

Гиперплазия гипофиза с гиперэкспрессией АКТГ на фоне АКТГ-эктопированного синдрома у пациентки с карциноидом легкого

Дзеранова Л.К.¹, Скуридина Д.В.*¹, Воронкова И.А.¹, Рожинская Л.Я.¹, Манченко О.В.¹, Аблицов Ю.А.², Аблицов А.Ю.², Болевич С.С.¹, Григорьев А.Ю.¹, Пигарова Е.А.¹, Анкваб М.К.³

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

²Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова
(президент – академик РАН Ю.Л. Шевченко)

³ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
(ректор – чл.-корр. РАН П.В. Глыбочко)

АКТГ-эктопированный синдром – наиболее трудно диагностируемый вариант эндогенного гиперкортицизма. Особенно непросто представляется дифференциальный диагноз с болезнью Иценко-Кушинга (БИК), т.к. в настоящее время не существует единого теста, с помощью которого можно было бы достаточно точно дифференцировать эктопическую продукцию АКТГ от гипофизарной. Основные функциональные тесты основаны на том, что в подавляющем большинстве случаев эктопическая продукция АКТГ автономна и подавляет его выработку гипофизом. Но в ряде случаев этого не наблюдается, и тогда полученные данные всех необходимых лабораторно-инструментальных исследований свидетельствуют в пользу центрального генеза гиперкортицизма у пациента с АКТГ-эктопией, что может привести к неадекватному лечению. При подтверждении АКТГ-эктопического синдрома клиницисту, возможно, предстоит довольно длительный поиск патологического очага, так как не существует и достаточно точного визуализирующего диагностического метода для определения локализации эктопического источника продукции АКТГ. Таким образом, дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма и поиск очага гиперсекреции АКТГ сегодня являются наиболее важной задачей для своевременного и радикального лечения пациентов. Мы представляем сложный клинический случай пациентки, имеющей гиперплазию гипофиза с гиперэкспрессией АКТГ на фоне АКТГ-эктопированного синдрома, обусловленного карциноидом легкого.

Ключевые слова: карциноид легкого, гиперкортицизм, АКТГ-эктопированный синдром, гиперплазия гипофиза.

ACTH overexpressing pituitary hyperplasia in a patient with ectopic ACTH-syndrome due to carcinoid of the lung

Dzeranova L.K.¹, Skuridina D.V.*¹, Voronkova I.A.¹, Rozhinskaya L.Ya.¹, Manchenko O.V.¹, Ablitsov Yu.A.², Ablitsov A.Yu.², Bolevich S.S.¹, Grigor'ev A.Yu.¹, Pigarova E.A.¹, Ankvaб M.K.³

¹Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulianova st., 11; Russia, Moscow, 117036

²N.I. Pirogov National Medico-Surgical Centre; Nizhnyaya Pervomayskaya st., 70; Russia, Moscow, 105203

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Trubetskaya st., 8/2; Russia, Moscow, 119991

Ectopic ACTH-syndrome is the most diagnostically challenging variant of endogenous hypercortisolism. Particularly difficult differential diagnosis of this syndrome is from Cushing's disease (CD), as currently there is no single test sufficiently accurate to differentiate ectopic ACTH production from the pituitary. The main functional tests are based on the fact that the vast majority of ectopic ACTH production is autonomous and suppresses one from pituitary. But in some cases this is not observed, and then the data obtained from all necessary laboratory and instrumental examinations evidence in favor of central genesis of CD in a patient with ACTH ectopic secretion, which can lead to inappropriate treatment. If you confirm the ectopic ACTH-syndrome, it may take quite a long time of searching for the pathological focus, as there is no sufficiently precise imaging and diagnostic method for determining the localization of ectopic source of ACTH production. Thus, the differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism and localization of the ectopic tumor is the cornerstone of early and radical treatment of patients. We present a difficult clinical case of a patient having a pituitary hyperplasia with excessive ACTH expression with primary ectopic ACTH syndrome caused by lung carcinoid.

Keywords: carcinoid lung, hypercortisolism, ectopic ACTH syndrome, pituitary hyperplasia.

*Автор для переписки/Correspondence author – shurpesha@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015152-59

Вступление

При длительном воздействии на организм избыточного количества кортикостероидов возникает тяжелый многосистемный синдром, ведущий к развитию сердечно-сосудистых осложнений, выраженных обменных нарушений, неспецифических инфекционных заболеваний, в связи с чем резко повышается риск смертности [1, 2, 3]. Эндогенный гиперкортицизм по этиологическому фактору подразделяется на АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый. Наиболее частой причиной АКТГ-зависимой формы гиперкортицизма является болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – около 85%, на АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) приходится до 15% случаев [4, 5]. Синдром эктопической продукции АКТГ обусловлен опухолями эндокринной и неэндокринной систем, секретирующими АКТГ, кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) или АКТГ-подобные вещества. Но следует отметить, что термин «АКТГ-эктопированный синдром» включает и более редкие состояния, при которых синдром гиперкортицизма поддерживается эктопической продукцией пептидов, таких как проопиомеланокортин (ПОМК), бомбезин, грелин и др., которые напрямую или косвенно стимулируют функцию надпочечников [6, 7]. Причиной АКТГ-ЭС являются НЭО различной локализации. Наиболее распространенными опухолями, ведущими к развитию данного синдрома, являются карциноидные опухоли легких (26–45%) [4, 8].

При подозрении на гиперкортицизм необходимо его подтверждение, проведение дифференциальной диагностики между АКТГ-независимым, АКТГ-зависимым вариантами синдрома Кушинга, а далее гипофизарной и внегипофизарной (эктопической) секрецией АКТГ, причем, последнее представляется наиболее сложным [5, 9, 10, 11]. В клинической практике широко используются функциональные пробы с применением медикаментозных средств, угнетающих (дексаметазон) или стимулирующих (КРГ или десмопрессин) секрецию АКТГ [12]. Наиболее чувствительным методом является селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции КРГ или десмопрессином. Однако его используют преимущественно при получении сомнительных результатов функциональных проб и/или отсутствии четкой визуализации первичной опухоли гипофиза [13, 14, 15].

Мы наблюдали редкий случай тяжелого гиперкортицизма у пациентки, имеющей гиперплазию гипофиза с интенсивной экспрессией АКТГ и отсутствием ремиссии после трансназальной аденомэктомии, у которой впоследствии был диагностирован типичный карциноид легкого с эктопической продукцией АКТГ.

Больная Ф., 38 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЭНЦ) с жалобами на прибавку массы тела с отложением жира преимущественно в области живота и лица, похудение рук и ног, выраженную мышечную слабость, избыточный рост волос на руках и лице, выпадение волос

на голове, стрии на коже живота и молочных желез, сухость кожи, образование на теле синяков после незначительных ушибов, пигментацию на коже живота; боли в поясничном и шейном отделах позвоночника, тазобедренных суставах при ходьбе, отсутствие менструаций в течение 2 лет, нарушение сна, жажду, сухость во рту, частое мочеиспускание, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение артериального давления максимально до 160/110 мм рт. ст., отеки голеней, усиливающиеся к вечеру, тяжесть в ногах, головную боль.

Из анамнеза известно, что прибавка массы тела с преимущественным отложением жира в области живота, округление лица, прекращение менструаций, избыточный рост волос на теле, нарушение сна, мышечная слабость впервые стали беспокоить пациентку около 2 лет назад. Через 1 год она отметила ухудшение состояния – усилилась мышечная слабость, повысилось АД до 160/110 мм рт. ст., появились эпизоды сердцебиений, сильно прибавила в весе (около 10 кг). Еще через полгода стала отмечать отеки голеней, усиливающиеся к вечеру, появились боли в тазобедренных суставах при ходьбе, периодические боли в поясничном и шейном отделе позвоночника. Тогда впервые обратилась за медицинской помощью. По данным лабораторно-инструментального обследования выявлено повышение кортизола крови до 1013 нмоль/л (140–600), АКТГ – 142,7 пг/мл (7,2–63,3), экскреции кортизола с суточной мочой – 1731 нмоль/л (200–400). Малая дексаметазоновая (1 мг) проба отрицательная (снижение кортизола крови до 713,9 нмоль/л при нормальном подавлении менее 50 нмоль/л), большая дексаметазоновая (8 мг) проба положительная (снижение кортизола крови до 168,2 нмоль/л). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлена микроаденома передней доли гипофиза 4×2,8×3 мм. По результатам остеоденситометрии шейки бедра и поясничного отдела позвоночника – снижение МПК по Т-критерию до -2,8 и -4,0 соответственно. По результатам ОГТТ глюкоза крови через 2 часа от начала теста повысилась до 14,47 ммоль/л. С подозрением на БИК направлена в ФГБУ ЭНЦ для подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре обращало на себя внимание перераспределение подкожной жировой клетчатки преимущественно в области живота и лица, худые руки и ноги, «климактерический» горбик, «лунообразное» лицо, матронизм, красновато-багровые стрии до 0,5 см шириной на коже молочных желез и живота, область гиперпигментации на коже в эпигастральной области, пятнисто-папулезные высыпания красноватого цвета на руках, ногах, отеки голеней. Рост 159 см. Масса тела 65 кг. ИМТ 25,71 кг/м².

На основании клинической картины, общего осмотра и предоставленных лабораторно-инструментальных данных (отрицательная малая и положительная большая дексаметазоновые пробы, микроаденома гипофиза) поставлен предварительный диагноз БИК.

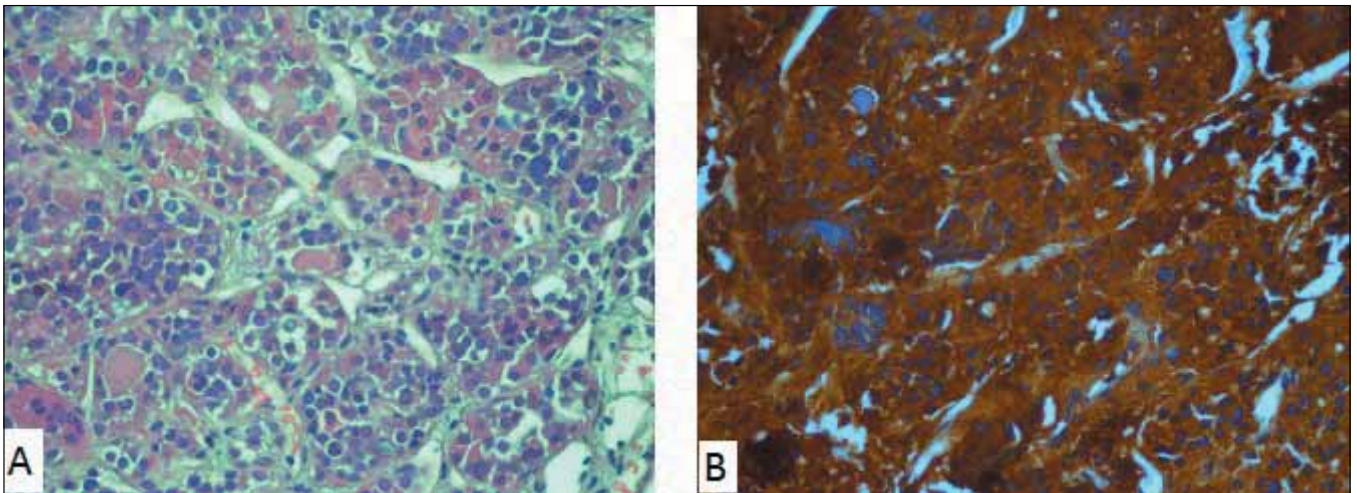


Рис. 1. Гиперплазированная ткань аденогипофиза (А), с интенсивной экспрессией АКТГ (В).

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ свободный кортизол в слюне вечером составил 44,2 нмоль/л (0,5–9,4), в суточной моче – 2106 нмоль/сут (60–413), ритм АКТГ крови утро/вечер – 130,6 (7,0–66,0)/80,9 (0,0–30,0) пг/мл. Таким образом, был подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм. На МРТ головного мозга при контрастном усилении в структуре аденогипофиза определялась зона центрально-правосторонней локализации, размерами 3×4 мм, без четких границ с тканью аденогипофиза, характеризующаяся сниженным накоплением контрастного вещества, что соответствовало эндоселлярной аденоме гипофиза. При УЗИ надпочечников наблюдалась их диффузная гиперплазия, дополнительных объемных образований не выявлено. С целью подтверждения центрального генеза гиперкортицизма проведен периферический тест с в/в введением 8 мг десмопрессина (табл. 1). Повышение уровня АКТГ на фоне пробы составило более 200% от базальных значений, что по данным литературы с 90–95% точностью указывает на наличие БИК [4, 16, 19].

Таким образом, выставлен **клинический диагноз**: БИК, тяжелого течения; эндоселлярная микроаденома гипофиза. Осложнения: сахарный диабет вследствие гиперкортицизма; артериальная гипертензия 2 ст., 3 ст., риск 4; стероидная кардиомиопатия; остеопороз поясничного отдела позвоночника с максимальным снижением МПК по Т-критерию в L3 до -3,7 SD, остеопороз проксимального отдела бедренной кости со снижением МПК по Т-критерию до -2,7 SD); вторичная аменорея.

Больной проведено оперативное лечение в объеме трансназальной аденомэктомии. При оперативном

вмешательстве визуализировалась опухоль кремового цвета, мягкой консистенции, которая занимала правый и центральный отделы турецкого седла, местами инфильтрировала ткань гипофиза.

По данным гистологического исследования удаленной ткани определялась гиперплазированная ткань аденогипофиза. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании отмечена интенсивная диффузная экспрессия АКТГ клетками опухоли, экспрессии КРГ выявлено не было (рис. 1).

При обследовании после оперативного лечения лабораторной ремиссии заболевания не наблюдалось – через 2 недели после операции АКТГ крови сохранялся на уровне 154,6 пг/мл (7,0–66,0), кортизол – 1207 нмоль/л (123,0–626,0). С учетом отсутствия ремиссии, пациентке назначена терапия ингибиторами стероидогенеза (кетоконазол 200 мг 3 раза в сутки) и проведено дополнительное обследование на предмет наличия очага АКТГ-эктопии. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) и средостения в 3 сегменте правого легкого выявлено новообразование с бугристыми контурами, размерами 6,8×8,3×8,4 мм.

Таким образом, у пациентки по данным лабораторно-инструментального обследования исходно диагностирован центральный генез гиперкортицизма и проведено соответствующее оперативное лечение (трансназальная аденомэктомия), однако в послеоперационном периоде ремиссии гиперкортицизма не наблюдалось, что позволило заподозрить наличие очага эктопической секреции АКТГ. Пациентка была направлена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова», где через месяц проведена КТ ОГК с контрастированием. В результате, в верхней доле правого легкого (3 сегмент) выявлено образование 8 мм в диаметре, в артериальную фазу отмечалось увеличение денситометрического показателя

Таблица 1

Результаты периферической пробы с дексаметазоном пациентки Ф.		
	АКТГ (пг/мл)	Кортизол
-15	149,4	1139
0 (в/в 8 мг десмопрессина)	90,5	1045
+15	367,3	1107
+30	209,0	1214
+45	142,0	1213
+60	116,1	1250
+90	56,6	1082
+120	57,1	1058

Таблица 2

Уровни кортизола и АКТГ пациентки Ф. через 6 месяцев после трансназальной аденомэктомии на фоне приема 600 мг кетоконазола			
Кортизол утро	1004	нмоль/л	123,0–626,0
Кортизол вечер	776,1	нмоль/л	46,0–270,0
АКТГ утро	223,1	пг/мл	7,0–66,0
АКТГ вечер	225,6	пг/мл	0,0–30,0

Таблица 3

Результаты селективного забора крови из нижних каменистых синусов пациентки Ф.						
АКТГ						
Время	Правый синус	Левый синус	Периферия	Градиент между центром и периферией до и после стимуляции		Максимальный градиент между правым и левым синусами до и после стимуляции
				справа	слева	
-5 мин	104,6	126,9	125,6	0,8	1,01	0,8
0 мин	210,4	179,6	165,5	1,2	1,08	1,17
+3 мин	667,3	659,3	628,8	1,06	1,04	1,01
+5 мин	702,3	714,8	692,5	1,01	1,03	0,98
+10 мин	704,7	745,7	649,8	1,08	1,14	0,9
Пролактин						
-5 мин	853,9	555,0	223,9	3,8	2,4	1,5

от +5 до +50 НУ. В сравнении с предыдущим исследованием — без динамики роста. Также была проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) всего тела. Принимая во внимание отсутствие накопления фтордезоксиглюкозы в объемном образовании легкого было высказано сомнение о опухолевой природе данного образования. Однако обращало на себя внимание увеличение индекса накопления при отсроченном сканировании более чем на 20%, что могло быть характерно для относительно доброкачественного опухолевого процесса, например, для нейроэндокринной опухоли [12, 13]. Достоверно определить природу образования не представлялось возможным, в связи с чем рекомендовано КТ ОГК в динамике. По результатам гормонального анализа крови АКТГ крови составил 147 пг/мл (7,2–63,3), кортизол — 30,4 мкг/дл (3,7–19,4).

Еще через 6 месяцев на фоне приема 600 мг кетоконазола в сутки, по данным лабораторного обследования, сохранялись высокие значения АКТГ и кортизола крови (табл. 2).

При КТ ОГК в динамике в основании 3 сегмента верхней доли правого легкого определялось образование дольчатой структуры, размерами 9×10×9 мм, тесно прилежащее к сосуду, умеренно накапливающее контрастное вещество (от +23 НУ в нативную фазу до +38 НУ в артериальную и +28 НУ в паренхиматозную фазы), прилежащая легочная паренхима без очаговых изменений. По сравнению с предшествующим КТ-исследованием — без существенной динамики размеров. Также определялись консолидированные переломы переднего отрезка II ребра справа по переднеключичной линии, V, VI, VII ребер по переднелопа-

точной линии справа — низкотравматичные переломы на фоне стероидного остеопороза. При МРТ головного мозга выявлено, что структура аденогипофиза неоднородна с зоной кистозных (послеоперационных) изменений размерами 1,5×6 мм, дополнительной ткани не определялось. С целью исключения гиперпродукции АКТГ гипофизом проведен селективный венозный забор крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином (8 мг). Пробы взяты с экспозицией до, через 5 минут без стимуляции и через 3, 5 и 10 минут после стимуляции (табл.3) [15].

Таким образом, у пациентки с тяжелым гиперкортицизмом, отсутствием ремиссии после трансназальной аденоэктомии, объемным образованием правого легкого по данным проведенного селективного забора крови отсутствовал градиент концентрации между венозной кровью, оттекающей из нижних каменистых синусов, и периферией, что свидетельствовало в пользу АКТГ-эктопированного синдрома, при этом достоверность исследования была подтверждена наличием высокого градиента по пролактину [14].

Пациентка была госпитализирована в НМХЦ им. Н.И. Пирогова для проведения оперативного вмешательства по поводу опухоли верхней доли правого легкого (T₁N₀M₀). Проведена видео-ассистированная верхняя лобэктомия справа. После проведенного оперативного вмешательства у пациентки развилась клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности, что свидетельствует о радикальности проведенного хирургического лечения, назначена заместительная терапия глюкокортикоидами (гидрокортизон внутрь по 30 мг в сутки), на фоне которой

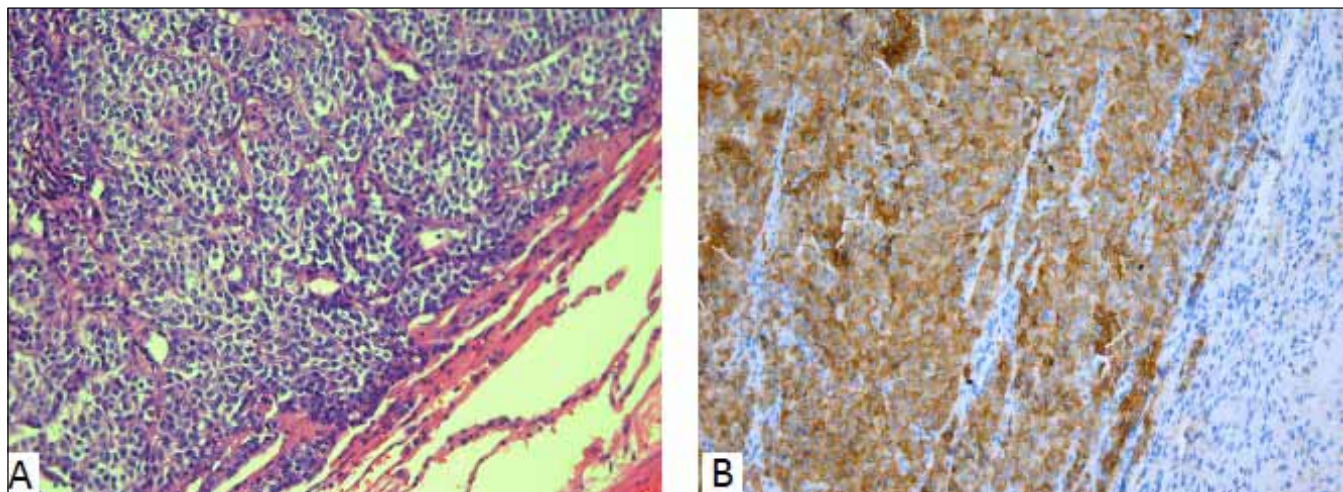


Рис. 2. Типичный карциноид легкого (А), с интенсивной экспрессией АКТГ (В).



Рис. 3а. Внешний вид больной Ф. при первичном поступлении.



Рис. 3б. Внешний вид больной Ф. через 3 месяца после удаления карциноида легкого.

клинических проявлений надпочечниковой недостаточности не наблюдалось.

При морфологическом исследовании новообразование в легком классифицировано как типичный карциноид легкого (при проведении ИГХ анализа ткани опухоли – выявлена интенсивная диффузная экспрессия АКТГ, специфического окрашивания с атителями к КРГ отмечено не было. Максимальный индекс метки пролиферации Ki-67=2% (рис. 2).

Через 3 месяца после проведенного оперативного лечения опухоли легких АКТГ крови составил 4,1 пг/мл (7,2–63,3), кортизол – 2,21 мкг/дл (6,2–19,4). Состояние больной заметно улучшилось: она похудела на 6 кг, отметила перераспределение подкожной жировой клетчатки, нормализовалось артериальное давление без приема гипотензивных препаратов, отеки ног исчезли, одышки при ходьбе нет, пациентка вновь стала носить обувь на каблуках, отметила значимое улучшение состояния кожи и волос (рис. 3а, б).

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует сочетание АКТГ-эктопии и гиперплазии гипофиза с высокой экспрессией АКТГ. Пациентке были проведены все необходимые диагностические тесты [7, 17, 20], которые подтвердили диагноз БИК, но истинный эктопический очаг гиперсекреции АКТГ в виде типичного карциноида легкого был выявлен уже после оперативного вмешательства на гипофизе. Наличие гиперплазии гипофиза с гиперэкспрессией АКТГ позволило предположить опосредованное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему биологически-активных веществ, синтезируемых карциноидом легких. Известно, что возможно не только прямое влияние АКТГ или АКТГ-подобных веществ на надпочечники, но и опосредованно через влияние на нейроэндокринные клетки гипоталамо-гипофизарной системы [6, 21].

В развитии АКТГ-эктопических опухолей легких также может играть важную роль гиперэкспрессия таких ростовых факторов, как эпидермальный фактор роста, нервный ростовой фактор, сосудистый

эндотелиальный ростовой фактор, интерлейкин-1, интерлейкин-6, грелин [4]. Указанные факторы способствуют пролиферации эндокринных и эндотелиальных клеток, а также гиперэкспрессии широкого спектра рецепторных молекул и секреции местных ростовых факторов клетками гипоталамо-гипофизарной системы. Тем самым они могут усиливать продукцию АКТГ гипофизом [4, 6].

В настоящее время использование иммуногистохимических методов позволяет обнаружить способность тканей продуцировать гормоны, не свойственные им в норме. К сожалению, в клинической практике ограничен спектр определяемых гормонов и ростовых факторов. Более того, на стадии изучения находится большинство биологически-активных веществ, продуцируемых нейроэндокринными опухолями, а со временем растет число новых биологических факторов [21].

Несомненно, что у данной пациентки клиническая картина гиперкортицизма была обусловлена АКТГ-эктопией, хотя лабораторно-инструментальные данные (положительная большая проба с дексаметазоном, положительный периферический тест с десмопрессином, наличие микроаденомы гипофиза) указывали на центральный гиперкортицизм, и иммуногистохимическое исследование подтвердило гиперплазию гипофиза с гиперэкспрессией АКТГ. По данным, которые приводятся в литературе, гиперплазия гипофиза при БИК встречается до 20% случаев, а гормонально-неактивная аденома в общей популяции – до 40% [4, 22, 23]. Это определяет высокую вероятность наличия неактивной микроаденомы у пациентов с гиперкортицизмом. В настоящее время не существует теста для достаточно точной дифференциации эктопической продукции АКТГ от гипофизарной. Самый чувствительный метод – селективный забор крови из каменных синусов, однако проведение этого инвазивного исследования рекомендуется при наличии сомнений в результатах лабораторных проб (большая дексаметазоновая проба, периферическая проба с десмопрессином) и/или при отсутствии четких данных, подтверждающих наличие аденомы гипофиза на МРТ с контрастированием (опухоль менее 6 мм в максимальном диаметре) [4, 9, 14, 15, 24]. В нашем наблюдении результаты большой дексаметазоновой пробы и периферической пробы с десмопрессином у пациентки с микроаденомой гипофиза не вызвали сомнений в пользу центрального генеза гиперкортицизма, однако мы столкнулись с редким случаем сочетания центральной и периферической гиперэкспрессии АКТГ. Нам в кратчайшие сроки удалось выявить эктопический очаг – опухоль легкого, которая, по данным гистологического заключения, оказалась типичным карциноидом, и ее удаление привело к ремиссии заболевания.

Опухоли легких чаще всего являются источником АКТГ-эктопии [9, 10, 19, 24, 25]. Карциноиды, как и другие нейроэндокринные опухоли, отличаются небольшими размерами и могут быть не диагностированы при применении стандартных методов исследования (рентгенография, УЗИ, КТ или МРТ) [26].

DOI: 10.14341/OMET2015152-59

Зачастую необходимо проведение визуализирующих методик с высокой разрешающей способностью (МСКТ высокого разрешения, ПЭТ, сцинтиграфия с октреотидом). К сожалению, у значимого числа пациентов (до 12,5%) источник эктопической продукции АКТГ так и остается невыясненным [20]. В нашем случае на рентгенограммах при госпитализации патологии не наблюдалось, но при проведении КТ ОГК удалось обнаружить опухоль диаметром менее 10 мм и заподозрить выработку АКТГ этой опухолью. Перед проведением оперативного лечения на легком требовалось уточнить, что сохраняющийся гиперкортицизм связан с наличием АКТГ-эктопии, а не является свидетельством отсутствия ремиссии после оперативного лечения БИК. С этой целью был проведен селективный забор крови из нижних каменистых синусов, показавший отсутствие градиента между концентрацией АКТГ на периферии и в венозных синусах, что окончательно убедило нас в наличии АКТГ-эктопического синдрома у пациентки. Незамедлительно была проведена лобэктомия пораженной доли легкого с положительным результатом — развитием надпочечниковой недостаточности и снижением уровня АКТГ крови до 1 пг/мл.

Среди нейроэндокринных опухолей легких, согласно гистологической классификации, выделяют карциноид (типичный и атипичный), а также нейроэндокринный крупноклеточный и мелкоклеточный рак [21]. Карциноидные опухоли происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы, возникающей из клеток нейроэктодермы в период эмбриогенеза, мигрирующих в различные органы. В настоящее время термин «карциноидная опухоль» уже устарел, но он еще общепринят при опухолях грудной клетки. Именно карциноидные опухоли легких являются наиболее распространенными нейроэндокринными опухолями, способными вызывать АКТГ-эктопированный синдром (26–45%) [4, 9]. Статистика свидетельствует, что частота карциноидов в мире колеблется от 1 до 6 человек на 100 тыс. населения [8]. Чаще всего (более 60%) такие опухоли имеют центральную локализацию, располагаются в области корня легкого, и в таком случае могут обуславливать развитие непродуктивного кашля и/или бронхообструктивного синдрома [23]. Но у около 30% пациентов опухоль локализуется в паренхиме легких, и заболевание протекает бессимптомно, может быть выявлено при профилактическом осмотре (уже при достижении крупных размеров или формировании метастазов — встречается в 10–15%) или же при развитии эктопированного нейроэндокринного синдрома (гиперкортицизм, карциноидный синдром), как в нашем наблюдении [27]. Паранеопластические синдромы при карциноидных опухолях легких встречаются достаточно редко. Однако синдром гиперкортицизма является самым частым: по разным данным он составляет от 2 до 5% [4, 6]. Прогноз при типичном карциноиде наиболее благоприятный: 5-летняя выживаемость составляет до 100%, особенно при раннем выявлении [24].

При проведении селективного забора крови обратило на себя внимание, что на фоне стимуляции дес-

мопрессинном уровень АКТГ крови повысился более чем в 3 раза. Это позволяет предположить наличие чувствительности опухоли к десмопрессину. Таким образом, результат периферического теста с десмопрессинном оказался ложноотрицательным, вероятность чего по литературным данным составляет около 5–10% [4, 19, 16]. Представленный случай подтверждает большую надежность проведения селективного забора крови из каменистых синусов. Но данная инвазивная процедура дорогостоящая, требует введения контрастного препарата, участия квалифицированного сосудистого хирурга и, в свою очередь, имеет ряд противопоказаний, особенно для пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма. Таким образом, в некоторых ситуациях ее выполнение бывает либо невозможно, либо противопоказано [13]. В нашем случае исходно при проведении дифференциального диагноза селективный забор крови не проводился в силу достаточных лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии БИК. При морфологическом исследовании аденомы гипофиза обнаружено не было, но выявлена его гиперплазия с гиперэкспрессией АКТГ, вероятность которой при БИК составляет до 10% [21].

Вклад гиперплазии гипофиза в развитие клинической картины синдрома гиперкортицизма в данном случае незначителен, но запущенная трансформация кортикотрофов не исключает дальнейшее формирование аденомы. В настоящее время нет четких патогенетических механизмов ее формирования при БИК. Приобретенная аномальная чувствительность к гипоталамическим стимулам (избыток КРГ, дефицит ингибирующих гормонов), местным ростовым факторам способствует началу геномных мутаций в уже трансформированных клетках, что в итоге приводит к избыточной клеточной пролиферации и развитию опухоли. Таким образом, при динамическом наблюдении за данной больной мы считаем необходимым контролировать не только область удаленного очага эктопии, но и гипофизарную область, как возможный источник рецидива заболевания.

Безусловно, АКТГ-эктопический синдром является одним из наиболее сложных для дифференциального диагноза в эндокринологии. Он требует большого клинического опыта врача и самых точных лабораторно-инструментальных и патогенетических методов диагностики. Наилучших результатов можно добиться только при слаженной работе врачей-эндокринологов со специалистами функциональной диагностики, хирургами и патоморфологами [5]. Появление нового поколения магнитно-резонансных компьютерных томографов позволяет выявлять даже очень маленькие аденомы гипофиза, а усовершенствование микрохирургической техники расширяет возможности оперативного лечения. Но все же остается определенная вероятность (около 15%) того, что после аденомэктомии ремиссия заболевания может не наступить [4]. Возможно, одна из причин этого — формирование гиперплазии кортикотрофов на фоне наличия опухоли, которая не только является АКТГ-эктопией, но и синтезирует факторы роста, стимулирующие нейроэндо-

кринные клетки гипоталамо-гипофизарной системы. К сожалению, в настоящее время еще не определяется весь возможный спектр секретируемых факторов. Но в будущем, при развитии иммуногистохимических методик, появится возможность изучить патогенетическую взаимосвязь нейроэндокринных клеток ор-

ганизма в норме и при развитии опухолей. Благодаря этому расширится наше понимание о формировании как аденом гипофиза, так и нейроэндокринных опухолей с эктопированной секрецией, а также о клиническом течении заболевания. Это приведет к наиболее рациональным подходам в диагностике и лечении.

Литература

1. Дзеранова Л.К., Панкратова Ю.В., Белая Ж.Е., и др. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения. // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 57–61. [Dzeranova LK, Pankratova YV, Belaya ZE, Pigarova EA, Manchenko OV, Rozhinskaya LY, et al. Giperkortitsizm i metabolicheskiy sindrom: slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i lecheniya. *Obesity and metabolism*. 2012;(2):57–61. doi: 10.14341/omet2012257-61]
2. Дзеранова Л.К., Парамонов В.М., Рожинская Л.Я., и др. Особенности жирового обмена при болезни Иценко-Кушинга. // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 1. – С. 58–62. [Dzeranova LK, Paramonov VM, Rozhinskaya LY, Pleshcheva AV, Manchenko OV, Vorontsov AV, et al. Osobennosti zhirovogo obmena pri bolezni Itsenko-Kushinga. *Obesity and metabolism*. 2010;(1):58–62. doi: 10.14341/2071-8713-5280]
3. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Галстян Г.Р. Клинический случай применения пиоглитазона при стероидном диабете у пациента с болезнью Иценко-Кушинга. // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 3. – С. 25–28. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Galstyan GR. Klinicheskiy sluchay primeneniya Pioglitazona pri steroidnom diabete u patsienta s boleznyu Itsenko-Kushinga. *Obesity and metabolism*. 2005;(3):25–28. doi: 10.14341/2071-8713-4849]
4. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. Дедова И.И. – М.; 2011. – С. 51–77. [Marova EI. Bolezny Itsenko-Kushinga. *Klinicheskaya nejroendokrinologiya* / Ed. by Dedov II. – Moscow, 2011. p.51–77.]
5. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(2):117–26. doi: 10.1007/s11154-010-9139-z.
6. Hansen M, Pedersen AG. Tumor markers in patients with lung cancer. *Chest*. 1986;89(4):219S–24. PMID:3007040 doi: 10.1378/chest.89.4.219S.
7. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, et al. Discriminatory Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in Establishing the Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5299–306. doi: 10.1210/jc.2003-030510.
8. Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobrova EA. Ectopic ACTH syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrine Surgery*. 2012; (1):24. doi: 10.14341/2306-3513-2012-1-24-36.
9. Hernández I, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E, et al. Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single Center Experience Report with a High Prevalence of Occult Tumor. *Archives of Medical Research*. 2006;37(8):976–80. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.05.015.
10. Porterfield JR, Thompson GB, Young WF, Chow JT, Fryrear RS, van Heerden JA, et al. Surgery for Cushing's Syndrome: An Historical Review and Recent Ten-year Experience. *World Journal of Surgery*. 2008;32(5):659–77. doi: 10.1007/s00268-007-9387-6.
11. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электролюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №.2. – С. 56–63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, et al. Avtomatizirovanny elektrokhemiluminestsentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogenogo giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Obesity and metabolism*. 2011;(2):56–63. doi: 10.14341/2071-8713-4954]
12. Hatipoglu BA. Cushing's syndrome. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;106(5):565–71. doi: 10.1002/jso.23197.
13. Juszczak A, Grossman A. The investigation of Cushing syndrome: essentials in optimizing appropriate diagnosis and management. *Annals of Saudi medicine*. 2012;32(5):455–61. doi: 10.5144/0256-4947.2012.455.
14. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики актг-
- зависимого гиперкортицизма. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – т. 59. – № 4. – С. 3–10. [Belaya ZhE., Rozhinskaya Lya, Mel'nichenko GA, Sitkin II, Dzeranova LK, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59 (4):3–10.] doi: 10.14341/probl20135943-10
15. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2013. – Т. 7. – № 3-3. – С. 57–68. [Sitkin II, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Mel'nichenko GA, et al. Simultaneous bilateral inferior petrosal sinus blood sampling after desmopressin stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2013; 7(3-3):57–68.]
16. Tsagarakis, Vasiliou, Kokkoris, Stavropoulos, Thalassinou. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. *Clinical Endocrinology*. 1999;51(4):473–7. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00830.x.
17. Арапова С.Д. АКТГ-эктопический синдром. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. Дедова И.И. – М.; 2011. – С. 95–108. [Arapova SD. AKTG-ektovicheskii sindrom. *Klinicheskaya nejroendokrinologiya* / Ed. by Dedov II. – Moscow, 2011. p.95108.]
18. Sookur PA, Sahdev A, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman AB, et al. Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review. *European Radiology*. 2009;19(5):1069–78. doi: 10.1007/s00330-008-1274-5.
19. Kenchaiah M, Hyer S. Cushing's Syndrome due to Ectopic ACTH from Bronchial Carcinoid: A Case Report and Review. *Case Reports in Endocrinology*. 2012;2012:1–4. doi: 10.1155/2012/215038.
20. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. The Ectopic Adrenocorticotropic Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(2):371–7. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
21. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(3):300–13. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce1447.
22. Вакс В.В. Неактивные опухоли гипофиза и гонадотропиномы. В кн.: Клиническая нейроэндокринология. / под редакцией Дедова И.И. – М., 2011. – С.170–201. [Vaks W. Neaktivnye opukholi gipofiza i gonadotropinomy. In book: *Klinicheskaya nejroendokrinologiya*. Ed by Dedov I.I. – Moscow, 2011.]
23. Langley K. The Neuroendocrine Concept Today. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;733(1 Molecular and):1–17. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb17251.x.
24. Limper AH. The Cushing Syndrome Induced by Bronchial Carcinoid Tumors. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(3):209. doi: 10.7326/0003-4819-117-3-209.
25. Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Рожинская Л.Я., и др. АКТГ-эктопированный синдром у пациентки с карциномой легкого. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – №.3. – С. 54–58. [Dzeranova LK, Mikhailova DS, Rozhinskaya L, Pigarova EA, Vorontsov AV, Manchenko OV, et al. ACTH-ectopic syndrome in patient with lung carcinoid. *Obesity and metabolism*. 2009;(3):54–58. doi: 10.14341/2071-8713-5246]
26. Huang B, Wu X, Zhou Q, Hu Y, Zhao H, Zhu H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from carcinoid tumor within an ovarian mature teratoma: a case report and review of the literature. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30(3):192–6. doi: 10.3109/09513590.2013.871518.
27. Ferone D, Albertelli M. Ectopic Cushing and Other Paraneoplastic Syndromes in Thoracic Neuroendocrine Tumors. *Thoracic Surgery Clinics*. 2014;24(3):277–83. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.05.002.

DOI: 10.14341/OMET2015152-59

Дзеранова Лариса Константиновна	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Скуридина Дарья Викторовна	ординатор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: shurpesha@mail.ru
Воронкова Ия Александровна	сотрудник лаборатории гистологии иммуногистохимии с группой биобанка ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: iya-v@ya.ru
Рожинская Людмила Яковлевна	д.м.н., профессор, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: rozh@endocrincentr.ru
Манченко Оксана Владимировна	к.м.н., н.с. отделения лучевой диагностики ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: o-manchenko@yandex.ru
Аблицов Юрий Алексеевич	доцент, д.м.н., проф., Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова E-mail: ablitsov@gmail.com
Аблицов Алексей Юрьевич	к.м.н., доцент, зав. отделением торакальной хирургии Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва E-mail: nmhc@mail.ru
Болевич Стефани Сергеевна	ординатор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: alistra555@mail.ru
