

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ГИПОФИЗАРНОГО СИНДРОМА ГИПЕРКОРТИЦИЗМА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

¹Никонова Л. В., ¹Тишковский С. В., ²Мартинкевич О. Н., ³Бутрим О. С.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

³Волковысская центральная районная больница, Волковыск, Беларусь

В настоящей публикации рассматривается клинический случай успешной диагностики и лечения аденокортикотропин (АКТГ)-зависимого синдрома гиперкортицизма, обусловленного гормонально-активной микроаденомой гипофиза.

Ключевые слова: гиперкортицизм, кортизол, аденокортикотропный гормон, гипофиз, надпочечники.

Для цитирования: Диагностика и лечение АКТГ-зависимого гипофизарного синдрома гиперкортицизма. Случай из практики / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. Н. Мартинкевич, О. С. Бутрим // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 597-601. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-597-601>

Введение

АКТГ-зависимый гипофизарный синдром гиперкортицизма – тяжелое нейроэндокринное заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, протекающее с клинической картиной гиперкортицизма, обусловленное наличием опухоли гипофиза или гиперплазии клеток гипофиза и характеризующееся повышенной секрецией АКТГ и увеличением продукции кортизола корой надпочечников [1]. При данном заболевании нарушен нормальный циркадный ритм секреции АКТГ. Частота пиков секреции АКТГ сохранена, однако повышена их амплитуда и длительность. Отсутствует четкая синхронизация секреторной динамической активности АКТГ и кортизола [2]. Высокие концентрации АКТГ воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов [1, 2].

Установить диагноз гиперкортицизма достаточно трудно, т. к. многие симптомы (увеличение массы тела, повышение артериального давления (АД), общая слабость, повышение уровня глюкозы крови) не специфичны и встречаются при многих заболеваниях [3, 4].

Цель – представить клинический пример успешной диагностики и лечения АКТГ-зависимого гипофизарного синдрома гиперкортицизма.

Описание клинического случая

Пациентка П., 50 лет, в январе 2019 г. госпитализирована в эндокринологическое отделение учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница» (УЗ «ГОКБ») для подбора терапии впервые выявленного сахарного диабета (СД). При поступлении пациентка предъявляла жалобы на сухость во рту, выраженную общую слабость, дискомфорт в мышцах конечностей, головокружение, ухудшение зрения, повышение гликемии, повышение АД, снижение веса на 6 кг за последние 2 месяца.

Из анамнеза известно, что в декабре 2018 г. пациентка находилась на стационарном лечении в УЗ «Городская клиническая больница № 2» по

поводу ушиба левой нижней конечности и появления гематом нижних конечностей. В стационаре в ходе обследования выявлена гликемия 18,4 ммоль/л. Выставлен диагноз: сахарный диабет 1 типа? Назначена инсулинотерапия. Пациентка была направлена на стационарное лечение в эндокринологическое отделение УЗ «ГОКБ» для уточнения типа диабета и компенсации углеводного обмена.

Из перенесенных заболеваний – простудные.

Из объективного осмотра: характерно кушингоидное телосложение (подкожно жировая клетчатка распределена неравномерно, с преимущественным отложением в области живота и шеи), одутловатость и гиперемия лица, гирсутизм, гиперпигментация нижних конечностей, бледность кожных покровов. При этом рост 174 см, вес 59 кг, ИМТ 19,49 кг/м². АД 140/85 мм рт. ст. ЧСС – 79 в минуту. Мочеиспускание частое и обильное. В остальном без особенностей.

В биохимическом анализе крови отмечены: высокий уровень холестерина – 7,8 ммоль/л; триглицеридов – 1,76 ммоль/л; глюкоза венозной крови натощак – 10,0 ммоль/л; снижение уровня калия – до 2,4 ммоль/л, Ca⁺⁺ – 2,04 ммоль/л. Гликированный гемоглобин – 9,4% (норма 4-6,5%). Гликемический профиль: 7,9; 7,4; 10,5; 9,4; 8,8 ммоль/л. Назначена инсулинотерапия: протагин 12 Ед утром и 8 Ед в 22.00 п/к, моноинсулин ЧР 8-8-6 Ед п/к.

В ОАК и ОАМ патологических изменений не выявлено.

Данные объективного осмотра и лабораторных исследований свидетельствовали о возможности наличия у пациентки гиперкортицизма и стероидного СД, в связи с чем проведено дополнительное обследование: определение уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови, дексаметазоновые пробы, МРТ гипофиза, МРТ надпочечников, РКТ позвоночника.

Профиль кортизола крови: 22.00 – 1398,8 нм/л (норма 140-160 нм/л), в 8.00 кортизол >2000,0 нм/л. Кортизол в слюне – 21,7 нм/л

(норма 0,2-4 нм/мл). АКТГ – 72,9 пг/мл (норма 7-63 пг/мл). С целью дифференциальной диагностики генеза гиперкортицизма проведены дексаметазоновые пробы (малый и большой тесты Лиддла).

Малая дексаметазоновая проба – кортизол в сыворотке крови утром – 551,8 нм/л. Большая дексаметазоновая проба: кортизол в сыворотке крови утром – 185,8 нм/л.

МРТ гипофиза. Турецкое седло обычной формы, размеры его не увеличены, дно и стенки имеют ровные и четкие контуры. Гипофиз расположен интраселлярно. Верхний контур гипофиза несколько вогнутый. В структуре базальных отделов аденогипофиза справа определяется участок измененного сигнала: гиперинтенсивен в T2, изоинтенсивен в T1, овоидной формы, с четкими контурами, однородной структуры, размерами 0,2×0,15×0,15 см. Заключение: микроаденома гипофиза (рис. 1).

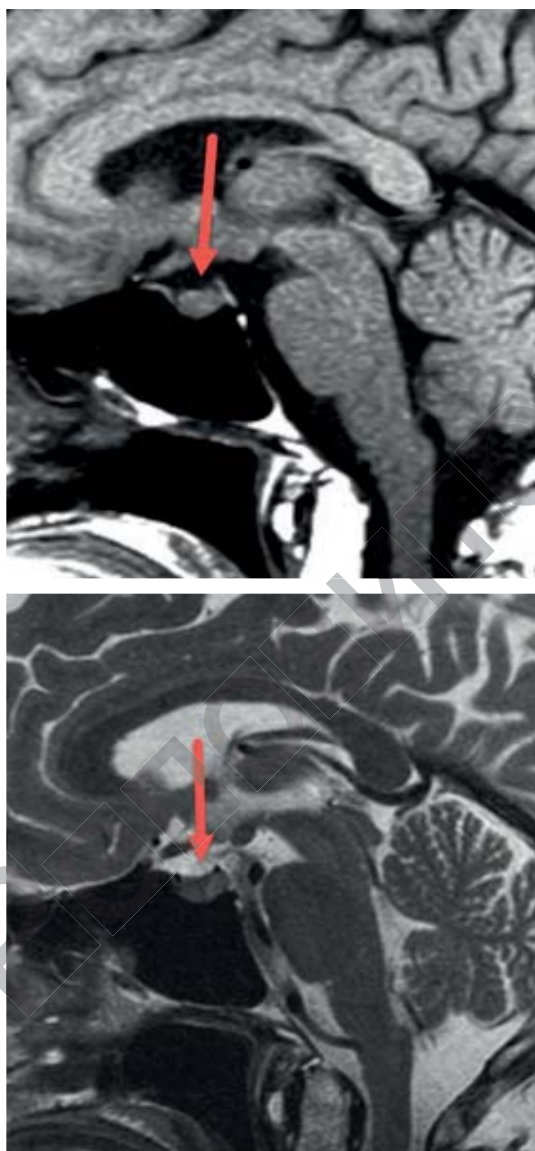


Рисунок 1. – МРТ-картина объемного образования гипофиза (микроаденома)

Figure 1. – MRI picture of the volumetric formation of the pituitary gland (microadenoma)

МРТ надпочечников. Надпочечники обычно расположены, контуры четкие, структура однородная. Отмечается утолщение обоих надпочечников. Заключение: надпочечники с признаками гиперплазии (рис. 2).

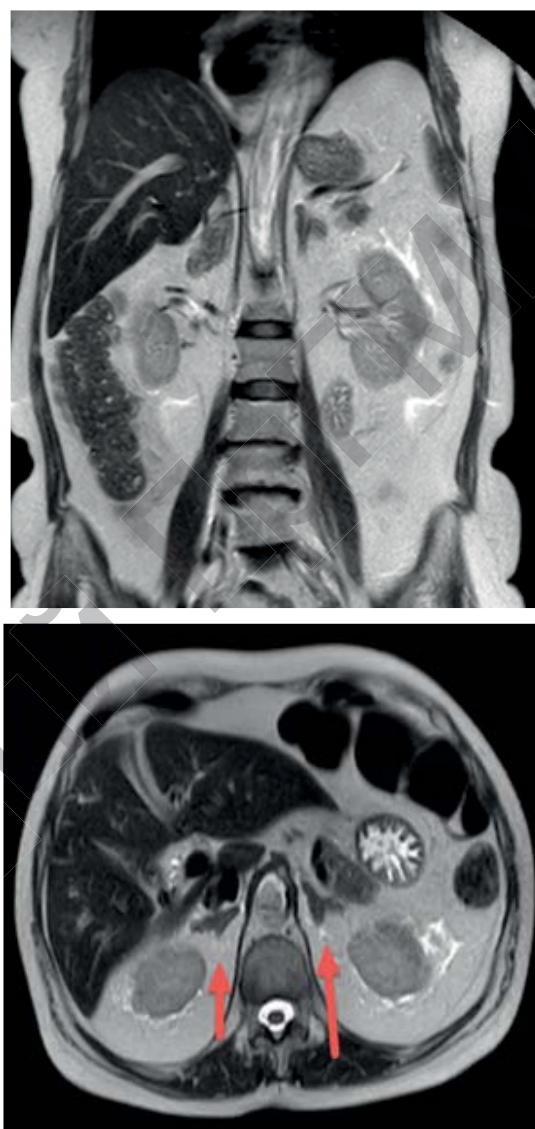


Рисунок 2. – МРТ-картина гиперплазии обоих надпочечников

Figure 2. – MRI picture of hyperplasia of both adrenal glands

РКТ поясничного отдела позвоночника. Остеоденситометрия – лучевая нагрузка: 1,0 мЗв. Оценка минерализации костей проводилась на уровне L 1, 2, 3, 4 позвонков. Плотностные характеристики губчатого вещества исследованных позвонков в среднем составляют, соответственно: 53,6;46,3;107,4;81,8 HU, а в эквиваленте гидроксиапатита Ca^{++} составляет, соответственно, 36,8;32,6;80,2;57,7 мг/см³ (в среднем 51,8 мг/см³). T-score: 4,4, что соответствует остеопорозу Z-score: 3,2, что значительно ниже уровня возрастных пределов.

Результаты оценки минерализации костей и состояния плотности костной ткани представлены на рисунках 3, 4.

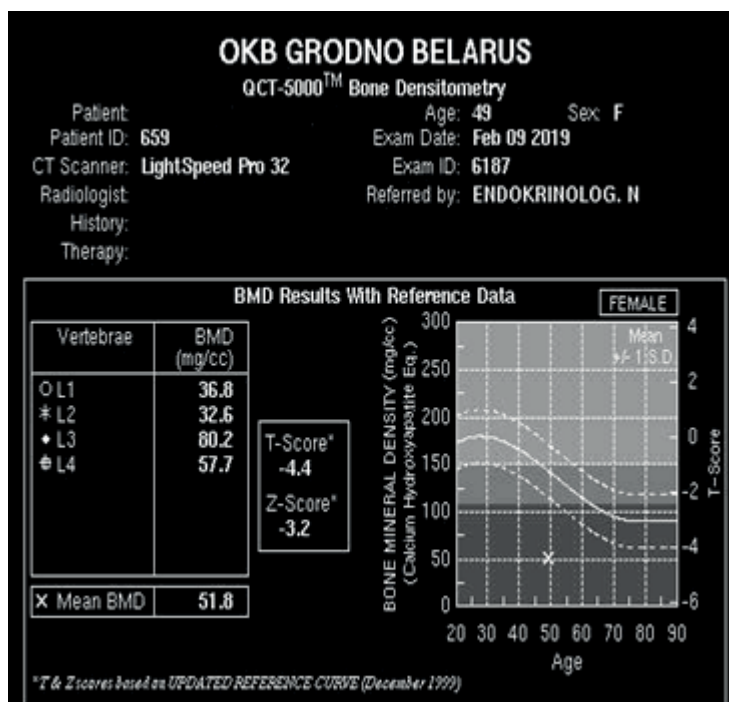


Рисунок 3. – Результаты оценки минерализации костей

Figure 3. – Results of bone mineralization assessment

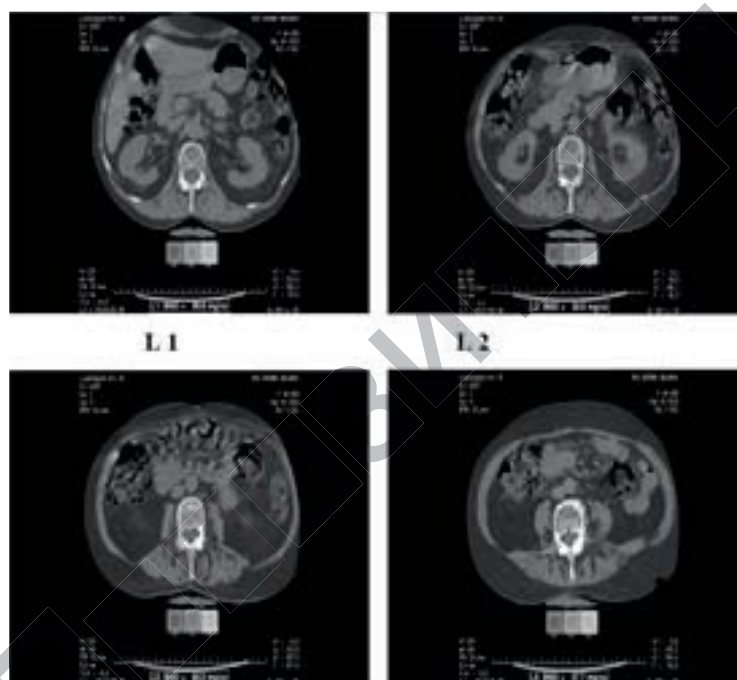


Рисунок 4. – Состояние плотности костей на уровне L 1, 2, 3, 4 позвонков

Figure 4. – The state of bone density at the level L 1, 2, 3, 4 vertebrae

Таким образом, по данным клинического и лабораторно-инструментального обследования подтверждено наличие АКТГ-зависимого синдрома гиперкортицизма, обусловленного гормонально активной микроаденомой гипофиза. Выставлен клинический диагноз: синдром гиперкортицизма, впервые выявленный. Стероид-

ный сахарный диабет, впервые выявленный. Дисгормональный остеопороз (T-score: -4,4). Вторичная коагулопатия. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты. АГ1, риск 4 Н1.

Пациентка направлена в Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения для консультации и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Диагноз был подтвержден, пациентке рекомендовали оперативное лечение.

12.03.2019 г. в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» проведено эндоскопическое трансназальное удаление кортикотропной микроаденомы гипофиза. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, однако отмечались жалобы на жажду и головные боли, полиурия – до 5 л в сутки, но при этом нормализовался уровень глюкозы в крови (4,38-4,87-4,92-4,81 ммоль/л) и кортизола крови – 129,0 Нм/л. Характерно было снижение плотности мочи (1005-1010 г/л) и увеличение ночного (2260 мл) и суточного (3810 мл) диуреза, а также снижение ТТГ – 0,211 мЕд/л (норма 0,27-4,2 мЕд/л) и Т4св – 6,45 пмоль/л (норма 12-22 пмоль/л).

15.03.2019 г. проведены МРТ головного мозга, МРТ лицевого черепа, МР-диффузия: послеоперационные изменения в интраселлярной области, в основной пазухе. Желудочки мозга нормальных размеров, без деформаций. Субарахноидальные пространства не расширены. Срединные структуры не смещены. Краниоспинальный переход без особенностей. При проведении диффузионно-взвешенной томографии участков ограничения диффузии в веществе мозга не выявлено. В правых отделах моста телеангиоэктазия. Заключение: состояние после оперативного вмешательства.

Для коррекции углеводного обмена назначен моноинсулин ЧР 4-4-4 Ед п/к перед основными приемами пищи. С целью нормализации тиреоидного статуса рекомендован левотироксин натрия – 50 мкг в сутки. Выписана 20.03.2019 г. в удовлетворительном состоянии.

23.03.2019 г. госпитализирована в эндокринологическое отделение УЗ «ГОКБ» с жалобами на слабость, сухость во рту, жажду. На амбулаторном этапе получала моноинсулин ЧР 4-4-4 Ед п/к, инсулин протамин ЧС 4 Ед п/к в 22.00.

Во время стационарного лечения, учитывая снижение уровня глюкозы крови (3,9; 4,6; 5,2; 3,5 ммоль/л), было принято решение отменить инсулинотерапию.

В анализе мочи по Зимницкому по прежнему сохранялся низкий удельный вес (1001-1003 г/л) и увеличенный суточный диурез (4550 мл), что могло свидетельствовать о развитии послеоперационного транзиторного несахарного диабета. Со стороны тиреоидного статуса отмечалась нормализация показателей ТТГ 3,6 мЕд/л; Т4св 15,2 пмоль/л; Т3св 5,3 пг/мл, что позволило отменить прием левотироксина натрия.

С целью коррекции полидипсии, полиурии на фоне основной патологии назначен десмопрессина ацетат 10 мкг/доза по 1 дозе 2 раза в день в нос (Апо-десмопрессин спрей).

Выписана 01.04.2019 г. в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке: болезнь Иценко-Кушинга, кортикотропная микроаденома гипофиза, состояние после оперативного лечения от 12.03.2019 г. (эндоскопическое трансназальное удаление микроаденомы) послеоперационный (транзиторный) несахарный диабет. Стероидный сахарный диабет, компенсация. Остеопороз, сочетанного генеза, Т=-4,4. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты. АГ1, Риск 4. Н1. Рекомендовано: десмопрессин 0,1 мг 1 раз в сутки с контролем выпитой и выделенной жидкости в сутки, контролем АД, контролем удельного веса мочи в динамике. Пища, богатая кальцием и витамином Д. Аллендронат 10 мг 1 раз в день, натошак. Са/ДЗ 1000 мг/800 ЕД в сутки. Метопролол 25 мг по 1 табл. утром и вечером. Контроль денситометрии 1 раз в год. Контроль УЗИ почек 1 раз в год. Контроль уровня кальция, фосфора крови 1 раз в 6 месяцев. Контроль уровней ТТГ, Т4св, Т3св, кортизола, гликемии в динамике. МРТ гипофиза с контрастированием – контроль через 6 месяцев.

Выводы

Данный клинический случай – пример необычной манифестации АКТГ-зависимого гипопитуитарного синдрома гиперкортицизма, начавшегося с клиники нарушения углеводного обмена при отсутствии характерных жалоб и симптомов гиперкортицизма.

АКТГ-зависимый гипопитуитарный синдром гиперкортицизма – полисимптомное заболевание, поэтому его необходимо исключать у пациентов с центральным ожирением, в постклимактерическом периоде, со склонностью к спонтанным кровоизлияниям, с лунообразным типом лица, с гирсутизмом, с наличием стрий, артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе или впервые выявленным сахарным диабетом [3, 5].

При обследовании пациента с подозрением на АКТГ-зависимый гипопитуитарный синдром гиперкортицизма необходимо исследовать уровень АКТГ, кортизола в крови, моче, слюне и подтвердить, что продукция последнего не подавляется малой дексаметазоновой пробой, так как при АКТГ-зависимом гипопитуитарном синдроме гиперкортицизма выработка АКТГ будет подавляться только под действием высокой дозы дексаметазона [1, 2, 6].

Эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза – метод выбора при лечении АКТГ-зависимого гипопитуитарного синдрома гиперкортицизма, что приводит к ремиссии заболевания и нормализации обмена веществ, в том числе и углеводного обмена [3, 6].

Литература

1. Эндокринология : национальное руководство : краткое издание / И. И. Дедов [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 832 с.
2. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L. K. Nieman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 1526-1540. – doi: 10.1210/jc.2008-012.
3. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г. А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 55-77. – doi: 10.14341/probl201561278-79.
4. Персонализированная эндокринология в клинических примерах / И. И. Дедов [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 434 с.
5. Кузнецов, Н. С. Актуальность и перспективные направления изучения проблемы субклинического синдрома Кушинга / Н. С. Кузнецов, Н. В. Латкина, Ю. А. Каминарская // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 13-22. – doi: 10.14341/serg2016113-22.
6. Кирилук, М. Л. Диагностика и лечение гипопитуитарного синдрома Кушинга / М. Л. Кирилук // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – Т. 62, № 6. – С. 182-193.

References

1. Abdulhabirova FM, Andreeva EN, Artemova AM, Barmina II; Dedov I I, Melnichenko GA, editors; Rossijskaja asociacija jendokrinologov. Jendokrinologija. Nacionalnoe rukovodstvo. Kratкое izdanie [Endocrinology. National leadership. Brief Edition]. 2-e izd. Moskva: GJeOTAR-Media; 2018. 828 p. (Russian).
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008;93(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-012.
3. Melnichenko GA, Dedov II, Belaja ZhE, Rozhinskaja LJ, Vagapova GR, Volkova NI, Grigorev AJ, Grineva EN, Marova EI, Mkrtumjan AM, Trunin JuJu, Cherebillo VJu. Bolezn Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, differencialnaja diagnostika, metody lechenija [Cushing's Disease: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods]. Problemy jendokrinologii [Problems of endocrinology]. 2015;61(2):55-77. doi: 10.14341/probl201561278-79. (Russian).
4. Melnichenko GA, Troshina EA, Marova EI, Rozhinskaja LJ; Dedov II, editor. Personalizirovannaja jendokrinologija v klinicheskikh primerah [Personalized endocrinology in clinical examples]. Moskva: GJeOTAR-Media; 2018. 434 p. (Russian).

5. Kuznecov NS, Latkina NV, Kaminarskaja JuA. Aktualnost i perspektivnye napravlenija izuchenija problemy subklinicheskogo sindroma Kushinga [Relevance and perspective concept of investigation of subclinical Cushing's syndrome]. *Jendokrinnaja hirurgija* [Endocrine Surgery]. 2016;10(1):13-22. doi: 10.14341/serg2016113-22. (Russian).
6. Kiriljuk ML. Diagnostika i lechenie gipofizarnogo sindroma Kushinga [Diagnosis and treatment of hypophyseal Cushing's Syndrome]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* [International endocrinology journal]. 2014;62(6):182-193. (Russian).

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY DEPENDENT SYNDROME OF HYPERCORTICISM (CLINICAL CASE)

¹Nikonova L. V., ¹Tishkovskiy S. V., ²Martinkevich O. N., ³Butrim O. S.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

³Volkovysk Central District Hospital, Volkovysk, Belarus

This article describes a clinical case of successful diagnosis and treatment of adrenocorticotropin (ACTH) dependent syndrome of hypercorticism caused by the hormonally active pituitary microadenoma.

Keywords: hypercorticism, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, pituitary, adrenal glands.

For citation: Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Martinkevich ON, Butrim OS. Diagnosis and treatment of pituitary dependent syndrome of hypercorticism (Clinical case). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(5):597-601. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-597-601>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru
Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkov-sky@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6970-276X
Мартинкевич Ольга Николаевна / Martinkevich Olga, e-mail: omartina@tut.by
Бутрим Ольга Сергеевна / Butrim Olga, e-mail: gt-kafedra@yandex.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.04.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019