

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО СИНДРОМА ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА, ВЫЯВЛЕННОГО НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Гулинская О. В. (gulinskaya@gmail.com), Прокопчик Н. И. (prokopni@mail.ru),
Мартинкевич О. Н. (omartina@tut.by), Проворов А. В. (pravorovi@mail.ru),
Визгалов С. А. (sergey_vizgalov@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
УЗ «Гродненская областная клиническая больница», Гродно, Беларусь

Приводится клинический случай АКТГ-независимого синдрома эндогенного гиперкортицизма, выявленного на фоне беременности. В работе изложена тактика обследования и успешного лечения синдрома эндогенного гиперкортицизма, вызванного кортикостеромой правого надпочечника.

Ключевые слова: синдром Иценко-Кушинга, беременность, кортикостерома, диагностика, лечение.

Введение

Синдром Иценко-Кушинга, или синдром эндогенного гиперкортицизма (СЭГ), – состояние, возникающее вследствие длительного воздействия на организм избыточной секреции кортизола корковым слоем надпочечников. Данное заболевание крайне редко встречается у беременных, поскольку гиперкортицизм вызывает овуляторные нарушения и приводит к относительному бесплодию [1, 2]. Кроме того, гиперкортицизм увеличивает частоту спонтанных аборт, перинатальной смертности, преждевременных родов и внутриутробной задержки роста плода. Некоторые эксперты считают, что высокая летальность плода обусловлена развитием надпочечниковой недостаточности у новорожденного из-за гиперкортицизма у матери [3]. По мнению других исследователей, кортизол разрушается при прохождении плацентарного барьера, а высокая летальность плода обусловлена плацентарной недостаточностью и системными осложнениями, связанными с гиперкортицизмом [4, 5]. При этом имеются объективные сложности, затрудняющие диагностику данного заболевания во время беременности [6].

Цель – представить клинический пример успешной диагностики и лечения СЭГ, установленного во время беременности.

Пациентка А., 1990 г. рожд., госпитализирована в эндокринологическое отделение УЗ «Гродненская областная клиническая больница» (ГОКБ) в октябре 2017 г. на сроке 10-11 недель беременности для подбора терапии впервые выявленного сахарного диабета (СД).

Пациентка предъявляла жалобы на сухость во рту, периодически жажду, повышение артериального давления (АД), отеки и округление лица.

Из анамнеза известно, что с 2009 г. (с 19 лет) после первой благополучной беременности (девочка, рост – 52 см, вес – 3100 г) пациентка стала отмечать нарушение менструального цикла. Гинекологом в поликлинике проведено обследование, по результатам медицинской документации и со слов пациентки патологии не выявлено, лечение не назначалось. Нарушения менструального цикла сохранялись.

В 2013 г. пациентка стала набирать вес, появлялись отеки и округление лица.

По месту жительства ей проведены УЗИ щитовидной железы и оценка тиреоидного статуса. Установлен диагноз аутоиммунный тиреоидит, гипотрофическая форма, гипотиреоз, назначена заместительная терапия левотироксином. Пациентка постоянно наблюдалась эндокринологом. На фоне 125 мкг левотироксина тиреоидный статус был компенсирован.

С августа 2017 г. у пациентки отсутствовали менструации, но к гинекологу она обратилась только в октябре 2017 г., когда была диагностирована незапланированная беременность. В связи с повышением гликемии от 6,2 до 9,9 ммоль/л натощак выставлен диагноз СД и она была госпитализирована в отделение эндокринологии ГОКБ для подбора сахароснижающей терапии.

При осмотре: рост – 157 см, масса тела – 69 кг, ИМТ – 27,99 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, с преимущественным отложением в области живота и над VII шейным позвонком; стрии багрово-синюшного цвета, короткие и широкие. Отмечены округление и гиперемия лица, АД – 160/90 мм рт. ст.

При лабораторном обследовании не выявлено клинически значимых изменений в общих анализах крови и мочи. В биохимическом анализе крови отмечен высокий уровень общего холестерина (7,6 ммоль/л), гликированный гемоглобин составлял 6,2%.

Клинические и анамнестические данные позволили заподозрить гиперкортицизм. При дополнительном обследовании выявлено повышение уровня свободного кортизола в слюне (Cortisol salivary): в 8.00 – 34,12 ng/ml (норма 0,94 – 19,8); в 16.00 – 30,92 ng/ml (норма 0,32 – 12,7); в 23.00 – 30,39 ng/ml (норма 0,2 – 4,0) и отсутствие циркадности ритма.

При УЗИ в области проекции правого надпочечника выявлено округлое гипоэхогенное образование с четкими ровными контурами однородной структуры 33×30×31 мм.

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.12.2014 г. № 88 «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» и решения консилиума в учрежде-

нии здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» пациентке проведено прерывание беременности по медицинским показаниям (информированное согласие пациентки на прерывание беременности получено).

В ноябре 2017 г. пациентка повторно госпитализирована в эндокринологическое отделение ГОКБ для проведения дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

По данным компьютерной томографии (КТ) с контрастом Омнипак-350 70 справа в латеральной ножке надпочечника, вызывая его деформацию, определяется на нативном исследовании тканевой плотности неоднородное образование 25×33 мм сечением, не отграниченное от контура печени на протяжении около 15 мм от наружной полой вены на участке около 9 мм протяженностью. При в/венном контрастировании в артериальную фазу образование неравномерно неактивно накапливает контраст и сохраняет его в венозную и отсроченную фазы (вероятно, аденома либо феохромоцитом).

Таким образом, по данным клинического и лабораторно-инструментального обследования был подтвержден АКГГ-независимый синдром гиперкортицизма, обусловленный гормонально-активным образованием правого надпочечника. Стероидный СД. Симптоматическая артериальная гипертензия. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, клинико-гормональная компенсация.

Пациентке проводилась инсулинотерапия, коррекция артериальной гипертензии и тиреоидного статуса. После компенсации углеводного обмена и артериальной гипертензии в ноябре 2017 г. в онкологическом отделении № 6 ГОКБ выполнена эндоскопическая левосторонняя адреналэктомия.

Макропрепарат: операционный материал представлял собой четко инкапсулированный узел размером 3,5×3×2,5 см, овальной формы, желтоватого цвета с мелкоочаговыми кровоизлияниями. На разрезе опухоль имела буровато-коричневый цвет (рис. 1).

При патогистологическом исследовании установлено, что опухоль состоит из 2 видов клеток: крупных – со светлой цитоплазмой, содержащих липиды (рис. 2а, 2б) и более мелких клеток – с эозинофильной цитоплазмой, содержащих в большом количестве липофусцин (рис. 2б, 2в). Соотношение этих видов клеток составляет приблизительно 3:7. Местами в строме опухоли определяются скопления клеток миелоидного ряда, а также липоцитов (рис. 2 г), что получило название миелолипоматоза и расценивается как проявление метаплазии [7].

Заключение: адренокортикальная аденома смешанного типа строения (кортикостерома), гормонально-активная, в виде гиперкортицизма с развитием синдрома Иценко-Кушинга.

После операции свободный кортизол в сыворотке крови: в 8.00 – 132,2 нмоль/л (норма 150-660); в 18.00 – 154,7 нмоль/л (норма 75-250); в 23.00 – 111,4 нмоль/л (норма 75-250), отменена инсулинотерапия, пациентка выписана домой в стабильном состоянии под наблюдение специалистов по месту жительства.

В настоящее время (спустя 3 месяца после операции) состояние пациентки удовлетворительное, отмечается снижение веса (на 4 кг), проведена коррекция тиреоидного статуса (левотироксин 150 мкг утром), показатели углеводного обмена (гликированный Нв – 4,6%) в норме, продолжается наблюдение эндокринологом по месту жительства.

Обсуждение

В начале заболевания клиническая картина гиперкортицизма не всегда яркая и установление диагноза часто затягивается на несколько лет. Во время беременности заподозрить СЭГ сложнее, поскольку выявляемые изменения (центральное перераспределение подкожной жировой клетчатки, появление стрий в области живота, повышение АД и повышение гликемии) могут быть связаны с беременностью [8]. В нашем случае изменения, характерные для СЭГ (перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, плетора, нарушения менструального цикла), отмечались еще



а



б

Рисунок 1. – Макроскопический вид опухоли с поверхности (а) и на разрезе (б)

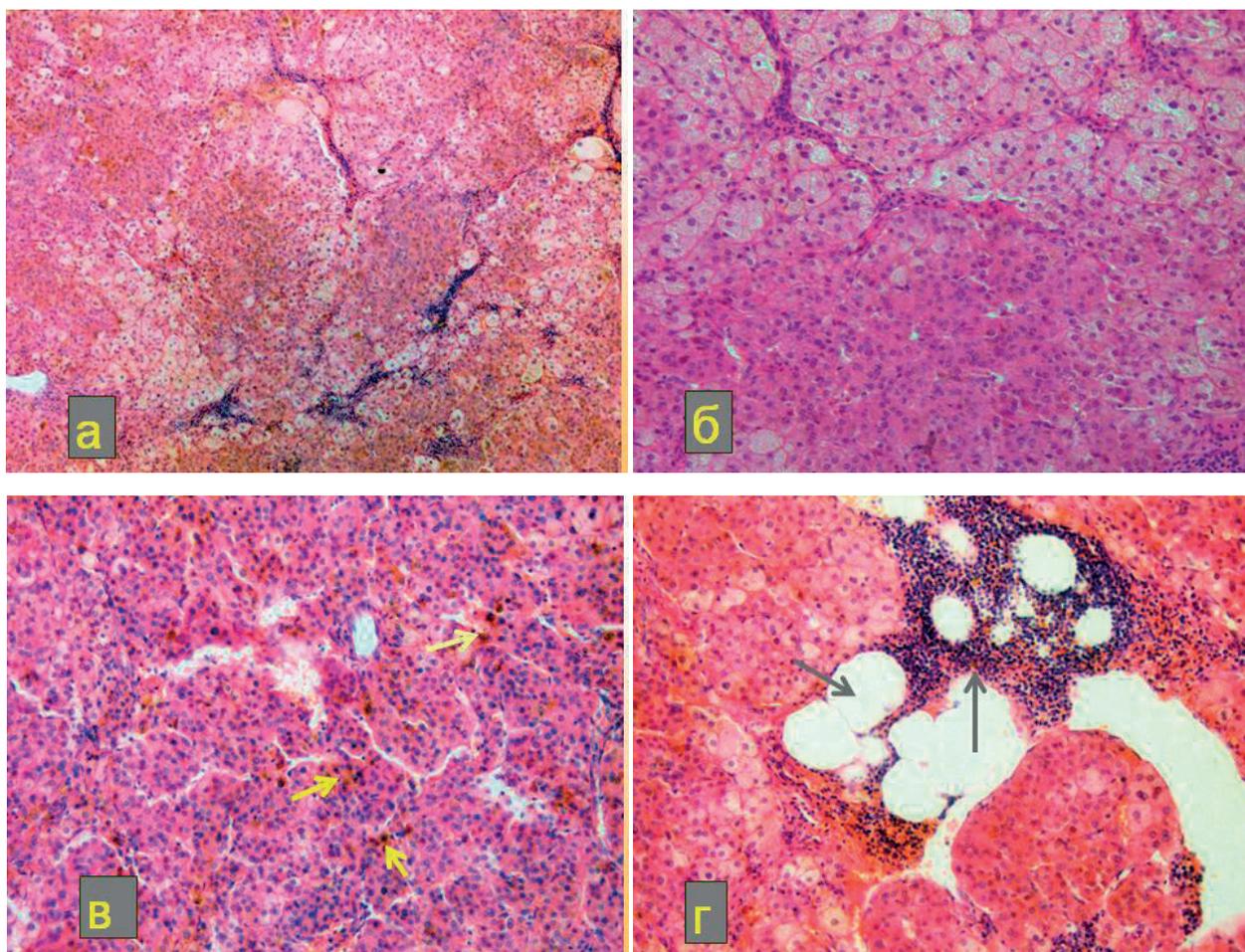


Рисунок 2. – Кортикостерома: а, б) опухоль состоит из 2 видов клеток с преобладанием клеток с эозинофильной цитоплазмой; в) липофусциноз (стрелки); г) очаговый миелолипоматоз (стрелки).

Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 100$ (а), 200 (б, в, г)

до наступления беременности, что позволило заподозрить гиперкортицизм, несмотря на направительный диагноз «впервые выявленный СД».

Вне беременности диагностика СЭГ основана на определении уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой, уровня кортизола в крови в ходе ночной дексаметазоновой пробы и уровня ночного кортизола в слюне [8]. Наиболее удобным неинвазивным методом диагностики СЭГ является определение кортизола в слюне, поскольку слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температуре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизолсвязывающего глобулина. В слюнных железах присутствует 11- β -гидрокси-стероид дегидрогеназа 2-го типа, которая переводит кортизол в кортизон [9].

Беременность приводит к значительным эндокринным изменениям, включая повышение уровня кортизола в плазме. Это происходит из-за роста продукции эстрогенов, резко увеличивающих уровень кортизолсвязывающего глобулина. Клиренс кортизола уменьшается, однако его синтез не увеличивается. Несмотря на все изменения, в большинстве случаев у здоровых беременных сохраняется нормальный суточный ритм, хотя и с более высокими значениями [10, 11].

У нашей пациентки СЭГ был подтвержден клинической симптоматикой, имевшей место еще до беременности, а также повышением уровня свободного кортизола в слюне.

Большое значение имели визуализирующие исследования (УЗИ, КТ), играющие при беременности ключевую роль в связи с ограничениями применения лабораторных методов [12].

В нашем случае у пациентки выявлена аденома надпочечника. По данным литературы, кортикостерома преобладает в структуре причин СЭГ при беременности: 40-50% против 15% у небеременных женщин [13, 14].

Риск материнской заболеваемости при кортикостеромах существенный и включает СД, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность и преэклампсию. Высокая частота неблагоприятных исходов для плода, вероятно, отражает состояние плаценты и патологические изменения в материнском организме [15-18]. После операции иногда рекомендуют назначение заместительной терапии глюкокортикостероидами, которая должна быть продолжена до восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Этот процесс может занять несколько месяцев.

В нашем случае после хирургического лечения была отменена инсулинотерапия, подтверждено отсутствие нарушений углеводного обмена, отменена гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД в динамике. Это позволило сделать вывод о вторичном генезе данных нарушений на фоне существовавшего эндогенного гиперкортицизма.

Литература

1. Adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome in pregnancy related to overexpression of adrenal luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors / E. Rask [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2009. – Vol. 32, iss. 4. – P. 313-316.
2. Case report: Adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome / M. H. Chui [et al.] // *Endocrine Pathology*. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 256-261. – doi: 10.1007/s12022-009-9090-2.
3. Molitich, M. E. Pituitary tumors and pregnancy / M. E. Molitich // *Growth Hormone & IGF Research*. – 2003. – Vol. 13, suppl. A. – P. 38-44.
4. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature / J. R. Lindsay [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – Vol. 90 (5). – P. 3077-3083.
5. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status / R. Pivonello [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 99-112. – doi: 10.1007/s40618-013-0019-8.
6. Cushing's syndrome in pregnancy: Report of a case and review of the literature / M. Kita [et al.] // *Hormones*. – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 242-246.
7. Diagnostic histopathology of tumors / ed. by C. D. M. Fletcher. – 2nd ed. – Edinburg, 2000. – 930 p.
8. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Клинические рекомендации по диагностике, дифференциальной диагностике и лечению болезни Иценко-Кушинга, разработанные коллективом специалистов Российской Федерации / Г. А. Мельниченко [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 55-79.
9. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников / Н. П. Гончаров [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 27-35.
10. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy / W. E. Nolten [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1980. – Vol. 51 (3). – P. 466-472. – doi: 10.1210/jcem-51-3-466.
11. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy / B. R. Carr [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 1981. – Vol. 139, № 4. – P. 416-422.
12. Lindsay, J. R. Adrenal Disorders in Pregnancy / J. R. Lindsay, L. K. Nieman // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 1-20.
13. Buescher, M. A. Cushing syndrome in pregnancy / M. A. Buescher, H. D. McClamrock, E. Y. Adashi // *Obstetrics & Gynecology*. – 1992. – Vol. 79, № 1. – P. 130-137.
14. Cushing's syndrome in pregnancy / J. Pickard [et al.] // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 1990. – Vol. 45, № 2. – P. 87-93.
15. Lo, K. W. Cushing's syndrome in pregnancy secondary

Вывод

Мультидисциплинарный подход к диагностике АКТГ-независимого эндогенного гиперкортицизма позволяет своевременно диагностировать патологию у беременных, относительно безопасно провести хирургическое лечение и получить благоприятный прогноз.

to adrenal adenoma. A case report and literature review / K. W. Lo, T. K. Lau // *Gynecologic & Obstetric Investigation*. – 1998. – Vol. 45, № 3. – P. 209-212.

16. Течение беременности и родов и их последствия у пациенток с болезнью Иценко-Кушинга / С. А. Гронская [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 110-114.

17. A case of mid-trimester intrauterine fetal death with Cushing's syndrome / S. Murakami [et al.] // *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. – 1998. – Vol. 24, № 2. – P. 153-156.

18. Kriplani, A. Cushing syndrome complicating pregnancy / A. Kriplani, K. Buckshee, A. C. Ammini // *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 1993. – Vol. 33, iss. 4. – P. 428-430.

References

1. Rask E, Schvarcz E, Hellman P, Hennings J, Karlsson FA, Rao CV. Adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome in pregnancy related to overexpression of adrenal luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32(4):313-316.
2. Chui MH, Ozbey NC, Ezzat S, Kapran Y, Erbil Y, Asa SL. Case report: Adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome. *Endocrine Pathology*. 2009;20(4):256-261. doi: 10.1007/s12022-009-9090-2.
3. Molitich ME. Pituitary tumors and pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research*. 2003;13(A):38-44.
4. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):3077-3083.
5. De Martino MC, Renata S, Auriemma RS, Alviggi C, Grasso LFS, Cozzolino A, De Leo M, De Placido G, Colao A, Lombardi G. Pituitary tumors and pregnancy: the interplay between a pathologic condition and a physiologic status. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(2):99-112. doi: 10.1007/s40618-013-0019-8.
6. Kita M, Sakalidou M, Saratzis A, Ioannis S, Avramides A. Cushing's syndrome in pregnancy: Report of a case and review of the literature. *Hormones*. 2007;6(3):242-246.
7. Fletcher CDM, ed. Diagnostic histopathology of tumors. 2nd ed. Edinburg; 2000. 930 p.
8. Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Vagapova GR, Volkova NI, Grigor'ev AYu, Grineva EN, Marova EI, Mkrtumayn AM, Trunin YuYu, Cherebillo VYu. Bolezni Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, differencialnaja diagnostika, metody lechenija. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, differencialnoj diagnostike i lecheniju bolezni Icenko-Kushinga, razrabotannye kolektivom specialistov Rossijskoj Federacii [Itsenko-Cushing's disease: clinic, diagnostics, differential diagnostics, treatment methods. The clinical recommendations about diagnostics, differential diagnostics and treatment of a disease of Itsenko-Cushing

developed by group of experts of the Russian Federation] *Problemy jendokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2015;61(2):55-79. (Russian).

9. Goncharov NP, Kaimia GV, Marova YeI, Kolesnikova GS, Arapova SD, Rozhinskaya LYa. Ispolzovanie ultrachuvstvitelnogo metoda opredelenija biologicheski aktivnogo svobodnogo kortizola v sljune dlja ocenki gljukokortikoidnoj funkcii kory nadpochechnikov [Use of an ultrasensitive method of definition of biologically active free cortisol in saliva for assessment of glucocorticoid function of bark of adrenal glands]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2008;54(3):27-35. (Russian).

10. Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, Rueckert PA, Oparil S, Ehrlich EN. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;51(3):466-472. doi: 10.1210/jcem-51-3-466.

11. Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;139(4):416-422.

12. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal Disorders in Pregnancy. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 2006;35(1):1-20.

13. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;79(1):130-137.

14. Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, Hofeldt FD. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1990;45(2):87-93.

15. Lo KW, Lau TK. Cushing's syndrome in pregnancy secondary to adrenal adenoma. A case report and literature review. *Gynecologic & Obstetric Investigation*. 1998;45(3):209-212.

16. Gronskaia SA, Belaya ZE, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Ponomareva TA. Techenie beremennosti i rodov i ih posledstvija u pacientok s boleznju Icenko-Kushinga [The pregnancy and delivery in patients with Cushing's disease]. *Problemy reproduksii* [Russian Journal of Human Reproduction]. 2016;22(6):110-114. doi: 10.17116/repro2016226110-114. (Russian).

17. Murakami S, Saitoh M, Kubo T, Kawakami Y, Yamashita K. A case of mid-trimester intrauterine fetal death with Cushing's syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*. 1998;24(2):153-156.

18. Kriplani A, Buckshee K, Ammini AC. Cushing syndrome complicating pregnancy. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1993;33(4):428-430.

A CLINICAL CASE OF ACTH - INDEPENDENT SYNDROME OF ENDOGENOUS HYPERCORTICISM, REVEALED DURING PREGNANCY

Gulinskaya O. V., Prokopchik N. I., Martinkevich O.N., Provorov A. V., Vizgalov S. A.

¹Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

²Healthcare Institution «Grodno Regional Clinical Hospital», Grodno, Belarus

A clinical case of ACTH-independent syndrome of endogenous hypercorticism revealed during pregnancy is presented. The checkup tactics and successful treatment of the syndrome of endogenous hypercorticism, caused by corticosteroma of the right adrenal gland are described in the article.

Keywords: *Itsenko-Cushing's syndrome, pregnancy, corticosteroma, diagnostics, treatment.*

Поступила: 05.02.2018

Отрецензирована: 05.03.2018