночас не слід забувати про численні випадки гормонально неактивних аденом надниркових залоз (до 10% у дорослих) та гіпофізу (5–9%),

які називаються клінічним терміном «інциденталома» та за відсутності об'єктивних доказів гормональної гіперсекреції можуть спрямувати лікаря хибним діагностичним шляхом. Таким чином, як недовиявлення, так і гіпердіагностика гіперкортизолемії можуть становити важливу проблему практичної ендокринології.

Так, в одному із досліджень у 2–3,3% пацієнтів з погано контрольованим цукровим діабетом було підтверджено синдром Кушинга, який згодом було вилікувано хірургічним шляхом. Більшість цих пацієнтів страждала однобічними аденомами наднирників [3]. В іншому дослідженні із 86 пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, гіпертонією і/або синдромом полікістозу яєчників синдром Кушинга був виявлений у 5,8% випадків [5]. Скринінгове дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією повідомляє про 0,5–1% поширеності синдрому Кушинга [4, 8]. Субклінічний синдром Кушинга також був виявлений у 10,8% пацієнтів похилого віку з остеопорозом та переломами хребців [1].

Логічний та мінімально необхідний алгоритм діагностики синдрому Кушинга, прийнятий у світі [7], наразі в більшості медичних установ України застосовується у неповному та часом спотвореному вигляді. А саме деякі фахівці у своїй практиці частіше застосовують однократне виявлення підвищеного рівня кортизолу крові, замість того, щоб призначати тести підтвердження, такі як нічний дексаметазоновий тест, добовий аналіз сечі на кортизол, аналіз крові на АКТГ або кортизол слини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Наводимо приклад клінічного випадку

субклінічного синдрому Кушинга в поєднанні з рецидивом інциденталомі гіпофізу, який демонструє складність діагностичного процесу та наслідки запізнення з верифікацією захворювання.

Пацієнт К., 46 років, госпіталізований в УНПЦЕХ (16.01.2015) зі скаргами на наявність гнійничкових ушкоджень шкіри по передній поверхні живота, підвищення АТ до 180/110 мм рт.ст., погіршення пам'яті. В грудні 2014 р. був виявлений цукровий діабет 2 типу, легкий перебіг (HbA1c-6,12%, цукор крові 9,0–7,8 ммоль/л), тому гнійничкові ушкодження шкіри були пов'язані з цукровим діабетом, і хворий надішов в УНПЦЕХ з приводу цукрового діабету. Хворіє гіпертонічною хворобою багато років, приймає біпрестаріум 5/5 мг та небілет 5 мг на добу. З анамнезу відомо, що хворий переніс гостре порушення мозкового кровообігу двічі у 2011 р.

В 2001 році була виконана операція – трансфеноїдальне видалення макроаденоми гіпофізу з приводу погіршення зору, об'єктивних даних про гормональну активність пухлини немає (дослідження не проводилися).

На догоспітальному етапі були виконані наступні аналізи: ТТГ – 0,841 мкМЕ/мл (норма 0,27–4,2), пролактин – 12,09 нг/мл (норма 4,04–15,2), паратгормон – 56,4 пг/мл, кальцитонін – менше 2 пг/мл, альдостерон – 75,4 пг/мл (норма до 157,5), ренін – 2,51 пг/мл (норма до 23), АРС – 30,0. Також привертає до себе увагу збільшення ваги тіла – 113 кг, зріст – 178 см. ІМТ – 36 кг/м², АТ при надходженні – 170/105 мм рт.ст., пульс 63 уд. на хв. Щодо інших органів і систем під час огляду змін не виявлено. За результатами лабораторного дослідження виявлено низький рівень калію крові 3,5 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л), іонізований кальцій – 1,05 ммоль/л (норма 1,05–1,3 ммоль/л), натрій – 139 ммоль/л (норма 135–150 ммоль/л). Глікемічний профіль – 5,17–6,61–6,2–6,5 ммоль/л. За даними електрокардіографії виявлено неповну блокаду правої ніжки п. Гіса, гіпертрофію лівого шлуночка, лівого передсердя, дифузні зміни міокарда. Відхилень у загальному аналізі крові, загальному аналізі сечі, інших біохімічних показників не виявлено. Щитоподібна залоза змінена, в правій долі вузли 6, 7 мм за даними УЗД.

Враховуючи, що пацієнт страждає гіпертонічною хворобою, ожирінням, гнійничковими ушкодженнями шкіри, цукровим діабетом, було запідозрено синдром Кушинга, хоча виражених змін у зовнішності, які ми звикли бачити при класичному варіанті захворювання, виявлено не було. Для остаточного підтвердження діагнозу було

виконано нічну дексаметазонову пробу, кортизол крові – 3,47 мкг/дл (норма менше 1,8), АКТГ – 8,012 пкг/мл (норма 7–63), двічі проведений добовий аналіз сечі на кортизол: 27.01.2015 – 390 мкг/24 г (норма 28,5–213,7), 13.02.2015 – 436,8 мкг/24 г (норма 28,5–213,7), Т4 вільний – 1,05 нг/дл (норма 0,93–1,71).

Проведено мультиспіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини з контрастуванням, виявлено мікронодулярну гіперплазію правого наднирника та макронодулярну гіперплазію лівого наднирника (рис.1).

Проведено мультиспіральну комп'ютерну томографію головного мозку, виявлено пухлину гіпофізу (пацієнт у 2001 р. був прооперований з приводу макроаденоми гіпофізу) (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На підставі отриманих результатів лабораторних досліджень (несупресованого рівня кортизолу в дексаметазоновій пробі, підвищеного рівня кортизолу сечі, зниженого рівня АКТГ, гіпокаліємії) та клінічних симптомів (ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія) пацієнту був встановлений діагноз: субклінічний (прихований) синдром Кушинга. Мікронодулярна гіперплазія правого наднирника та макронодулярна гіперплазія лівого наднирника (АІМАН-синдром?). Рецидив інциденталомі гіпофізу. Стан після трансфеноїдального видалення макроаденоми гіпофізу, 2001 р.

ЦВХ: наслідки ішемічного інсульту в ВББ. Цукровий діабет 2 типу, легкий перебіг, стан компенсації. Ожиріння ІІ ст. Багатовузловий зуб. Еутиреоз.

Пацієнту було рекомендовано операційне видалення лівої надниркової залози, призначено

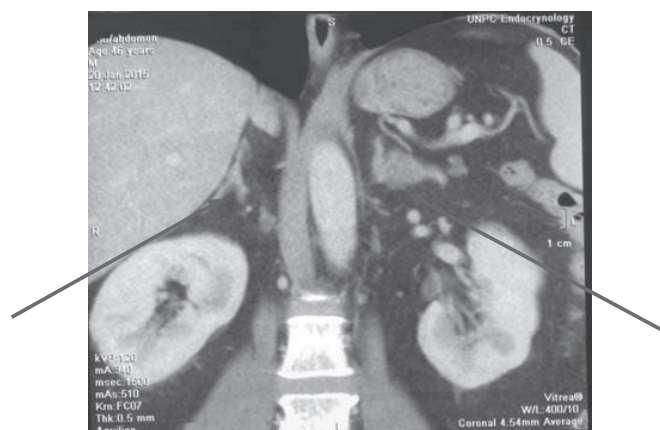


Рис. 1. Мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням, де виявлено мікронодулярну гіперплазію правої надниркової залози та макронодулярну гіперплазію лівої надниркової залози.

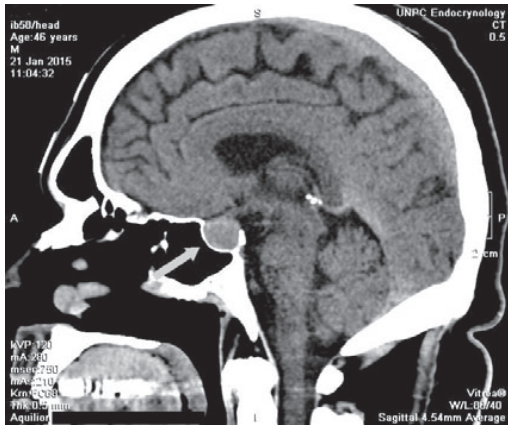


Рис. 2. Мультиспіральна комп'ютерна томографія головного мозку, де виявлено пухлину гіпофізу.

верошпірон у дозі 100 мг на день.

Хірургічний етап лікування: 17.02.2015 р. проведена лапароскопічна лівобічна адреналектомія.

Патогістологічний висновок: дифузна та мікронодулярна гіперплазія коркової речовини надниркової залози (рис. 3).

Післяопераційний перебіг – без ускладнень. Рівень ранкового кортизолу крові на 3 добу – 8 мкг/дл (нижня межа норми). Дексаметазонова (overnight) проба на кортизол через 4 тижні після операції – 1,3 мкг/дл, що підтверджує припинення автономної гіперсекреції глюкокортикоїдів наднирковими залозами. Хворого виписано під нагляд ендокринолога та кардіолога з рекомендацією контрольного обстеження через 3–4 місяці.

Довготривалий надлишок кортизолу призводить до інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, ожиріння, гіперглікемії. Надлишок кортизолу підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень, прогресування атеросклерозу, остеопорозу

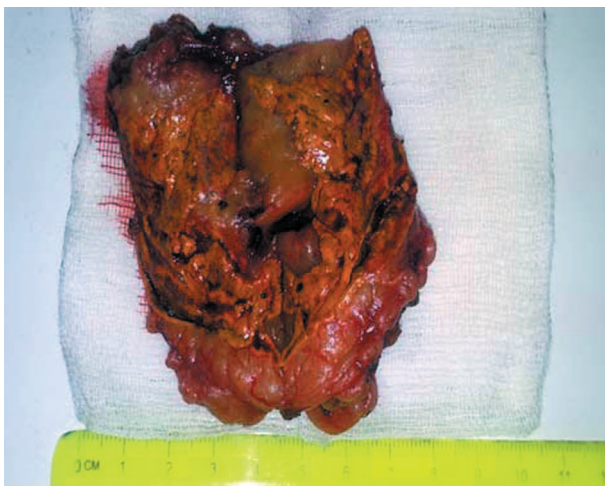


Рис. 3. Макропрепарат дифузної та мікронодулярної гіперплазії коркової речовини надниркової залози.

та ризик переломів. Причому низка робіт із дослідження ефективності адреналектомії при аденомах наднирників та субклінічному синдромі Кушинга переконливо демонструють можливість зворотного розвитку більшості з перелічених проявів гіперкортизолемії, насамперед стосовно нормалізації глікемії, артеріального тиску, ваги, мінеральної щільності кісткової тканини [2, 6].

Європейські популяційні дослідження повідомляють про частоту захворюваності на клінічний (очевидний) синдром Кушинга в два-три випадки на 1 млн жителів на рік та поширеності 1,2–5,5 на 100 тис. популяції (табл. 1). Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, вік пацієнтів з уперше встановленим діагнозом – від 20 до 40 років, діагностика часто невчасна і становить від 2 до 5 років від моменту маніфестації. Водночас усе більше дослідників сповіщають про недостатню увагу прихованим формам гіперкортизолемії, вчасне лікування яких дозволяє позбутися численних метаболічних та серцево-судинних проблем [2, 6, 9]. До числа причин автономної гіперсекреції кортизолу протягом останніх двох десятиріч додалися нові захворювання, такі як АКГГ-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз (АІМАН-синдром з ектопічними рецепторами кортикального шару), первинна пігментна мікронодулярна хвороба надниркових залоз (PPNAD) та ін. Їх дедалі частіше знаходять шляхом виявлення відповідних результатів візуалізаційних досліджень, гіперкортизолемії, супресованого рівня АКГГ та характерних макроскопічних ознак видаленого препарату. Хірургічне лікування для АІМАН-синдрому є високоефектив-

Таблиця 1

Частота захворюваності на клінічний синдром Кушинга

Дослідження	Захворюваність на 100 тис. населення на рік	Поширеність на 100 тис. населення
Etxabe, 1994 (Spain)	0,24	3,9
Lindholm, 2001 (Denmark)	0,12	–
Davis, 2001 (Great Britain)	0,2–0,3	2–3
Daly, 2006 (Belgium)	–	5,5
Fernandez, 2010 (Great Britain)	–	1,2
Arnardottir, 2011 (Iceland)	0,15	3

ним навіть за умов видалення лише більш зміненої надниркової залози. Лікування PPNAD-синдрому може потребувати тотальної адреналектомії при значній гіперкортизолемії [10].

Обов'язковим елементом діагностики є не тільки підтвердження надлишку секреції кортизолу корою наднирників, а й докази автономності цієї секреції, що підтверджується низьким або нижньонормальним рівнем АКТГ у крові в ранковій годині. Після операції пацієнти можуть потребувати замісної терапії глюкокортикоїдами.

ВИСНОВКИ

Прихований (субклінічний) синдром Кушинга насправді може бути відомим симптомокомплексом помірної гіперкортизолемії без яскравих зовнішніх фенотипічних ознак. Діагностика має бути спрямована на підтвердження автономної гіперсекреції глюкокортикоїдів та її залежності від кортикотропної активності гіпофізу. Наявність значного відсотку гормонально-неактивних інциденталом надниркових залоз та гіпофізу, а також непухлинних форм гіперпластичного ураження надниркових залоз має бути врахована при визначенні належної лікувальної тактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Chiodini, I.* Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis / I. Chiodini, M.L. Mascia, S. Muscarella, C. Battista // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 541–548.
2. *Mitchell, I.C.* "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients / I.C. Mitchell, R.J. Auchus, K. Juneja // *Surgery.* – 2007. – Vol. 142. – P. 900–905.
3. *Catargi, B.* Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes / B. Catargi, V. Rigalleau, A. Poussin, N. Ronci-Chaix // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5808–5813.
4. *Omura, M.* Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan / M. Omura, J. Saito, K. Yamaguchi, Y. Kakuta, T. Nishikawa // *Hypertens Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 193–202.
5. *Ness-Abramof, R.* Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese / R. Ness-Abramof, D. Nabriski, C.M. Apovian // *Obes Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1217–1221.
6. *Terzolo, M.* Subclinical Cushing's syndrome. Pituitary / M. Terzolo, G. Reimondo, S. Bovio, A. Angeli – 2004. – Vol. 7. – P. 217–223.
7. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // *J. of Clinical*

Endocrinology & Metabolism. – May 2008. – Vol. 93 (5). – P. 1526–1540.

8. *Anderson, Jr. GH.* The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients / Jr. GH. Anderson, N. Blakeman, D. H. Streeten // *J Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – P. 609–615.
9. *Tsagarakis, S.* Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications / S. Tsagarakis, D. Vassiliadi, N. Thalassinou // *J. Endocrinol Invest.* – 2006. – Vol. 29. – P. 471–482.
10. *Young, W. F. Jr.* The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses / Young W. F. Jr., du Plessis H., Thompson G. B., Grant C. S., Farley D. R., Richards M. L., Erickson D., Vella A., Stanson A. W., Carney J. A., Abboud C. F., Carpenter P. C. // *World J Surg.* – 2008. – Vol. 32(5). – P. 856–862.

РЕЗЮМЕ

Субклінічний синдром Кушинга надниркового генезу в поєднанні з рецидивом інциденталомі гіпофізу

Л.В. Щекатурова, О.А. Товкай, О.Е. Третьяк

На прикладі клінічного спостереження рецидиву пухлини гіпофізу в пацієнта з гіперкортизолемією розглянуті питання диференційної діагностики між субклінічним синдромом Кушинга та хворобою Кушинга. Підкреслено значення дотримання послідовних кроків алгоритму діагностики гіперкортицизму в пацієнтів з цукровим діабетом, ожирінням, артеріальною гіпертензією в поєднанні з інциденталомією гіпофізу.

Ключові слова: субклінічний синдром Кушинга, діагностика, кортизол, кортикотропін.

РЕЗЮМЕ

Субклинический синдром Кушинга надпочечникового генеза в сочетании с рецидивом инциденталомы гипофиза

Л.В. Щекатурова, А.А. Товкай, Е.Э. Третьяк

На примере клинического наблюдения рецидива опухоли гипофиза у пациента с гиперкортизолемией рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики между субклиническим синдромом Кушинга и болезнью Кушинга. Подчеркнуто значение правильного выполнения последовательных шагов алгоритма диагностики гиперкортицизма у пациентов с сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией в сочетании с инциденталомой гипофиза.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга, диагностика, кортизол, кортикотропін.

SUMMARY

Subclinical Cushing syndrome of adrenal genesis in conjunction with relapse of pituitary incidentalomas

L.V. Schekaturova, O.A. Tovkay, O.E. Tretyak

On example of clinical observation of pituitary tumor recurrence with hypercortisolemia issues of differential diagnosis between subclinical Cushing's

syndrome and Cushing's disease are examined. The importance of proper implementation of sequential steps of the algorithm of diagnosis of hypercorticism among patients with diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, combined with pituitary incidentalomas is stressed.

Key words: subclinical Cushing's syndrome, diagnostics, cortisol, corticotropin.

Дата надходження до редакції 24.04.2015 р.