

рака предстательной железы в твердую мозговую оболочку // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2010. – Т. II. № 1. – С. 76–81.

2. Kleinschmidt-DeMasters B. K. Dural metastases. A retrospective surgical and autopsy series // Arch. path. lab. med. – 2001. – Vol. 125. – P. 880–887.

3. Laigle-Donadey F., Taillibert S., Mokhtari K. et. al. Dural metastases // J. neuro-oncol. – 2005. – Vol. 75. – P. 57–61.

4. N' dri Oka D., Varlet G., Boni N. et. al. Dural metastasis of prostatic adenocarcinoma presenting as acute intracranial subdural hematoma: a case report // J. neuroradiol. – 2000. – Vol. 27. – P. 282–284.

5. Al-Mefty O. Meningiomas. – New York: Raven Press, 1991.

Поступила 15.04.2015

О. Н. РОСТОВЦЕВА¹, Л. С. МАЛЫГИНА¹, Т. А. МИСЕРБУЛАТОВА¹, С. В. КОЛОЯН²

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЦИКЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Кафедра эндокринологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России (КубГМУ), Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 2521744. E-mail: endocrinkgmu@mail.ru;

²ООО «Краснодарский медико-биологический центр», Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 34. E-mail: oscar-kmbc@mail.ru

В последние годы классификацию гиперкортицизма дополняет циклическая форма болезни Иценко-Кушинга (БИК), причиной которой в большинстве случаев является опухоль гипофиза – кортикотропинома. У некоторых пациентов с циклической формой БИК клинические признаки могут быть непостоянными или отсутствовать, «случайно» выявляясь при лабораторном исследовании в виде высокого уровня кортизола [1]. Изложенная ниже история пациентки демонстрирует редко встречающуюся форму циклического гиперкортицизма у девушки 18 лет.

Ключевые слова: циклическая болезнь Иценко-Кушинга, кортикотропинома, кортизол.

O. N. ROSTOVTSOVA¹, L. S. MALYGINA¹, T. A. MISERBULATOVA¹, S. V. KOLOYAN²

SUBCLINICAL MANIFESTATION OF THE CYCLICAL CUSHINGS DISEASE

¹Endocrinology department Kuban state medical university, Russia, 350063, Krasnodar, 4, Sedina str.; tel. (861) 2521744. E-mail: endocrinkgmu@mail.ru;

²Medico-biological center of Krasnodar, Russia, 350042, Krasnodar, 34, 40 Let Pobedy str. E-mail: oscar-kmbc@mail.ru

In recent years, the classification of Cushing complements the cyclic form of Cushing's disease (BIC), the cause of which in most cases is a pituitary tumor – kortikotropinomy. Some patients with cyclic form BIC clinical signs may be unstable or absent, «accidentally» revealed by laboratory study of high levels of cortisol [1]. Set out below shows the history of the patient is rarely found form cyclic Cushing girl 18 years.

Key words: cyclic Cushing's disease, kortikotropinomy, cortisol.

Введение

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – это тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное образованием аденомы гипофиза и/или гиперплазией кортикотрофов, продуцирующих избыточное количество адренкортикотропного гормона (АКТГ), и развитием синдрома гиперкортицизма [1]. Клинические проявления БИК хорошо изучены, широко известны врачам разных специальностей и включают следующие синдромы: артериальную гипертонию, системный остеопороз, нарушение половой функции, трофические изменения кож-

ных покровов, энцефалопатию, миопатию, иммунодефицит, нарушение углеводного обмена и другие. Однако в последние годы в классификации гиперкортицизма [1] была отдельно выделена редкая форма БИК – циклическая [2]. Общепринятыми критериями для диагностики циклической формы БИК является наличие трех пиков и двух спадов секреции кортизола. Причиной циклической БИК в 54% случаев является кортикотропинома, в 26% – АКТГ-эктопическая опухоль, в 11% – опухоль надпочечников [3]. Циклическая форма БИК может иметь классические проявления, но

у незначительной части пациентов клинические признаки БИК могут быть непостоянными или отсутствовать, поэтому заболевание легко пропустить. Результаты высокого уровня кортизола могут быть получены случайно [1]. Так, описаны циклический синдром БИК, зависимый от приема пищи, а также циклический гиперкортицизм, имевший место только во время четырех беременностей у женщины с двусторонней узловой гиперплазией надпочечников, что было связано с аномальной рецепторной экспрессией лютеинизирующего гормона и хорионического гонадотропина человека [5].

Больная А., 18 лет, обратилась на кафедру эндокринологии КубГМУ 18 сентября 2014 г. с жалобами на отсутствие менструаций, повышенный рост волос на спине и бедрах.

Из анамнеза известно, что данные жалобы появились у пациентки 2 года назад, в 16 лет, когда впервые обратилась к врачу-гинекологу по поводу вторичной аменореи. Пациентка получала лечение препаратами прогестерона без стойкого эффекта. С 16 лет наблюдалась у эндокринолога, был установлен гиперинсулинизм, принимала метформин 850 мг по 1 таблетке в 2 раза в день, похудела на 8 кг. Менструальный цикл не восстановился. Для уточнения диагноза была неоднократно госпитализирована в больницу г. Геленджика и эндокринологическое отделение детской краевой клинической больницы г. Краснодара.

С 9 лет диагностированы: долихосигма, перегиб желчного пузыря, дополнительная хорда в полости левого желудочка, сколиоз позвоночника. Несколько раз было зарегистрировано повышение систолического артериального давления до 140–150 мм рт. ст. Менархе в 13 лет. Менструальный цикл носил регулярный характер до 16 лет. В настоящее время учится в техникуме, на уроках физкультуры занимается в общей группе, нагрузки переносит хорошо.

Объективный статус на момент обращения. Физическое развитие соответствует возрасту и полу. Рост соответствует генетически прогнозируемому – 159 см, вес 53 кг, объем талии 76 см, индекс массы тела 21 кг/м². По сравнению с фотографией на паспорте четырехлетней давности в настоящее время имеет место слабо выраженный матронизм (округлость лица, легкий рубеоз щек). Отмечается мраморный рисунок на коже дистальных отделов конечностей. Едва заметна повышенная сальность центральной части лица и волосистой части головы. Отмечается низкий рост волос на шее с переходом на верхнюю треть спины в виде «дорожки». Также усилен рост волос на лице (по типу бакенбард), крестце и внутренней поверхности бедер (14 баллов по шкале Галвея). Над гребнями подвздошных костей, на внутренней поверхности бедер небольшое коли-

чество тонких стрий без атрофии подкожно-жирового слоя, «перламутрового» и бледно-розового цветов. Молочные железы достаточно развиты, при надавливании на соски выделяется капля молочно-белого цвета. Мышечная сила достаточная. Тоны сердца звучные, ритмичные. Результаты ортостатической пробы: в положении лежа АД 111/70 мм рт. ст., пульс 70 уд. в мин, в положении сидя АД 126/76 мм рт. ст., пульс 73 уд. в мин, в положении стоя АД 123/83 мм рт. ст., пульс 79 уд. в мин.

Результаты общего, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, электролиты крови в пределах допустимых значений. В ходе ночного теста после приема 1 мг дексаметазона в 23 часа уровень кортизола в плазме крови, исследованного на следующее утро, составил 18,4 мкг/дл (при эндогенном гиперкортицизме составляет ≥ 2 мкг/дл) [4]. При супрессивной пробе с 2 мг дексаметазона (2014 г.) уровень кортизола уменьшился до 2,4 мкг/дл, что составило >60% от исходного уровня (характерно для гипофизарного происхождения эндогенного гиперкортицизма). Тем не менее диагноз «болезнь Иценко-Кушинга» не был установлен в течение 2 лет, поскольку клинические проявления были незначительны, а результаты лабораторных тестов (табл. 1) и дополнительных исследований дискордантны: у пациентки периодически нормализовывались уровень кортизола и ритм суточной секреции.

В 2013 г. на боковом снимке черепа турецкое седло «корытообразной» формы, имеются остеопороз спинки, явления эндокраниоза, усиление рисунка пальцевых вдавлений, венозно-диплопического рисунка в лобно-теменной области, участки обызвествления черепных швов, сглаженность каскада черепных ямок. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и гипофиза (2013 г.) имеются признаки начального увеличения размеров гипофиза, отклонение воронки гипофиза влево, не исключается микроаденома гипофиза. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (2013 г.) патологических изменений не выявлено.

Однако, учитывая наличие неоспоримых фактов, свидетельствующих в пользу БИК: 1) органическое происхождение гиперкортицизма (отсутствие подавления в ходе ночного теста с 1 мг дексаметазона); 2) косвенные признаки микроаденомы, выявленные методами топической диагностики, – пациентке был сформулирован окончательный диагноз: «Микроаденома гипофиза (кортикотропинома). Болезнь Иценко-Кушинга, циклическая форма. Гиперинсулинизм. Вторичная аменорея, галакторея. Не исключен стероидный остеопороз». Больная была направлена на дальнейшее обследование и лечение

Гормональные исследования крови больной А.

Показатель	Годы исследований					Норма
	2013		2014			
Кортизол крови, мкг/дл	30,3 ¹	17,4 ²	22,6 ¹	–	24,7 ¹	1–22,0
– утро (8.00)	–	–	11,4 ²	–	20,0	1,5–16,6
– вечер (23.00)	–	–	–	–	–	–
Кортизол суточной мочи, мкг/дл	–	348*	–	–	85,6 ²	4,3–176
Адренкортикотропный гормон, пг/мл	–	–	65,8	68	56,0	<46,0
Лютеинизирующий гормон, мМЕд/мл	2,29	1,02	0,52	–	0,57	0,5–15,0
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕд/мл	5,85	3,59	2,13	–	–	1–9,2
Эстрадиол, пг/мл	32,0	–	14,0	–	32,0	5–200,0
Тестостерон общий, нг/мл	1,47	1,73	1,20	–	2,1	0,4–1,4
Дегидроэпиандростерона сульфат, мкг/дл	–	412	337,0	–	902,9	200–400
Инсулин, МЕ/мл	–	–	–	–	–	–
– базальный	11,6	17,3	–	10	54,7	6–27,0
– через 2 ч после нагрузки глюкозой	251,0	–	–	–	–	2,0–28,4
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,18	1,37	1,15	–	2,24	0,4–4,9
Свободный тироксин, нг/дл	0,92	–	0,88	–	0,88	0,7–1,7
Пролактин, мМЕ/мл	–	240,1	253,3	–	371	65–690

Примечание: ¹ – пики повышения уровня кортизола, ² – нормальные значения кортизола.

Таблица 2

Изменение функциональной активности оси «гипофиз – надпочечники» в раннем послеоперационном периоде у пациентки А.

Показатель (плазма крови)	Часы забо- ра крови	Сутки после операции				Референтный интервал
		1-е	3-и	8-е	9-е	
Адренкортикотропный гормон, мг/мл	8.00	15,0	6,57	4,12	3,09	7,0–66,0
Адренкортикотропный гормон, пг/мл	23.00	–	7,25	1,67	1,0	0,0–30,0
Кортизол, нмоль/л	8.00	51,53	19,6	23,98	56,18	123,0–626,0
Кортизол, нмоль/л	23.00	–	142,6	326,4	790,6	46,0–270,0

в Российский эндокринологический научный центр (г. Москва), где в 2015 г. был подтвержден гиперкортицизм центрального генеза (кортикотропинома). На МРТ в правой части аденогипофиза выявлена микроаденома гипофиза размерами 3,5x4,0 мм. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) надпочечников патологические изменения отсутствовали. При денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани в области поясничных позвонков, соответствующее остеопорозу (Z-критерий: -3,0 SD).

16 февраля 2015 г. больной выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия: удалена опухоль кремового цвета, которая располагалась на дне и в правой половине аденогипофиза, общий объем 1,5 мл. Был иссечен участок гиперплазированных кортикотрофов в центрально-правой половине турецкого сед-

ла. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Лабораторно-клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности выявлены на 1-е сутки после операции (табл. 2). Проводилась заместительная терапия по индивидуальной схеме с учетом клинико-лабораторных проявлений недостаточности надпочечников: солукортеф внутримышечно, в течение 7 дней. В 1-е сутки после операции (17.02.2015 г.) принимала кортеф 20 мг утром, 10 мг в обед в течение 7 дней, затем 20 мг утром, 20 мг в обед, 10 мг вечером. При выписке было рекомендовано продолжить прием глюкокортикоидов. Пациентка была обучена при развитии симптомов надпочечниковой недостаточности, а также при простудных заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, в стрессовых ситуациях увеличивать дозу кортефа в 2 раза, при малых оперативных вме-

шательствах однократно вводить солу-кортеф 50 мг внутримышечно.

В раннем послеоперационном периоде у пациентки развился несахарный диабет. Был назначен минирин по 0,1 мг утром или вечером под контролем суточного диуреза. Рекомендовано принимать эзомепразол, 40 мг утром в течение месяца, кальция карбонат 500 мг, холекальциферол, 400 МЕ, альфакальцидол 0,5 мкг в сутки. При выписке было рекомендовано использовать спрей в нос аквапор 6 раз в день 14 дней, ежедневный туалет полости носа с использованием персикового масла. Для профилактики назальной ликвореи в течение 3–4 месяцев ограничение физических нагрузок и других ситуаций, способствующих повышению внутричерепного давления. Контроль в динамике: МРТ головного мозга через 6 месяцев.

Особенностью представленного клинического случая являются малосимптомность клинических проявлений БИК (отсутствие задержки роста, атрофии мышц, нетипичные стрии) и цикличность лабораторных показателей (периодическая нормализация продукции кортизола и его суточного ритма). История пациентки А. подтверждает, что основополагающими в современной диагностике БИК являются не клинические симптомы, а доказательство органического гиперкортицизма (увеличение суточной продукции свободного

кортизола и отсутствие его подавления в пробе с 1 мг дексаметазона). Дальнейший прогноз зависит от регресса послеоперационного несахарного диабета и вторичного гипокортицизма, а также от вероятности рецидива заболевания, вероятность которого после нейрохирургического лечения циклической БИК выше по сравнению с классической формой БИК и составляет 75% против 20% соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арапова С. Д., Гончаров Н. П., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. и соавт. Болезнь Иценко-Кушинга. – Москва: изд. «УП Принт», 2011. – 342 с.
2. Арапова С. Д., Астафьева Л. И., Бабарина М. Б., Белая Ж. Е. и соавт. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И. И. Дедова. – Москва: изд. «УП Принт», 2011. – 343 с.
3. Meinardi J. R., Wolfenbutte B. H. R., Dullaart R. P. F. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge // European journal of endocrinology. – 2007. – Vol. 157. Issue 3. – P. 245–254.
4. Neiman L. K., Biller B. M., Finding J. W., Newell-Price J. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. clin. endocrinol. metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2454–2462.
5. Zacrox A., Ndiayen et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome // Endocrine reviews. – 2001. – № 22. – P. 75–110.

Поступила 26.03.2015