

Субклинический гиперкортицизм

(обзор литературы и собственные наблюдения)

Н.А. Кравчун,
Л.Г. Полозова

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. Представлен обзор литературы по вопросам субклинического гиперкортицизма, тактики обследования и дифференциальной диагностики. Приведен случай диагностики у женщины с органическим эндогенным гиперкортицизмом, стероидным сахарным диабетом синдрома Иценко-Кушинга.

Ключевые слова: субклинический гиперкортицизм, сахарный диабет, инциденталомы, диагностика.

До недавнего времени эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) считался достаточно редкой патологией с частотой заболеваемости предположительно 2,4 случая на 1 млн населения в год и с распространенностью 1,2-5,5 на 100 тыс. популяции [1]. К тому же, диагностика его не вызывала особых затруднений, учитывая специфические клинические проявления в виде диспластического ожирения, гиперемии и лунообразности лица, трофических изменений кожных покровов, артериальной гипертензии, вторичного гипогонадизма, нарушения углеводного обмена, проксимальной миопатии, появления сине-багровых полос растяжения на коже шириной более 1 см, вторичного иммунодефицита, вторичного гиперпаратиреоза, и, как следствие, остеопороза, энцефалопатии, психических расстройств, гирсутизма и т.д. (табл. 1) [2].

Вместе с тем, последние исследования показали, что распространенность и заболеваемость ЭГ

существенно недооценена [3]. Так, активный скрининг среди пациентов с плохо компенсированной гипертензией, сахарным диабетом, остеопорозом и низкотравматичными переломами позволил выявить ЭГ в 3-5% случаев [4-8]. К тому же, ряд исследований свидетельствуют о большом количестве пациентов со слабо выраженными проявлениями ЭГ либо вообще их отсутствием [4-6].

Конечно, наличие вышперечисленных специфических клинических признаков ЭГ и особенно их сочетание являются важным подспорьем в диагностике.

Отсутствие такого «классического» сочетания наиболее характерных признаков данного симптомокомплекса или их изолированное проявление значительно усложняет определение нужного вектора диагностических мероприятий, что отсрочивает на годы своевременную постановку правильного диагноза, снижая шансы больного на полное выздоровление. К тому же, при такой ситуации увеличивается риск фатальных и нефатальных осложнений, таких как сахарный диабет, обусловленные остеопорозом переломы, органические депрессии, острые сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты) [9].

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Таблица 1. Частота встречаемости преобладающих клинических симптомов и жалоб при ЭГ и индекс их специфичности по сравнению с обычным ожирением

| Симптомы | Частота встречаемости, % | Индекс специфичности |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Ожирение диспластическое | 97 | |
| Плелора | 94 | 3,0 |
| Лунообразное лицо | 88 | |
| Дисменорея | 84 | 1,6 |
| Гирсутизм | 81 | 2,8 |
| Артериальная гипертензия | 74 | 4,4 |
| Нарушения психики | 62 | |
| Кровоподтеки | 62 | 10,3 |
| Пурпурно-красные стрии | 56 | 2,5 |
| Мышечная слабость | 56 | |
| Нарушения углеводного обмена | 50 | |
| Явный диабет | 13 | |
| Нарушенная толерантность к глюкозе | 37 | |
| Остеопороз | 50 | |
| Отек лодыжек | 50 | |
| Боль в спине | 43 | |
| Переломы | 19 | |
| Мочекаменная болезнь | 15 | |
| Облысение | 13 | |
| Пигментация | 4 | |

С чем же связывают «субклиническое» течение ЭГ? Некоторые авторы видят причину в аномальной секреции кортизола кортизолпродуцирующей аденомой коры надпочечников. Причем такие опухоли («инциденталомы») могут выявляться случайно при исследованиях (сонографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии) по поводу надпочечниковой патологии

[10,11]. Подтверждением этому являются данные М. Terzolo и соавт. [12,13] согласно которым в 20% случаев «инциденталом» имел место «доклинический» синдром гиперкортицизма. Эти данные обосновывают актуальность субклинического гиперкортицизма, особенно учитывая бурное развитие в последнее время методов топической диагностики.

Кроме того, в последнее время особый клинический интерес вызывает группа пациентов с циклическим течением ЭГ. Эта форма патологии характеризуется периодически возникающей избыточной продукцией кортизола, прерываемой периодами нормокортизолемии. У некоторых пациентов данной группы может иметь место парадоксальное увеличение концентраций адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в плазме крови при применении дексаметазона, что значительно затрудняет классический подход к диагностике. Причинами таких состояний могут быть либо базофильные аденомы гипофиза, либо эктопическая инкретия АКТГ [14-17].

Кроме того, ЭГ, являющийся проявлением АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, достаточно часто характеризуется легким (мягким) течением.

Клиническая грань между субклиническим (скрытым) и легким (мягким) симптомокомплексом ЭГ весьма относительна, однако эти два состояния могут быть представлены набором определенных характеристик. Типичные сочетания признаков субклинического и легкого ЭГ приведены в **таблице 2** [9].

В настоящее время имеется ряд публикаций о случаях ЭГ, которые были клинически представлены только артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом (СД) [7,8,18-20].

Таблица 2. Типичные сочетания признаков субклинического и легкого эндогенного гиперкортицизма

| Пол | Субклинический гиперкортицизм | Легкий (стертый) гиперкортицизм |
|----------------------------|---|--|
| | Легкое преобладание женщин | Значительное преобладание женщин |
| Возраст на момент диагноза | > 50 лет | < 50 лет |
| Особенности выявления | Случайная находка. Радиологические данные часто становятся причиной дальнейших лабораторных тестов | Обычно обнаруживают на основании клинического подозрения. Эндокринологические тесты становятся основанием для визуализационной диагностики |
| Причина болезни | Как правило, аденома надпочечника | Преимущественно аденома гипофиза |
| Клиническая манифестация | Один или более компонентов метаболического синдрома. Неспецифические компоненты ЭГ могут присутствовать (часто некоторая округлость лица) | Один или более специфических признаков ЭГ (обычно от минимальной до легкой степени выраженности) |
| Биохимические проявления | Нарушенный ответ на ДМП. СКМ обычно в норме. ПКС преимущественно в норме. АГТГ, как правило, низкий | Нарушенный ответ на ДМП. СКМ в норме или слегка повышен. ПКС – повышен. АГТГ может быть различным |
| Течение болезни | Обычно редко и медленно прогрессирует в выраженный синдром ЭГ. Гипокортицизм может развиться после удаления опухоли надпочечника | Неуклонно прогрессирует в выраженный синдром ЭГ. Гипокортицизм развивается всегда после удаления причинной опухоли |

Примечание: ДМП – дексаметазоновая проба; СКМ – свободный кортизол суточной мочи; ПКС – кортизол слюны в полночь; АКТГ – адренокортикотропный гормон сыворотки.

Огляди

Таблица 3. Исследования, посвященные скринингу гиперкортицизма без специфических симптомов и признаков в популяции пациентов с СД 2 типа (СД2)

| Референты | n | Критерии включения | Скрин-тест | Подозрение на ГК, % | Доказанный ГК, % |
|----------------------------------|-----|--|--|---------------------|------------------|
| Leibowitz G. и соавт., 1996 [21] | 90 | СД2, HbA _{1c} > 9%, ИМТ > 25 кг/м ² | СТД с 1 мг (уровень кортизола > 140 нмоль/л) | 3,3 | 3,3 |
| Catargi B. и соавт., 2003 [4] | 200 | СД2, HbA _{1c} > 8%, ИМТ > 25 кг/м ² | СТД с 1 мг (уровень кортизола > 60 нмоль/л) | 5,5 | 2,0 |
| Chiodini I. и соавт., 2005 [6] | 294 | > 30 лет, госпитализированные пациенты с СД2 | СТД с 1 мг (уровень кортизола > 50 нмоль/л) | 9,4 | 1,0 |
| Liu H. и соавт., 2005 [22] | 154 | СД2, ветераны, мужчины | Кортизол в слюне в 23.00 (≥ 4,3 нмоль/л) | 0,0 | 0,0 |
| Reimondo G. и соавт., 2007 [8] | 99 | Впервые диагностированный СД2 | СТД с 1 мг (уровень кортизола > 110 нмоль/л) | 1,0 | 1,0 |
| Mullan K. и соавт., 2010 [23] | 201 | 2 критерия из 3: СД2, HbA _{1c} > 7%, гипертензия | Кортизол в слюне в 24.00 (≥10 нмоль/л) | 0,0 | 0,0 |

Примечание: СТД – супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, ИМТ – индекс массы тела

Большинство исследований, цель которых состояла в определении распространенности клинически скрытого ЭГ в специфических популяциях, было проведено именно среди пациентов с СД 2 типа (табл. 3) [20]. Почему был выбран именно этот контингент пациентов? По-видимому, это было связано с выявлением вторичных (других) форм СД, где гиперкортицизм занимает одно из ведущих мест. Особенно, учитывая патогенез СД 2 типа, где инсулинорезистентность, являясь главным механизмом как прогрессирования самого диабета, так и его осложнений, может быть и проявлением гиперкортицизма!

Известны эффекты глюкокортикоидов на обменные процессы, в частности, обмен углеводов. Глюкокортикоиды усиливают процессы глюконеогенеза в печени, стимулируя такие ферменты как фосфоэнолпируваткарбоксикиназа и глюкозо-6-фосфатаза. Они повышают чувствительность печени к глюкагону, увеличивают приток в печень субстратов глюконеогенеза из других тканей, особенно мышц. Последний эффект усиливается тормозящим влиянием глюкокортикоидов на поглощение аминокислот и синтез белка в других тканях. Стимулируя активность гликогенсинтетазы (в меньшей степени) и тормозя распад гликогена, глюкокортикоиды увеличивают его запасы в печени. Однако этот эффект требует присутствия инсулина! [24].

Наличие СД также влияет на диагностику ЭГ, поскольку стресс и гипогликемия являются самыми мощными стимулами для активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Соответ-

ственно, при проведении диагностики ЭГ при плохо контролируемом диабете может быть получено большое число ложноположительных результатов [25,26]. Данные ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что СД и его осложнения (нейропатия, макро- и микроангиопатия) ассоциированы с функциональной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [27-29]. Кроме того, H. Liu и соавт. показали, что возраст, СД и гипертензия были независимо ассоциированы с повышенным уровнем вечернего кортизола в слюне [22]. Поэтому, учитывая факт влияния декомпенсированного СД на диагностику ЭГ, представленные выше данные исследований о распространенности ЭГ могут быть оценены неоднозначно.

Таким образом, в контексте проблемы скрытой гиперкортизолемии и путей ее решения на первом этапе обследования необходимо подтверждение или исключение ЭГ. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), такое обследование показано в следующих случаях [28]:

- наличие несоответствующих возрасту патологических состояний: остеопороза, артериальной гипертензии у молодых;
- наличие нескольких прогрессирующих патологических симптомов, патогномичных для гиперкортицизма;
- сочетание нарушения роста и увеличения массы тела у детей;
- наличие инциденталомы или случайно выявленного образования в гипофизе.

Для определения повышенной продукции кортизола в организме используют следующие лабо-

ракторные методы исследования и диагностические тесты [30-34]:

Ночной супрессивный тест с 1 мг дексаметазона (СТД1). В основе пробы лежит подавление АКТГ на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) и, как следствие, снижение продукции эндогенного кортизола в норме [28]. Тест позволяет подтвердить наличие ЭГ, провести дифференциальную диагностику между эндогенным и функциональным гиперкортицизмом. По данным исследований, проведенных Р. Wood и соавт., чувствительность и специфичность теста составляют 95 и 80% соответственно при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л [35]. Для проведения теста не требуется предварительной подготовки. Возможно амбулаторное проведение теста, при уверенности в том, что пациент примет необходимые препараты вовремя. Частота ложноотрицательных результатов составляет 2%; частота ложноположительных результатов у пациентов, страдающих ожирением, алкоголизмом, и пациентов, находящихся на стационарном лечении, – 10-20%.

Методика проведения. Пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23 ч, в 8-9 ч утра следующего дня проводят забор крови для определения кортизола. Для проведения теста не требуется определение исходной утренней точки кортизола для сравнения. В норме кортизол снижается ниже нижней границы нормы для данной лаборатории, обычно ниже 5 мкг/дл (< 3 по рекомендациям других авторов) или 100-140 нмоль/л. Однако часть исследователей (и мы поддерживаем такой подход) предлагают использовать более жесткие критерии – подавление кортизола должно быть менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

При этом нужно учитывать влияние лекарственных препаратов на уровень кортизола в крови. Так, эстрогены, входящие в состав оральных

контрацептивов (ОК), повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина крови. Поскольку в крови измеряется содержание общего кортизола, у 50% женщин, принимающих ОК, СТД1 может быть ложноположительным. По возможности рекомендуется их отмена за 6 нед. до исследования.

Причины отсутствия подавления концентрации кортизола у пациентов с ЭГ при проведении СТД 1 (ложноположительные результаты):

1. Алкогольная зависимость
2. Депрессия
3. Прием лекарственных препаратов (табл. 4)
4. Нарушение порядка проведения пробы
5. Перекрестная реактивность
6. Острые заболевания, инфекции

48-часовой дексаметазоновый тест (СТД2).

Некоторые авторы предпочитают использовать этот тест в качестве скринингового, особенно в случаях наличия у пациентов ожирения, психических заболеваний и других состояний, влияющих на результат СТД1 [33].

Методика проведения: дексаметазон назначают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, кортизол определяют в 9 ч утра (через 6 ч после приема последней таблетки дексаметазона). В норме содержание кортизола снижается до уровня менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

Исследование кортизола в суточной моче (двукратное определение) – при ЭГ отмечается его повышение. Пациентам необходимо объяснить правила сбора суточной мочи: первую порцию мочи после сна не собирают, а собирают все последующие, включая утреннюю после следующей ночи. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. Необходимо избегать избыточного приема жидкости (более 5 л в сутки), не принимать ГКС-содержащие препараты, не использовать косметические средства, мази

Таблица 4. Лекарственные препараты, влияющие на уровни кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики ЭГ [36]

| Механизм действия | Препараты |
|--|--|
| Ускорение метаболизма дексаметазона за счет индукции фермента СУР3А4 печени | Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон |
| Замедление метаболизма дексаметазона за счет снижения активности фермента печени СУР3А4 | Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин |
| Повышение уровня кортизолсвязывающего глобулина (ложноположительное повышение кортизола крови) | Эстрогены, митотан |
| Ингибирование 11 β HSD2 (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче) | Препараты лакрицы, солодки, карбеноксолон |
| Другие препараты с различным механизмом действия (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче) | Карбамазепин, фенофибрат, синтетические ГКС |

Примечание. 11 β HSD2 – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа.

Огляди

и капли с ГКС. Особенности данного метода исследования являются также:

- высокая чувствительность (95%) при низкой специфичности,
- встречаемость ложноотрицательных результатов в 5-10% случаев при небольшом числе ложноположительных результатов.

Определение свободного кортизола в суточной моче. В 9% случаев пациенты с ЭГ имеют как минимум один результат исследования уровня свободного кортизола в суточной моче в пределах нормальных значений.

- Если имеется несколько нормальных результатов исследования уровня свободного кортизола в моче, наличие ЭГ маловероятно.
Недостатки метода:
- Большинство проблем связано с правильностью сбора мочи пациентами.

При экзогенном приеме ГКС показатели свободного кортизола в моче могут быть повышены (перекрестная реакция), при этом выявление низкого уровня ДГЭА-сульфата из-за подавления АКТГ может явиться полезным дополнительным признаком экзогенного применения глюкокортикоидов. Важно знать, что преднизолон и метилпреднизолон обладают перекрестной реактивностью с кортизолом, а дексаметазон – нет.

Исследование вечернего кортизола крови (в 23 ч).

В настоящее время рассматривается как дополнительный тест, подтверждающий гиперпродукцию кортизола в организме. Так при ЭГ не отмечается вечернее снижение концентрации кортизола – как правило, его уровень превышает 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). У пациентов, принимающих антиконвульсанты, результаты СТД1 могут быть неинформативны (см. табл. 4). В этих случаях используют определение содержания вечернего кортизола в крови (показатель менее 50 нмоль/л исключает заболевание).

Кроме того, важно отметить, что диагностическая точность различных методов, применявшихся ранее для диагностики ЭГ (17-кетостероиды мочи, случайные точки кортизола, тест инсулинорезистентности и т.д.) невысока для использования при первичном тестировании [33]. Что касается других тестов, таких как тест с лоперамидом, то данных для оценки их диагностической точности недостаточно. К тому же, нецелесообразно на 1-м этапе тестирования использовать методы, разработанные для дифференциальной диагностики ЭГ (топическая диагностика – УЗИ, КТ, МРТ, большая дексаметазоновая проба). Указанные тесты могут неправильно трактоваться у здоровых людей и при функциональном гиперкортицизме.

Таким образом, на сегодняшний день ЭГ, как и целый ряд других заболеваний, трансформируется от клинически явного заболевания до клинически скрытого, что обосновывает необходимость более тщательного изучения случаев со слабо выраженными клиническими проявлениями ЭГ. К сожалению, как указано выше, диагностика субклинического ЭГ достаточно трудна. Причем эти сложности связаны с отсутствием до настоящего времени четкого диагностического консенсуса [36-41].

Сложности своевременной диагностики ЭГ демонстрирует ниже приведенный клинический случай.

Клинический случай

Пациентка К. 44 лет находилась в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» с 09.04. по 24.04.2012 г. Поступила с жалобами на прибавку массы тела с 80 до 107 кг постепенно с 2006 года, с преимущественным распределением подкожной жировой клетчатки в области живота, спины, плеч, лица с одновременным истончением рук и ног, «лунообразность» лица, полосы растяжения на животе, изменяющие цвет от бледного до ярко-багрового, гипотрофию бедер, мышечную слабость, боли по ходу позвоночника, избыточный рост волос на некоторых участках лица: подбородке, верхней губе, повышение уровня АД до 170 и 100 мм рт. ст., аменорею.

Анамнез заболевания: В 2006 году был установлен диагноз гипоталамо-гипофизарной дисфункции в условиях эндокринологического отделения Областной клинической больницы одного из крупных городов Украины, где она находилась на стационарном лечении 1 раз в 2-3 года, последнее лечение – в мае 2011 г. В этом же году был выявлен СД 2 типа, течение которого носило лабильный характер, с 2008 года установлена инвалидность 3 группы. Пациентке назначалась терапия по поводу артериальной гипертензии и СД 2 типа.

Из результатов обследования на момент поступления:

- УЗИ надпочечников от 05.12.2006 г. и 02.03.2012 г. – патологических изменений не выявлено.
- КТ турецкого седла от 15.11.2006 г. – вариант нормы.
- КТ Lumbag spine 12.04.2008 г. – вариант нормы.
- свободный кортизол мочи – 838,6 мкг/в 24 ч (норма 58,0-403 мкг/в 24 ч) от 18.03.2008 г.; АКТГ – 44,38 пг/мл (норма 7,2-63,3 пг/мл); кортизол крови – 1149 нмоль/л (норма 171-536 нмоль/л) от 01.03.2012 г.

Анамнез жизни. Наблюдение у фтизиатра до

12-ти летнего возраста по поводу первичного туберкулезного комплекса. Роды – 5 (путем кесаревого сечения – 2 (1992 г., 1994 г.), вес детей при рождении – 5,100 кг и 4,700 кг; естественным путем – 3, вес детей при рождении – 4,300 кг; 3,100 кг; 3,200 кг. Бытовая травма головы (1993 г.). Курит – 1 пачка сигарет в день.

Отягощена наследственностью по эндокринной патологии в семье – у матери и у бабушки по материнской линии СД 2 типа.

Данные осмотра и физикального исследования с анализом выявленных изменений.

При объективном обследовании обращало на себя внимание избыточное отложение подкожно-жировой клетчатки по «верхнему типу», гипотрофия мышц бедер, влажность кожных покровов с наличием множественных фурункулов на спине, некоторое учащение ЧСС (до 80 в мин.), превышающие норму показатели АД – 145 и 75 мм. рт. ст. Язык – сухой, обложен белым налетом у корня. Также отмечалось диффузное увеличение щитовидной железы до 1 степени и ее неоднородность. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см (рис. 1, 2).

Данные лабораторного и инструментального исследования. В клиническом анализе крови отмечалось увеличение уровня лейкоцитов – $12,1 \times 10^9$ г/л (норма 4,0-9,0 $\times 10^9$ г/л) и СОЭ – 25 мм/ч (норма 2-15 мм/ч); в клиническом анализе мочи – протеинурия – 0,14; лейкоциты 4-6 в п/зр, однако при проведении анализа мочи по Нечипоренко уровень лейкоцитов – 750 (норма 0-2000); гликемия при поступлении – 19,14 ммоль/л; на фоне коррекции сахароснижающей терапии (инсулинотерапия базальным инсулином 32 Ед/сутки + метформин в дозе 2000 мг в сутки): колебания гликемии в течение

суток от 7,95 до 11,8 ммоль/л. Также превышали нормативные значения показатели липидограммы: ОХС – 10,24 ммоль/л (норма < 4,5 ммоль/л); КА – 12,84 (норма < 3,0); ТГ – 13,9 ммоль/л (норма 0,45-1,86 ммоль/л); ХС ЛПНП – 8,92 ммоль/л (норма < 2,5); β -ЛП – 183 ед. (норма 35-55 ед.); печеночных проб – тимоловая проба – 8,6 ед. SH (норма 0-4 ед. SH); также увеличены значения показателей почечной пробы: мочевины крови – 10,64 ммоль/л (норма 2,5-8,33 ммоль/л); креатинин крови – 120 мкмоль/л (норма 44-110 мкмоль/л); белки крови: альбумины – 35,85% (норма 56-66,8%); α_1 – 9,43% (норма 3,0-5,6%); α_2 – 11,32% (норма 6,5-10,5%); β – 16,98% (норма 7,3-12,5%); γ – 26,42% (норма 12,8-19%); HbA_{1c} – 7,8% (норма 3,3-5,3%).

Учитывая наличие высоких показателей свободного кортизола мочи и кортизола в крови при поступлении в клинику, сочетание «специфических» клинических проявлений гиперкортицизма, диагноз эндогенного гиперкортицизма не вызывал сомнений, поэтому для уточнения нозологии гиперкортицизма была проведена большая дексаметазоновая проба:

- свободный кортизол мочи (фон) – 356,2 мкг/в 24 ч (норма 28,5-213,7 мкг/в 24 ч); при суточном диурезе – 1300 мл; свободный кортизол мочи (после пробы) – 45,0 мкг/в 24 ч (норма 28,5-213,7 мкг/в 24 ч); при суточном диурезе – 900 мл;
- кортизол крови (фон) – 1234 нмоль/л (норма 138-635 нмоль/л), кортизол крови (после пробы) – 1197 нмоль/л.

Был также исследован уровень АКТГ, который оказался в пределах нормы – 27 пг/мл (норма 6-58 пг/мл), тиреоидный статус также без патологических изменений (ТТГ – 2,8 мкМЕ/мл (норма 0,4-4,3 мкМЕ/мл); T_4 св. – 15,9 пмоль/л (норма 10-23 пмоль/л).

Учитывая неоднозначность результатов большой дексаметазоновой пробы, пациентке был назначен ряд визуализирующих методов исследования:

По заключению Ro ОГК: на рентгенограмме органов грудной полости легкие обычной прозрачности, в базальных отделах – пневмофиброз, верхнее средостение свободно. По периферии левого корня дифференцируются округлые очаговые тени средней интенсивности, с четкими контурами, размерами от 10 до 15 мм в диаметре (лимфоузлы?). Синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике, тонус миокарда удовлетворительный.



Рисунок 1.

Рисунок 2.

Огляди

Рекомендована консультація пульмонолога.

Ro турецького седла: на краниограмах в 2-х проекціях лобний гіперостоз. Виражена внутрічерепна гіпертензія. Турецьке седло округле, збільшено в розмірах, більше – вертикальний (16x14 мм) при нормі 15x11 мм. Контури чіткі. Контур спинки истончен. Рентгеноскопічески: базальна аденома гіпофіза.

УЗИ щитовидної залози: диффузна патологія щитовидної залози.

УЗИ надпочечників: правий надпочечник 29x23 мм, трикутної форми. Лівий надпочечник чітко не лоцирується из-за гіперпневматоза кишечника. Висновок: диффузне збільшення правого надпочечника.

Висновок УЗИ органів брюшної порожнини: жировий гепатоз, хронічний калькулезний холецистит.

Висновок МРТ головного мозку: МР – ознаки мінімальної дисциркуляторної енцефалопатії. Данних в користь аденоми гіпофіза не виявлено.

КТ органів грудної і брюшної порожнини: В паренхимі обох легких відзначаються єдиничні дрібні, переважно дрібні субплевральні осередки, розміром до 3 мм. Серце збільшено в розмірах за рахунок дилатації лівого шлуночка. В порожнині перикарда вільної рідини немає. В хребтовому каналі на рівні дослідження визначаються дегенеративно-дистрофічні зміни в формі остеохондрозу, артрозу реберно-поперечних і реберно-хребтових суглобів. В тілі правого надпочечника визначається округле утворення зменшеної густоти (10-11 од. Х.), розмірами 29x25 мм. Аналогічні утворення діаметром 11 мм визначаються в медіальній ніжці правого надпочечника. Лівий надпочечник не утолщен. В жовтому міхурі багаточисельні конкременти до 25 мм. **Висновок:** Данних за неопластичне утворення органів грудної порожнини не виявлено. КТ-ознаки аденоми правого надпочечника, багаточисельні конкременти жовтого міхура.

Ураховуючи виявлені зміни, у пацієнтки був діагностований синдром Іценко-Кушинга, по приводу чого вона була направлена на хірургічне лікування.

Визначену складність викликала формулювання типу цукрового діабету: чи це 2-й тип (враховуючи сімейний анамнез), чи це стероїдний цукровий діабет як проявлення ендogenous гіперкортицизму. Враховуючи, що діагноз цукрового діабету був встановлений уже в момент наявності деяких клінічних проявлень гіперкортицизму, а також неефективність загальноприйнятих підходів до цукропонижальної терапії, було при-

нято рішення про наявність у пацієнтки стероїдного цукрового діабету.

Резюме

Таким чином, даний клінічний випадок чітко демонструє несвоєчасність діагностики органічного ЕГ (синдрому Іценко-Кушинга): з моменту початку проявлень захворювання до сформульованого діагнозу пройшло 5 років! В 2006 р. уже мало місце зміна зовнішності (округлення обличчя, появлення диспластики – андройдного ожиріння, истончення кінцівок). В цьому ж році був виявлений СД, який зразу ж вимагав високих доз цукропонижальних препаратів. Вищеперелічені клінічні проявлення уже могли націлити лікуючого лікаря на наявність у пацієнтки гіперкортицизму, але відсутність чіткого діагностичного алгоритму в стосовно раннього виявлення субклінічних і латентних форм гіперкортицизму значно відстрочили постановку правильного діагнозу!

Крім того, представлений клінічний випадок вказує на складність інтерпретації даних великої дексаметазонової проби. Так, на рівень вільного кортизолу могли впливати як протеїнурія, так і поліпрагмазія, котра, к нашому шкоду, часто зустрічається у даного контингенту пацієнтів.

Ураховуючи, що для ЕГ характерно прогресуюче течення з поступовим розвитком характерних важких інвалідизуючих ускладнень, логічно передбачити, що тільки своєчасна постановка діагнозу і адекватне лікування здатні підвищити якість життя пацієнтів і знизити ризик смерті.

Список використаної літератури

1. Дедов І.І., Фадєєв В.В., Мельніченко Г.А. Ендокринологія: навчальний посібник для вузів. М.: Геотар-медіа, 2007. 432с. (Dedov I.I., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Endocrinology: Textbook for universities. M.: GEOTAR-media. 2007. 432 p.).
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонський К.С. і др. Захворювання кори надпочечників і артеріальна гіпертензія М.: ООО «Рід Елсвер» 2010. 208 с. (Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S. et al. Adrenal cortex diseases and arterial hypertension (transl. from Engl. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds). M.: "Read Elsevier" Ltd. 2010. 208 p.).
3. Guaraldi F, Salvatori R. // JABFM. 2012, 25, 199-208.
4. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88, 5808-5813.
5. Chiodini I., Mascia M.L., Muscarella S. et al. // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 541-548.

6. Chiodini I., Torlontano M., Scillitani A. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2005, 153, 837-844.
7. Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. // Hypertens. Res. 2004, 27, 3, 193-202.
8. Reimondo G., Pia A., Allasino B. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2007, 67, 225-229.
9. Черенько С.М. // Здоров'я України. 2013, №1, 54-56. (Cherenko S.M. // Zdorovya Ukrainy. 2013, 1, 54-56).
10. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Кваченюк А.М. // Методичні рекомендації. Київ, 2005. 25 с. (Komisarenko I.V., Rybakov S.I., Kvacheniuk A.M. Diagnostics and treatment of malignant adrenal cortex tumors. Method. Recommendations. Kiev. 2005. 25 p.).
11. Калинин А.П., Куликов Л.К., Бритвин Т.А. и др. Инциденталомы надпочечников: учебное пособие. М.–Иркутск. 2008. 47 с. (Kalinin A.P., Kulikov L.K., Britvin T.A. et al. Adrenal incidentalomas: tutorial. M.- Irkutsk. 2008. 47 p.).
12. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G. et al. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2005, 34, 423-439.
13. Terzolo M., Pia A., Ali A. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 2002, 87, 998-1003.
14. Mantero F., Scaroni C.M., Albiger N.M. // Pituitary. 2004, 7, 203-207.
15. Марова Е.И., Воронкова И.А. // Пробл. эндокринологии. 2010, № 4, 44-51. (Marova Ye.I., Voronkova I.A. // Probl. Endocrinol. 2010, 4, 44-51).
16. Atkinson A.B. Optimum Strategy for Managing Cyclic Cushing's disease // Meet the professor and case management forum handouts – 91-annual meeting. – 2009, 22-23.
17. Meinardi J.R., Wolffenbuttel B.H., Dullaart R.P. // Eur. J. Endocrinol. 2007, 157, 3, 245-254.
18. Nagai T., Imamura M., Misumi S. et al. // Intern. Med. 2002, 41, 7, 566-570.
19. Minami I., Tateno T., Yoshimoto T. et al. // Intern. Med. 2006, 45, 21, 1231-1235.
20. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. // Diabetes mellitus. 2012, 4, 95-102. (Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko L.A. // Diabetes mellitus. 2012, 4, 95-102).
21. Leibowitz G., Tsur A., Chayen S.D. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1996, 44, 6, 717-722.
22. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005, 63, 6, 642-649.
23. Mullan K., Black N., Thiraviaraj A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 5, 2262-2265.
24. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная клиническая эндокринология. Книга 2 (пер. с англ.). М.: БИОНОМ. 2011, 451-508. (Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2 (transl. from Engl.) M.: BIONOM Publishers. 2011, 451-508).
25. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 5, 1526-1540.
26. Yanovski J.A., Cutler G.B. Jr., Chrousos G.P. et al. // JAMA. 1993, 269, 17, 2232-2238.
27. Oltmanns K.M., Dodt B., Schultes B. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2006, 154, 2, 325-331.
28. Roy M.S., Roy A., Gallucci W.T. et al. // Metabolism. 1993, 42, 6, 696-700.
29. Tsigos C., Young R.J., White A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 76, 3, 554-558.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М.: Литтерра. 2006, 488-510. (Dedov I.I., Melnichenko G.A. Rational pharmacotherapy of endocrine system diseases and metabolic disorders. M.: Litterra. 2006, 488-510).
31. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко-Кушинга (метод. пособие для врачей). Москва, 2000. 39 с. (Marova Ye.I., Arapova S.D., Belchenko L.V. Itsenko-Cushing disease (methodol. textbook for physicians) M., 2000. 39 p.).
32. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний: метод. пособие для врачей. Москва, 2003, 3-16. (Melnichenko G.A., Marova Ye.I., Dzeranova L.K. et al. Diagnostics and treatment of neuroendocrine diseases: methodol. textbook for physicians) M., 2003, 3-16).
33. Kaye T.B., Crapo L. // Ann. Intern. Med. 1990, 112, 6, 434-444.
34. Raff H., Findling J.W. // Ann. Intern. Med. 2003, 138, 12, 980-991.
35. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B. et al. // Ann. Clin. Biochem. 1997, 34, 222-229.
36. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. и др. // Пробл. эндокринологии. 2010, № 2, 53-63. (Troshina Ye.A., Beltsevich D.G., Molashenko N.V. et al. // Probl. Endocrinol. 2010, 2, 53-63).
37. Stewart P.M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 6, 618-620.
38. Eller-Vainicher C., Morelli V., Salcuni A.S. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2010, 95, 6, 736-745.
39. Guerrieri M., Campagnacci R., Patrizi A. et al. // Surg. Endosc. 2010, 24, 10, 542-546.
40. Toniato A., Merante-Boschin I., Opocher G. et al. // Ann. Surg. 2009, 249, 3, 88-391.
41. Barahona M.J., Resmini E., Sucunza N. et al. // Front. Horm. Res. 2010, 38, 152-157.

(Надійшла до редакції 22.10.2013)

Субклінічний гіперкортицизм (огляд літератури та власні спостереження)

Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. Представлений огляд літератури з питань субклінічного гіперкортицизму, тактики обстеження та диференціальної діагностики. Наведено випадок діагностики в жінки з органічним ендогенним гіперкортицизмом, стероїдним цукровим діабетом синдрому Іценко-Кушинга.

Ключові слова: субклінічний гіперкортицизм, цукровий діабет, інциденталома, діагностика.

Subclinical hypercortisolism (literature review and own observations)

N.A. Kravchun, L.G. Polozova

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Summary. The review of the literature on subclinical hypercortisolism, tactics examination and differential diagnosis. Is a case of a woman with a diagnosis of organic endogenous hypercortisolism, steroid diabetes Cushing's syndrome.

Keywords: subclinical hypercortisolism, diabetes, incidentaloma, diagnostics.