

Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения

Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В.*, Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Манченко О.В., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Гиперкортицизм — тяжелая эндокринная патология, сопровождающаяся нарушением метаболизма белков, углеводов, липидов и развитием специфического «кушингоидного» ожирения. Мы представляем клинический случай пациента с гиперкортицизмом центрального генеза. Пациент имел длительный анамнез заболевания из-за сложностей в дифференциальной диагностике гиперкортицизма и метаболического синдрома на уровне врачей первичного звена. Кроме того, сложности в топической локализации новообразования и дальнейшем хирургическом и терапевтическом лечении потребовали применения всех новейших достижений в области ведения пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. *Ключевые слова:* гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга, ожирение, метаболический синдром.

Hypercortisolism and metabolic syndrome: the complexities of the differential diagnosis and treatment

Dzeranova L.K., Pankratova Yu.V.*, Belaya Z.E., Pigarova E.A., Manchenko O.V., Rozhinskaya L.Ya., Grigor'ev A.Yu., Kolesnikova G.S.

Resume. Hypercortisolism is a severe endocrine disorder that leads to all types of metabolic disturbances. The most frequent symptom of hypercortisolism is a specific weight gain and body fat distribution — “cushingoid” obesity which clinically reflects the pathological changes in protein, carbohydrate and lipids metabolism. We provide a clinical case of a patient with Cushing's disease. This clinical case represents challenges in the differential diagnosis of this rare endocrine disorder and metabolic syndrome, and specific approach in further evaluation and treatment of Cushing's disease that requires all the latest technology in this field to be employed. *Keywords:* hypercortisolism, Cushing disease, obesity, metabolic syndrome.

*Автор для переписки/Correspondence author — pankratov.po@yandex.ru

Введение

Гиперкортицизм представляет собой состояние, в основе которого лежит длительное действие избытка глюкокортикостероидных гормонов (ГКС).

В норме ГКС участвуют во всех видах обмена (в метаболизме белков, углеводов, липидов), в связи с чем патофизиологические и клинические изменения при гиперкортицизме колеблются в широких пределах.

Избыточная масса тела, или ожирение — наиболее типичное проявление гиперкортицизма, встречается в 90% случаев [17].

По данным Fraser R. и соавт., в большей части наблюдений обнаруживается корреляция между степенью ожирения и уровнем суточной экскреции кортизола с мочой [8].

Существующий ряд клинических особенностей, позволяющий дифференцировать синдром Кушинга от ожирения, включает в себя проксимальную мышечную слабость, багровые широкие стрии, легкое

возникновение петехий и экхимозов при мельчайшей травматизации кожных покровов.

По данным Tauchmanova L. и соавт., пациенты с болезнью Иценко-Кушинга имеют осложнения, типичные для больных с ожирением. Патологический гиперкортицизм приводит к развитию всех компонентов метаболического синдрома. Из обследованных автором пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, 60,7% имели артериальную гипертензию, у 71,4% выявлены липидные нарушения, 28,6% имели нарушение толерантности к глюкозе, 35,7% сахарный диабет 2 типа (СД2) и 53,6% имели нарушения в гемостазе [14].

Наиболее частая причина гиперкортицизма — АКТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза (кортикотропинома). В 5–15% случаев болезни Иценко-Кушинга кортикотропиномы не поддаются визуализации при КТ или МРТ головного мозга, что затрудняет своевременную постановку диагноза и приводит к неоправданному дальнейшему диагностическому поиску [2].

Таблица 1

	Результат	Референсные значения
Кортизол утром исходно, нмоль/л	826,1	123,0–626,0
АКТГ утром, пг/мл	30,83	7,0–66,0
Малая проба (после приема 1 мг дексаметазона), нмоль/л	628,2	подавление до менее 50 нмоль/л
Большая проба (после приема 8 мг дексаметазона), нмоль/л	444,6	подавление на 50% и более
Ремиссия СД2 через 10 лет (% б-х)	36	13

Из всех визуализирующих методов наиболее высокой ценностью обладает магнитно-резонансная томография (МРТ).

Однако и МРТ в виде стандартно применяемого T1-взвешенного изображения визуализирует только 60% от всех кортикотропином, в связи с тем, что МР-сигнал от них часто идентичен МР-сигналу нормальной ткани гипофиза [10]. Применение контрастного вещества при проведении МРТ увеличивает диагностическую точность [10, 13].

Так, Steiher E. и соавт. показали, что обнаружение аденомы гипофиза на T1-взвешенных изображениях увеличилось с 47% до 91% после введения контраста (гадолиния) [13].

В связи с вышеизложенным, нам представляется интересным следующее клиническое наблюдение.

Пациент Е., 53 лет, поступил в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на выраженную мышечную слабость в поясе верхних и нижних конечностей; повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., гиперемии лица, появление петехиальных высыпаний на коже, одышку при привычной физической нагрузке, боли в спине, в коленных, голеностопных, плюсне-фаланговых суставах стоп; прибавку в весе, изменение внешности, непропорциональное распределение подкожно-жировой клетчатки.

Анамнез жизни: более чем в течение 20 лет страдает ХОБЛ, хроническим обструктивным бронхитом. Аллергоанамнез и наследственность — без особенностей.

Из анамнеза болезни известно, что в течение последних 2 лет стал обращать внимание на усиление

Таблица 2

Показатель	Уровень гормона	Референтный интервал
Св. кортизол в моче, нмоль/24 часа	419,4	40–413
Св. кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	44,1	0,5–9,4
Малая проба с дексаметазоном, нмоль/л	942	Подавление до менее 50 нмоль/л
Кортизол в сыворотке крови в 23:00, нмоль/л	576	46–270
АКТГ в 8:00, пг/мл	84,8	7–66
АКТГ в 23:00, пг/мл	68,3	0–30
Большая проба с дексаметазоном, нмоль/л	Исход – 773 Подавление – 632	Для центрального гиперкортицизма подавление более 50%

одышки при привычной нагрузке, прибавку в весе при нормальном пищевом поведении, выраженную слабость, повышение артериального давления. Пациент был обследован в пульмонологическом отделении областной больницы в связи с имеющимся в анамнезе хроническим обструктивным бронхитом, где впервые выявлено повышение уровня кортизола до 642,8 нмоль/л (123–626 нмоль/л). Несмотря на выявленный гиперкортицизм, инициирована парентеральная терапия ГКС с целью купирования обструкции дыхательных путей. В связи с прогрессированием гиперкортицизма на фоне экзогенного введения ГКС и ухудшением состояния пациент был переведен в эндокринологическое отделение областной больницы. Данные обследования приведены в таблице 1.

При проведении МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза получено не было. По данным МСКТ забрюшинного пространства, объемных образований надпочечников не выявлено.

Пациент был направлен в ФГБУ ЭНЦ с предварительным диагнозом «болезнь Иценко-Кушинга» без визуализации аденомы.

Объективно: рост 175 см, вес 91 кг, ИМТ 29,7 кг/м². Гиперстенического телосложения. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно по «кушингоидному типу», в над- и подключичных областях «подушки» из подкожно-жировой клетчатки. Мраморность кожных покровов, матронизм лица (рис. 1). Пастозность голеней. Грудная клетка эмфизематозной формы. В легких дыхание жесткое, по всей поверхности выслушиваются сухие хрипы. ЧД 19 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 88 уд. в мин. АД 150/90 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненная, клинически — эутиреоз.

В биохимическом анализе крови пациента обратили на себя внимание изменения со стороны липидного обмена.



Рис. 1. Внешний вид пациента при поступлении в ФГБУ ЭНЦ

Известно, что ГКС усиливают липолиз, приводя к увеличению концентрации в плазме свободных жирных кислот и триглицеридов [7], увеличивают и содержание жира в организме, и его перераспределение. Кроме того, ГКС моделируют физиологию жировой ткани, изменяя секрецию адипокинов непосредственно или в связи с развивающейся инсулинорезистентностью [12], стимулируют дифференцировку адипоцитов, способствуя образованию новых клеток жировой ткани посредством активации транскрипции ряда ключевых генов [3].

Инсулинорезистентность, развивающаяся вследствие высокого уровня кортизола, подтверждена рядом клинических и экспериментальных исследований [14].

У нашего пациента определялись гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение фракции ЛПНП и индекса атерогенности. Была инициирована терапия статинами с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с дислипидемией.

Таким образом, некоторые сложности в диагностике эндогенного гиперкортицизма могло вызвать нормальное содержание кортизола в суточной моче. Однако возможности определения свободного кортизола в моче в диагностике гиперкортицизма не превышают 80% [4]. Значительно чаще у пациентов наблюдается нарушение циркадного ритма секреции кортизола, что проявляется в повышении уровня кортизола в слюне и в крови в 23:00. У данного пациента наблюдалось двукратное повышение кортизола в слюне в 23:00 по отношению к референтному интервалу, разработанному в ЭНЦ для автоматизированного электрохемилюминесцентного метода [1]. Кроме того, у пациента отсутствовало подавление кортизола в ходе малой пробы с дексаметазоном (исследование кортизола утром в крови после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 накануне).

Отсутствие подавления кортизола в крови после приема 1 мг дексаметазона и повышенный уровень АКТГ свидетельствовали в пользу наличия АКТГ-зависимого гиперкортицизма, наиболее частой причиной которого является кортикотропинома гипофиза. Однако при проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением данных за наличие аденомы гипофиза получено не было. Не

было также должного подавления кортизола в ходе большой пробы с дексаметазоном (исследование уровня кортизола утром после приема 8 мг дексаметазона в 23:00 накануне) — кортизол снизился на 18% от исходного. Это послужило поводом к проведению селективного забора крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином — с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма, по результатам которого подтвержден центральный генез гиперкортицизма (градиент между правым синусом и периферией/нижней полую вену составил 1,5 до стимуляции и 14 после стимуляции десмопрессином (таб. 3)).

Пациенту проведена трансназальная аденомэктомия в условиях не визуализировавшейся аденомы. По данным гистологии, в удаленной ткани определялись фрагменты базофильной аденомы гипофиза. Иммуногистохимически — ткань аденомы экспрессировала АКТГ, экспрессии КРГ не было выявлено.

В раннем послеоперационном периоде клинических проявлений надпочечниковой недостаточности — основного предиктора радикально проведенной операции — не было. Более того, сохранялись лабораторные признаки гиперкортицизма: нарушение ритма АКТГ 87,5/91,8 нмоль/л и кортизола 853,8/799,2 нмоль/л, поэтому в послеоперационном периоде пациенту назначен препарат из группы ингибиторов стероидогенеза — Низорал в суточной дозе 600 мг.

При повторной госпитализации через 6 месяцев сохранялись клинические и лабораторные признаки гиперкортицизма. При проведении большой дексаметазоновой пробы подавления кортизола более чем на 50% от исходного уровня не наблюдалось (исходный уровень кортизола 863,8 нмоль/л, после приема 8 мг дексаметазона 514,3 нмоль/л). При МРТ данных за наличие образования в гипофизе не получено. По совокупности данных вновь возникло подозрение на наличие у пациента АКТГ-эктопического синдрома. В ходе диагностического поиска при МСКТ органов грудной клетки в паравазальной клетчатке обнаружены объемные образования малых размеров 20x4x12 мм и 12x7x14 мм. Исследована кровь на маркеры нейроэндокринных опухолей. При получении результатов отмечено превышение референсных значений уровня

Таблица 3

Время	АКТГ				
	Правый синус	Левый синус	Периферия	Макс. градиент между центром и периферией до и после стимуляции	Макс. градиент между правым и левым синусом до и после стимуляции
-5	55,5	44,5	35,2	1,5	1,2
0	49,4	31,7	22,8	2,1	1,5
3	339,4	70,3	23,9	14,2	3,3
5	283,7	85,1	36,1	7,8	3,3
10	485,3	272,5	56,0	8,6	1,7



Рис. 2. Внешний вид пациента после повторной трансназальной аденомэктомии

хромогранина А до 21,0 Ед/л (2–18 Ед/л) и серотонина — 219,1 нг/мл (2–18 нг/мл). Состояние пациента расценено как АКТГ-эктопический синдром с возможной локализацией объемного процесса в полости грудной клетки. Пациент консультирован в онкологическом центре, проведена биопсия образования. Гистологически данных за опухолевую природу не получено. Продолжена терапия Низоралом в дозе 600 мг в сутки.

Через короткий промежуток динамического наблюдения пациент вновь госпитализирован в ФГБУ ЭНЦ с клинической картиной гиперкортицизма. Лабораторные данные подтвердили отсутствие ремиссии: ритм АКТГ 110,3/89,1 пг/мл, ритм кортизола 762,2/612,8 нмоль/л, экскреция кортизола с мочой 568,8 нмоль/сут.

При МРТ определялась неоднородность структуры гипофиза и послеоперационные кистозные изменения.

Учитывая отсутствие ремиссии заболевания, тяжесть течения гиперкортицизма, иммуногистохимическое подтверждение АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза в ходе первого нейрохирургического вмешательства было решено провести повторную трансназальную аденомэктомию.

В ходе операции проведена ревизия полости турецкого седла, удалены рубцово-измененные ткани. Гистологически среди фиброзных полей была обнаружена микроскопическая частица базофильной аденомы гипофиза.

В раннем послеоперационном периоде у пациента развились типичные признаки надпочечниковой недостаточности: общая слабость, тошнота, снижение аппетита. Кортизол после операции составил 17,7 нмоль/л, АКТГ — 1,2 пг/мл. Полученные данные свидетельствовали об успешном исходе операции, радикальном удалении АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза, которая располагалась среди рубцово-измененных тканей.

Пациенту назначена заместительная терапия ГКС.

Через 6 месяцев после аденомэктомии пациент поступил в ФГБУ ЭНЦ. Клинически у пациента отмечалась ремиссия болезни Иценко-Кушинга (рис. 2).

При обследовании: ритм АКТГ 5,6/2,3 пг/мл, ритм кортизола 57,2/297,7 нмоль/л.

Болезнь Иценко-Кушинга без визуализации аденомы гипофиза приводит к выбору часто неадекватной тактики ведения пациента, несвоевременной радикальной аденомэктомии и инвалидизации вследствие развития тяжелых осложнений гиперкортицизма.

При оценке эффективности нейрохирургического лечения в ФГБУ ЭНЦ: ремиссия заболевания наблюдается в 87,6%, клиническое улучшение в 4,8% случаев, без эффекта остаются 7,6% случаев [2].

Данные ФГБУ ЭНЦ по частоте ремиссии после трансназальной аденомэктомии сопоставимы с данными, опубликованными в литературе по анализу эффективности аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга [9, 16].

McCane D. и соавт. при анализе результатов аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга показали, что критериями эффективности и радикальности следует считать уровень кортизола после операции меньше чем 50 нмоль/л, кортизол в суточной моче менее чем 248 нмоль/л, АКТГ менее 10 пг/мл. Такие же результаты были получены и другими авторами, которые показали, что длительная и стойкая ремиссия у пациентов после аденомэктомии наблюдалась при развитии в раннем послеоперационном периоде вторичной надпочечниковой недостаточности, требующей заместительной терапии глюкокортикоидами [9, 5, 15].

Метаболические нарушения у пациента, сохраняющиеся и в период ремиссии болезни Иценко-Кушинга, свидетельствуют о необходимости наблюдения и коррекции всех видов обменов в послеоперационном периоде у больных с гиперкортицизмом. Так, по данным Colao A. и соавт., в течение 5 лет после наступления ремиссии болезни Иценко-Кушинга концентрации холестерина, ЛПНП, индекс атерогенности, уровень инсулина остаются выше референсных значений, что ставит этих пациентов в группу высокого риска по сердечно-сосудистым осложнениям и после достижения ремиссии заболевания [6].

В данном клиническом случае, несмотря на длительную терапию статинами, с дебюта заболевания отмечались гиперхолестеринемия, триглицеридемия, дислипидемия с повышением фракции ЛПНП.

Выявленная у пациента гиперурикемия до 525,8 мкмоль/л с исходом в подагрический артрит корректировалась предельно допустимыми с учетом СКФ пациента (80 мл/мин) дозами Аллопуринола (200 мг/сут).

Таким образом, данное клиническое наблюдение представляет собой интерес в связи со схожестью клинической картины метаболического синдрома и редкого нейроэндокринного заболевания, ранняя диагностика и лечение которого, несомненно, позволяют добиться хороших клинических результатов. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма и нейрохирургическое вмешательство были проведены с использованием новейших достижений современной медицины

Однако, несмотря на значительное клиническое улучшение после достижения ремиссии заболевания (снижение массы тела, нормальное перераспределение подкожно-жировой клетчатки, увеличение мышечной силы и улучшение самочувствия), полного восстановления всех видов обмена не наблюдалось и сохранились элементы метаболического синдрома.

Пациент нуждается в дальнейшем наблюдении специалистов, как для исключения рецидива заболевания, так и для коррекции метаболического синдрома.

Литература

1. Белая ЖЕ, Ильин АВ, Мельниченко ГА, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Огнева НА, Бутрова СА, Трошина ЕА, Колесникова ГС, Дедов ИИ. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Ожирение и метаболизм 2011;27(2):56–63.
2. Арапова СД, Белая ЖЕ, и др. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. акад. РАН и РАМН И.И.Дедова, чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. М., 2011.
3. Дзеранова ЛК, Парамонов ВМ, Рожинская ЛЯ, Плещева АВ, Манченко ОВ, Воронцов АВ, Колесникова ГС, Григорьев АЮ, Пигарова ЕА. Особенности жирового обмена при болезни Иценко-Кушинга. Ожирение и метаболизм 2010;1(22):58–62.
4. Alexandraki KI, Grossman AB. Novel insights in the diagnosis of Cushing's syndrome. Neuroendocrinology 1992;1:35–43 (2010).
5. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, McCance DR, Sheridan B. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63(5):549–559.
6. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2664–72.
7. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Effects of the normal nocturnal rise in cortisol on carbohydrate and fat metabolism in IDDM. Am J Physiol 1995;268 (4Pt 1):E595–E603.
8. Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. Hypertension. 1999;33(6):1364–8.
9. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):6348–6357.
10. Chowdhury IN, Sinaii N, Oldfield EH, Patronas N, Nieman LK. A change in pituitary MRI protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results. Clin Endocrinol (Oxf) 2010 April;72(4):502–506.
11. McCane DR, Besser M, Atkinson AV. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease Clin. Endocrinol 1996;44-1:1–6.
12. Peppas M, Krania M, Raptis SA. Hypertension and other morbidities with Cushing's syndrome associated with corticosteroids: a review. Integr Blood Press Control 2011;4:7–16.
13. Steiner E, Imhof H, Knosp E. Gd-DTPA enhanced high resolution MR imaging of pituitary adenomas. Radiographics 1989;9:587–598.
14. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(11):4872–8.
15. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, Savage MO, Afshar F, Besser GM. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;38:73–78.
16. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Ther Clin Risk Manag 2010;6:505–516.
17. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982;2:646–649.

Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Панкратова Ю.В.	ординатор отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: pankratov.po@yandex.ru
Белая Ж.Е.	к.м.н., вед.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: jannabelaya@gmail.com
Пигарова Е.А.	к.м.н., ст.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: kpigarova@gmail.com
Манченко О.В.	к.м.н., вед.н.с. отделения МР-томографии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Рожинская Л.Я.	проф. д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Григорьев А.Ю.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейрохирургии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Колесникова Г.С.	д.м.н., гл.н.с. лаборатории гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва