



УДК: 616.453.72-008.61

Н.И. Волкова^{1,2}, М.И. Антоненко¹, Л.А. Ганенко²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НЕОЧЕВИДНОЕ, НО ВЕРОЯТНОЕ, ИЛИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ БЕЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

²МБУЗ «Городская больница № 4»,
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Богатяновский спуск 27. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

В контексте клинического случая освещены особенности клиники и диагностики синдрома гиперкортицизма без специфических клинических признаков.

Ключевые слова: синдром гиперкортицизма, скрининг, ожирение.

N.I. Volkova^{1,2}, M.I. Antonenko¹, L.A. Ganenko²

A CLINICAL CASE: UNOBVIOUS, BUT PROBABLE, OR HYPERCORTISOLISM DEVOID OF SPECIFIC CLINICAL SIGNS

¹Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine № 3,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

²Municipal Hospital # 4
27, Bogatyanovsky str., Rostov-on-Don, 344006, Russia. E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

Within the bound of clinical case there are discussed typical clinical and laboratory features of hypercortisolism devoid of specific clinical signs.

Key words: syndrome of hypercortisolism, screening, obesity.

Большинство эндокринных заболеваний были описаны еще до широкого внедрения лабораторных и инструментальных методов, и поэтому основой диагностики служили клинические проявления. Стоило увидеть специфический habitus, столь характерный для эндокринной патологии, и диагноз был установлен. На основе именно таких клинически ярких форм были сформулированы центральные представления о заболеваниях и разработаны диагностические критерии.

Следует отметить, что в последние десятилетия стали преобладать эндокринопатии, имеющие слабо выраженные клинические формы [1]. Одной из причин этого, вероятнее всего, является внедрение высокоточных лабора-

торных методов диагностики в рутинную клиническую практику, что позволяет выявлять заболевания на так называемых преклинических стадиях. При этом на сегодняшний день распространенность клинически стертых форм эндокринных заболеваний значительно превышает распространенность их клинически выраженных форм [1]. Таким образом, многие сформулированные ранее представления о заболевании не согласуются с современными.

На примере одного из самых клинически ярких эндокринологических заболеваний, которым, безусловно, является эндогенный синдром Кушинга (СК), нам хотелось бы проиллюстрировать сказанное выше.

Представление пациентки

Пациентка, 53 года, поступила с жалобами на избыточный вес, выраженное отложение жира в области шеи и спины (рис.1), неэффективность диет и физических нагрузок, повышение давления. Данные анамнеза заболевания: стремительное увеличение веса стала отмечать с 50 лет, когда наступила менопауза. Так, за 2 года поправилась на 25 кг, несмотря на строгое соблюдение диеты и регулярный режим физических нагрузок. По поводу основной жалобы (выраженное отложение жира в области

шеи и спины, что с ее слов напоминало «горб») многократно была консультирована разными специалистами. В итоге был выставлен диагноз «гигантская липома спины» и выполнено оперативное вмешательство по ее удалению, которое лишь усугубило имеющийся косметический дефект. Данные объективного осмотра: индекс массы тела 48 кг/м^2 , окружность талии 136 см, значительное отложение жира шейно-грудном отделе позвоночника. Стоит отметить, что какие-либо симптомы, патогномоничные для гиперкортицизма, отсутствовали.



Рисунок 1. Выраженное отложение жира в области шеи и спины

Несмотря на отсутствие специфических признаков гиперкортицизма, был ли повод заподозрить СК у пациентки?

Синдром Кушинга — это комплекс симптомов и признаков, возникающих в результате длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов [1]. Чаще всего причиной СК является экзогенный прием препаратов глюкокортикоидов. В свою очередь эндогенный СК является менее распространенной нозологией, в основе которой лежит гиперпродукция кортикостероидов надпочечниками.

Клинический синдром гиперкортицизма включает в себя многочисленные симптомы и признаки, что обусловлено наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях [2]. Симптомы можно разделить на неспецифические и специфические. В основе последних лежит именно длительный гиперкортицизм. К ним относят характерные фиолетовые стрии более 1 см в ширину, слабость проксимальных мышц конечностей, плетору лица и нетравматичное образование кровоподтеков. Данные симптомы являются хорошими отличительными признаками, и наличие их у пациента является главным показанием к проведению скрининга на гиперкортицизм в настоящее время [3].

Однако на сегодняшний день накопилось достаточное количество исследований, изучавших гиперкортицизм в различных популяциях пациентов, результаты которых подвергли этот тезис сомнению.

Во-первых, было показано, что у большинства пациентов с гиперкортицизмом специфические симптомы могут быть либо слабо выражены, либо вообще отсутствовать [4, 5, 6]. Имеется ряд опубликованных данных о случаях СК, которые были клинически представлены только гипертензией или сахарным диабетом. В связи со все большей встречаемостью таких случаев, был введен термин «клинически скрытый гиперкортицизм», подчеркивающий отсутствие специфических признаков последнего в клинической картине.

Во-вторых, было неоднократно продемонстрировано, что распространенность такого клинически скрытого гиперкортицизма значительно выше среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением по сравнению с общей популяцией [4].

Таким образом, на сегодняшний день точно известно по крайней мере два факта: во-первых - в клинической картине гиперкортицизма преобладают неспецифические симптомы, широко распространенные в общей популя-



ции; во-вторых - отсутствие специфических клинических признаков СК не исключает наличие гиперкортицизма.

У нашей пациентки отсутствовали специфические признаки гиперкортицизма. Однако, учитывая жалобы и анамнез заболевания, в частности значительную прибавку массы тела, несмотря на соблюдение диеты и режима физических нагрузок, что говорило в пользу симптоматического характера ожирения; объективного осмотра, выявившего выраженное отложение жира в области шеи и спины, что также не характерно для алиментарно-конституционального ожирения, было принято решение исключить синдром гиперкортицизма.

Диагностика синдрома гиперкортицизма

В качестве скринингового теста был выполнен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Получены следующие результаты: кортизол плазмы на следующее утро после приема 1 мг дексаметазона составил 425,04 нмоль/л (норма менее 50), что потребовало проведения подтверждающих тестов. Был определен свободный кортизол в суточной моче, составивший 165 мкг/сут (норма менее 180), и определен кортизол плазмы в 24-00, составивший 419,5 нмоль/л (норма менее 207 нмоль/л) с расчетом циркадного ритма секреции кортизола 96% (норма менее 50) [3].

Как интерпретировать полученные дискордантные результаты исследований нашей пациентки?

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике синдрома гиперкортицизма, в качестве скринингового теста могут использоваться 3 высокочувствительных исследования: супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, определение ночного кортизола в слюне дважды, определение свободного кортизола в суточной моче дважды. Физиологическое обоснование использования этих тестов состоит в том, что при гиперкортицизме имеет место автономная, с нарушением ритма гиперсекреция кортизола соответственно [3]. В случае, если тест дает положительный результат, для подтверждения гиперкортицизма необходимо провести любой другой из оставшихся двух.

В целом проблема диагностики гиперкортицизма состоит в том, что, во-первых, отсутствует высокоспецифичный тест, позволяющий подтвердить заболевание, во-вторых, отсутствует «золотой стандарт» лабораторной диагностики. Именно поэтому, не имея других альтернатив для подтверждения синдрома гиперкортицизма, предлагается использовать комбинацию из высокочувствительных тестов [3].

В частности, что касается диагностики клинически скрытого гиперкортицизма, то в ряде исследований было показано, что не все три перечисленных теста могут быть использованы. Теоретически предполагается (и практически подтверждается), что при клинически скрытом гиперкортицизме имеет место автономная гиперсекреция кортизола, достаточная для подавления гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси, но не достаточная для появления специфических клинических признаков [7, 8]. Иными словами, ритм секреции кортизола нарушен всегда, но не обязательно, что повышенная секреция кортизола в ночное время приведет к увеличению общего ко-

личества кортизола за сутки. Исходя из этого считается, что определение свободного кортизола в суточной моче не является высокочувствительным тестом для диагностики клинически скрытого гиперкортицизма, а наиболее чувствительными являются супрессивный тест с 1 мг дексаметазона и уровень ночного кортизола в слюне [7]. Однако, учитывая ограниченную доступность последнего теста, его эквивалентом может служить определение кортизола плазмы в 24-00 с возможным расчетом циркадного ритма секреции кортизола.

У нашей пациентки на основании результатов супрессивного теста с 1 мг дексаметазона, уровня кортизола плазмы в 24-00 и коэффициента циркадного ритма секреции кортизола был подтвержден диагноз синдром гиперкортицизма.

Дальнейшая тактика ведения пациентки

После того, как был подтвержден диагноз гиперкортицизма, необходимо было определить его форму (АКТГ-зависимый или АКТГ-независимый) с проведением топической диагностики, а также выявить осложнения гиперкортицизма.

Согласно результатам проведенных лабораторных исследований, а именно: уровень АКТГ 7,36 пг/мл (норма 5-46); результаты супрессивного теста с 8 мг дексаметазона - кортизол плазмы до пробы - 509 нмоль/л, после пробы - 461 нмоль/л, процент подавления кортизола 9%, было установлено, что имеет место АКТГ-независимый синдром гиперкортицизма. Выполнено СКТ надпочечников и обнаружено образование левого надпочечника 3,2x2,8x4,5 с нативной плотностью «-7НУ».

Следующим этапом обследования было выявление осложнений гиперкортицизма. Нами было установлено, что имеет место синдром инсулинорезистентности, дислипидемия, симптоматическая артериальная гипертензия, диспластическое ожирение.

Таким образом, пациентке был выставлен окончательный клинический диагноз: синдром Иценко-Кушинга



Рисунок 2. Кортикальная аденома.



(кортикостерома левого надпочечника) II степени тяжести; осложнения: синдром инсулинорезистентности, дислипидемия, симптоматическая артериальная гипертензия II ст, риск 3, диспластическое ожирение III степени (ИМТ 48 кг/м²). Далее пациентка была направлена к хирургу-эндокринологу, где ей была выполнена левосторонняя адреналэктомия (рис. 2).

В ранний послеоперационный период развилась надпочечниковая недостаточность, что является «золотым» стандартом диагностики синдрома гиперкортицизма, в связи с чем была назначена заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами.

Спустя 6 месяцев после операции функция гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси была восстановлена полностью и необходимость в заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами отпала.

На настоящий момент, спустя год после оперативного вмешательства, пациентка похудела на 12 кг, уровни липидов и артериального давления в пределах нормы без какой-либо лекарственной терапии. Таким образом, у пациентки не осталось ни одного резидуального осложнения гиперкортицизма.

Информация к размышлению

Несмотря на то, за последние сто лет с момента первого описания синдрома гиперкортицизма произошел колоссальный прорыв в изучении и понимании данного состояния, у многих врачей остается представление, что пациенты с гиперкортицизмом должны иметь такой же клинический вид, как та молодая женщина лет Minnie G., которую впервые описал Harvey Cushing в 1912 г. (рис. 3).

На настоящий момент стоит помнить, что у многих пациентов отсутствуют специфические клинические признаки гиперкортицизма, наличие которых долгое время служило показанием к проведению скрининга СК. В связи с этим пациенты с гиперкортицизмом, но без специфических его признаков, могли оставаться долгое время вне поля зрения врачей, как было с нашей пациент-



Рисунок 3. Первая описанная H. Cushing пациентка Minnie G. с гиперкортицизмом, 1912 г.

кой, у которой с момента начала предъявления активных жалоб до установления диагноза прошло 3 года. Более того, из-за неверного первоначального диагноза ей было проведено необоснованное оперативное вмешательство.

Как известно, синдром гиперкортицизма является заболеванием с тяжелыми инвалидизирующими осложнениями, смертность от которого в 5 раз выше, чем в общей популяции [9]. Поэтому постановка диагноза на ранних этапах развития заболевания, до развития выраженной клинической картины, имеет крайне актуальное значение, поскольку позволит не только улучшить качество жизни, но и продлить ее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shlomo Melmed et al. Williams textbook of endocrinology.— 12th ed. Philadelphia, PA, USA, 2012.
2. Newell-Price J., Bertagna X., Nieman L.K. Cushing's syndrome // Lancet. - 2006. - № 367. - P. 1605—1617.
3. Nieman L.K. The Diagnosis of Cushing's Syndrome // An Endocrine Society Clin. Pract. Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - № 93. - P. 1526—1540.
4. Tabarin A., Perez P. Pros and cons of screening for occult Cushing syndrome // Nat. Rev. Endocrinol. - 2011. - № 7 (8). - P. 445—55.
5. Volkova N., Antonenko M., Ganenko L. Screening for Cushing's Syndrome in overweight, type-2 diabetic hospitalized patients in the absence of specific signs or symptoms of hypercortisolism // Endocrine Reviews. - 2012. - № 33. - Issue 03.
6. Volkova N., Antonenko M., Ganenko L. Prevalence of Occult Cushing's Syndrome in overweight patients devoid of specific clinical signs and symptoms of hypercortisolism // Endocrine Reviews. - 2012. - № 33. - Issue 03.
7. Friedman T.C., Ghods D.E. et al. High prevalence of normal tests assessing hypercortisolism in subjects with mild and episodic Cushing's syndrome suggests that the paradigm for diagnosis and exclusion of Cushing's syndrome requires multiple testing // Horm. Metab. Res. - 2010. - № 42 (12). - P. 874—81.
8. Colao A., Pivonello R., De Leo M. Subclinical Cushing's syndrome // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2012. - № 26. - P. 497—505.
9. Clayton R.N. Mortality in Cushing's disease // Neuroendocrinology. - 2010. - № 92. - P. 71—76.

ПОСТУПИЛА: 23.01.2013