

**К. А. Пономарёва, Д. С. Радкевич**  
**ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ:**  
**МИКРОАДЕНОМА ГИПОФИЗА АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ**  
*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. кафедры Е. Г. Мохорт*  
*Кафедра эндокринологии,*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*  
**канд. мед. наук, доц. кафедры В. А. Журавлев**  
*кафедра неврологии и нейрохирургии,*  
*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск*

**Резюме.** Болезнь Кушинга — нейроэндокринное заболевание, возникающее из-за длительной избыточной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), вызванной наличием аденомы гипофиза. У 50% больных заболевание диагностируется не своевременно. Данный диагноз не может быть поставлен только на основании клинических проявлений. Для верификации требуется обследование: лабораторные тесты и инструментальные высокотехнологичные манипуляции.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко-Кушинга, трансфеноидальная аденомэктомия

**Resume.** Cushing's disease is a severe neuroendocrine disease. The cause of disease is the prolonged excessive secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as a result of pituitary adenoma. More than 50% of patients are diagnosed not timely. For this diagnosis is not enough only clinical manifestations, which are not always sufficiently clear and specific. Verification requires a survey with laboratory tests, instrumental high-tech manipulations.

**Keywords:** Cushing's disease, transsphenoidal adenomectomy

**Актуальность.** Болезнь Кушинга — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, возникающее из-за длительной избыточной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), вызванной наличием аденомы гипофиза в 95% наблюдений. Из всех аденом гипофиза, опухоли, являющиеся причиной болезни Кушинга, встречаются с частотой 5-6%.

При относительно стабильной частоте указанных опухолей, более чем у 50% больных их диагностируют не своевременно, после фатальных для больного ошибок в лечебной тактике: длительного неэффективного консервативного лечения, необоснованной адреналэктомии.

**Цель:** Демонстрация клинического случая АКТГ-продуцирующей микроаденомы гипофиза у пациентки, которая успешно перенесла эндоскопическую трансфеноидальную аденомэктомию.

**Задачи:**

1. Подтвердить наличие гиперкортицизма и определить его причину у данной пациентки.
2. Изучить и проанализировать клинические и лабораторно-инструментальные проявления болезни Иценко-Кушинга (БИК).
3. Рассмотреть современные методы лечения.
4. Оценить результаты лечения БИК в динамике.

**Материал и методы исследования.** Работа основана на изучении истории болезни пациентки из эндокринологического отделения УЗ «1-я городская клиническая больница», выписного эпикриза из РНПЦ неврологии и нейрохирургии, данных

лабораторных и инструментальных методов обследований (включая МРТ головного мозга с динамическим контрастированием и отдельную катетеризацию синусов с исследованием проб на АКТГ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Пациентка К. 42-х лет, в августе 2017г. находилась на стационарном лечении в эндокринологическом отделении 1 ГКБ, в связи с жалобами на: избыточный рост волос на спине, лице, внутренней поверхности бёдер, выраженную мышечную слабость, повышение систолического АД до 145 мм. рт. ст., периодические головные боли, повышение аппетита, округление лица. Из анамнеза известно, что усиление роста волос отмечалось в течение последнего года, с марта 2017 года появились дисфункциональные маточные кровотечения.

В объективном статусе обращало на себя внимание состояние кожных покровов: гиперпигментация лица, гирсутизм, поредение волос на волосистой части головы. Лицо пациентки было округлое, одутловатое, с отёками. Вес пациентки находился в пределах нормы (70 кг при росте 172 см). Для пациентов с диагнозом Кушинга характерна склонность к ожирению, наличие багрово-синюшных стрий, однако, в данном случае присутствовала лишь лёгкая диспластичность телосложения, наибольшее отложение жировой ткани наблюдалось в области туловища.

Результаты лабораторных исследований: общий и биохимический анализ крови без отклонений от нормы (калий 4,32 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л), также нормальный гликемический профиль (глюкоза 3,6; 4,05; 4,5 ммоль/л). Обратили на себя внимание гормональные показатели: незначительное повышение кортизола в слюне (на 8:00- 20,41 нмоль/л при норме менее 20,3; на 23:00-11,41 нмоль/л при норме менее 7,56), при этом абсолютно нормальные определяемые уровни кортизола в крови и моче. Было выявлено снижение уровня витамина Д: 14,31 нг/мл при норме 30-60 нг/мл.

Для постановки диагноза было решено провести дексаметазоновые тесты: в малой пробе подавление секреции кортизола отсутствовало, при проведении большой дексаметазоновой пробы был получен положительный результат (снижение уровня кортизола утром на 60% от исходного). Данные проб были интерпретированы, как гиперкортицизм центрального генеза (кортизол исходно- 644,5 нмоль/мл; после пробы- 67,91 нмоль/мл).

Также пациентке была проведена двух-абсорбционная рентгеновская остеоденситометрия («золотой стандарт» для оценки костной плотности). По ее результатам выявлен остеопороз поясничного отдела позвоночника (максимально в L-1). В шейках бедренных костей снижения костной плотности не выявлено. Такие проявления остеопороза также были расценены, как характерные для гиперкортицизма.

На этапе топической диагностики были использованы современные методы диагностики. На компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным усилением была обнаружена инсиденталомы левого надпочечника (нельзя исключить нодулярную гиперплазию). По данным магнитно-резонансной томографии лицевого черепа с динамическим контрастированием: в левой части аденогипофиза определялось образование размером 5\*4мм (микроаденома). Следует отметить, что при выполнении нативного МТР головного мозга опухоль не визуализировалась.

Была выполнена отдельная катетеризация кавернозных синусов с исследованием проб на АКТГ. В заключении: многократное превышение концентрации гормона в левом нижнем кавернозном синусе (в левом- до 908 пг/мл, в противоположном- 32,7 пг/мл; в периферической крови- 31,62 пг/мл (норма 7,2- 63,2 пг/мл)).

Проведенные исследования позволили выявить объемные образования: в надпочечнике и в гипофизе. Но результаты, полученные при проведении большой дексаметазоновой пробы, подтверждающие гиперкортицизм центрального генеза, были доказаны данными нейрохирургической методики.

Был выставлен клинический диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения. Центральный гиперкортицизм (микроаденома гипофиза АКТГ-продуцирующая). Сопутствующие диагнозы: Нодулярная гиперплазия левого надпочечника. Вторичный (стероидный) остеопороз с преимущественным поражением позвоночника. Дефицит витамина Д. Вторичная овариальная дисфункция. Гемангиомы печени. Киста правой почки.

Таким образом у пациентки, которая имела невыраженную клиническую картину гиперкортицизма, данные лабораторных и инструментальных методов обследования дали возможность поставить правильный диагноз.

В качестве радикального лечения пациентке было проведено эндоскопическое удаление аденомы гипофиза трансфеноидальным доступом в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Согласно международным рекомендациям, пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикостероидов. Оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии-определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00. Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью и не должно использоваться на первом этапе диагностики эндогенного гиперкортицизма (ЭГ).

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезни Иценко-Кушинга рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре: эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

После нейрохирургического лечения ремиссия заболевания с низким риском рецидива регистрируется в случае развития лабораторно-подтвержденной надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола в крови < 50 нмоль/л) в первые дни после операции. Ремиссия также может быть зарегистрирована позже при нормализации всех показателей (ритм АКТГ, кортизола, нормальный уровень кортизола в суточной моче). Проведение повторной нейрохирургической операции может быть рекомендовано не ранее чем через 3-6 месяцев при сохраняющейся активности заболевания.

Из медикаментозного лечения применяется мультилигандный аналог соматостатина— пасиреотид. Также используется лучевая терапия (редко вследствие высокой частоты развития осложнений).

При неэффективности предыдущих методов и тяжелом течении (уровень кортизола в моче в 10 раз выше нормы) возможно проведение двусторонней эндоскопической адреналэктомии.

После проведенного нейрохирургического лечения пациентка была подвергнута динамическому наблюдению. Послеоперационных осложнений не наблюдалось. Жалоб пациентка не предъявляла, отмечала улучшение состояния – исчезновение мышечной слабости, отсутствие головных болей, нормализацию менструального цикла, резкое снижение оволосения в андроген-зависимых зонах. За 6 месяцев вес пациентки снизился на 7 кг.

Контроль уровня гормонов (кортизола, АКТГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, ИФР-1) через 3 месяца после операции соответствовал нормальным значениям. При сравнении денситограмм выявлена положительная динамика (повышение костной плотности поясничного отдела позвоночника), но Z-критерий соответствовал остеопорозу. Специального лечения остеопороза пациентка не получала.

#### **Выводы:**

Обзор данного клинического случая показывает, что данный диагноз не может быть поставлен только на основании клинических проявлений, которые не всегда достаточно явные и специфичные.

Для верификации требуется обследование с проведением лабораторных тестов, инструментальных высокотехнологичных манипуляций (включая одномоментную двухстороннюю катетеризацию кавернозных и нижних каменистых синусов), что позволит своевременно начать лечение и сохранить качество жизни пациента.

*K. A. Ponomareva, D. S. Radkevich*

#### **THE CLINICAL CASE:**

#### **ACTG SECRETING MICROADENOMA**

*Tutors: associate professor E. G. Mokhort*

*Department of Endocrinology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*Associate professor V. A. Zhuravlev*

*Department of Neurology and Neurosurgery,*

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk*

#### **Литература**

1. Бельцевич Д.Г. По материалам клинических рекомендаций по диагностике синдрома Кушинга / Бельцевич Д.Г. // Эндокринная хирургия. - 2009. - №1.
2. Российская ассоциация эндокринологов Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Российская ассоциация эндокринологов // Москва. -2014.
3. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. / Репродуктивная эндокринология. - 2012. - №1.

4. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценго-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Клинические рекомендации, разработанные коллективом специалистов РФ. /Проблемы эндокринологии. – 2015. - №2. С.55-79.
5. Lynnette K. Nieman Beverly M. K. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 93, Issue 5, 1 May 2008, P. 1526–1540.
6. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC 2008 Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82:151–155

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ