

## СЛУЧАЙ АКТГ-ЭКТОПИРОВАННОГО СИНДРОМА, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*Т.Т. Коновалова, Ю.А.Терещенко, С.А. Догадин, К.К. Гайдук, О.В. Боровик, М.И.Новых, И.Н.Коваленко*

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра терапии № 1, зав. – д.м.н., проф. Ю.А.Терещенко, Краевая клиническая больница, эндокринологическое отделение, Красноярск, гл. врач – Б.П.Маштаков)

**Резюме:** В данной статье разбирается случай синдрома гиперкортизолизма, вызванный опухолью внегипоталаймо-гипофизарно-надпочечниковой локализации (АКТГ – эктопированный синдром). Показаны трудности диагностики и эффективность радикального хирургического лечения с полным обратным развитием клинических симптомов гиперкортизолизма.

АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) – синдром гиперкортизолизма, вызванный эктопической продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ), который обнаруживается при опухолях как неэндокринных органов, так и эндокринных желез [1,2,3]. В 12-32% случаев не удается обнаружить опухоли [3]. Считается довольно редким заболеванием, на его долю приходится 1-2% случаев, у мужчин и женщин старше 40-50 лет [1,3]. Впервые W.Y. Brown в 1928г. описал больную с овсяноклеточным раком легких, у которой имелась клиника гиперкортизолизма (ожирение, стрии, гирсутизм, глюкозурия) [5]. Позднее в 1960 г. были выделены пептиды из опухоли легкого, обладающие аденокортикотропной активностью. G. Liddle и соавт. [6] в 1969 г. была доказана патогенетическая связь между аденокортизолизмом и функциональной активностью некоторых типов опухолей, что послужило причиной определения нового заболевания под названием «АКТГ-эктопированный синдром».

В основе АКТГ-ЭС лежит автономная от гипоталаймо-гипофизарно-надпочечниковой системы секреция клетками опухоли АКТГ, реже кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) или одновременное их сочетание. В случае повышенной продукции АКТГ опухолью происходит увеличение функциональной активности и гиперплазия коры надпочечников (клеток пучковой зоны), которая в свою очередь по механизму отрицательной обратной связи подавляет функцию кортикотрофов аденогипофиза и нейронов гипоталамических центров, секретирующих КРГ. При секреции опухолью КРГ первично развивается гиперфункция и гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза и нейронов гипоталамических центров. При одновременной продукции АКТГ и КРГ опухолью стимулируется и гипоталаймо-гипофизарный нейросекреторный аппарат и кора надпочечников [1,3].

Эктопическая продукция АКТГ обнаруживается чаще в опухолях легких (рак бронхов) и средостения, реже – злокачественные тимомы, карциноиды тимуса, рак околоушных и слюнных желез, мочевого и желчного пузыря, пищевода, желудка, толстого кишечника, шейки матки, яичников, яичек и предстательной железы; опухоли эндокринных желез – медулярный рак щитовидной железы, опухоли поджелудочной железы, феохромоцитомы, нейробластомы [1,2,3]. Большинство опухолей АКТГ-ЭС являются злокачественными и характеризуются быстрым прогрессирующим течением.

К ведущим клиническим признакам АКТГ-ЭС относятся:

ожирение с преимущественным отложением подкожно-жировой клетчатки в области шеи, плечевого пояса, при этом имеется гипотрофия мышц с истончением верхних и нижних конечностей;

лунообразное лицо багрово-синюшного цвета; сухие кожные покровы, ярко-розовые стрии в области живота, подмышечных впадинах, внутренней поверхности бедер, гиперпигментация кожи и слизистых оболочек иногда изолированно в складках и местах трения кожи – шея, локти, живот;

мышечная слабость, обусловленная гипокалиемическим алкалозом на фоне гиперкортизолизма;

артериальная гипертензия, рефрактерная к антигипертензивным препаратам;

периферические отеки, за счет гипокалиемии; снижение толерантности к глюкозе (стероидный диабет);

системный остеопороз;

нарушение половой функции (у женщин – олиго- или аменорея, у мужчин – снижение либидо и потенция);

синдром иммунодефицита (грибковое поражение кожи, слизистых полости рта и влагалища);

эмоциональная лабильность.

Диагностика АКТГ-ЭС основывается на клинической картине, результатах исследования функционального состояния гипоталаймо-гипофизарно-надпочечниковой системы (уровни гормонов) и топической диагностики опухоли. Способствуют верификации диагноза вспомогательные методы: селективная ангиография с определением АКТГ крови, в пробах полученных при катетеризации сосудов бассейна нижней и верхней полых вен для определения локализации опухоли, функциональные диагностические тесты, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов [1,2,3,4]. Вместе с тем постановка диагноза АКТГ-ЭС представляет немалые трудности.

Тактика лечения АКТГ-ЭС определяется локализацией опухоли, распространенностью процесса и степенью тяжести больного [1,3]. Основной метод – хирургический. Дополнительно симптоматическая терапия, направленная на нормализацию артериального давления, компенсация углеводного, белкового, электролитного обменов. При генерализованном процессе применяются блокаторы стероидогенеза или тотальная двухсторонняя адреналэктомия с целью подавления функции коры надпочечников.

Ярким примером трудности диагностики и определения тактики лечения может служить приводимый нами клинический случай.

Больная Т. 43 лет, поступила в августе 2001 г. в нефрологическое отделение ККБ с жалобами на слабость, выраженные отеки лица и ног (до уровня бедер), гиперемия лица, резкую прибавку массы тела за 2 месяца на 6 кг, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., рези в глазах, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, скованность при движении в коленных суставах, одышку при ходьбе, колющие боли в области сердца, олигурия, сухость во рту, выраженную жажду по утрам, плохой сон, чувство боязни, потерю вкуса пищи, а также на нарушение менструального цикла.

Начало заболевания острое с июня 2001г. Через месяц обратилась к участковому терапевту. Учитывая отечный синдром, был назначен фуросемид 0,04 через день, без эффекта. При амбулаторном обследовании (анализ периферической крови, мочи, биохимия крови, ФГЛ органов грудной клетки, ЭКГ) патологии не было обнаружено. Осмотрена эндокринологом, определены уровни тиреоидных гормонов крови – эутироз. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, больную направили для дообследования и уточнения диагноза на консультацию в ККБ г. Красноярск к нефрологу и эндокринологу.

В течение 2 недель стационарного обследования в нефрологическом отделении полностью исключена была патология почек и наличие аутоиммунного заболевания.

Вновь консультирована эндокринологом ККБ для исключения гипотироза и другой эндокринной патологии, назначено дообследование. В результате обнаружено в анализе крови резкое повышение уровня базального кортизола – 2000 нм/л (при норме до 650), уровень тиреоидных гормонов оставался в норме (ТТГ – 0,55 мкЕд/мл, Т3 – 1,3 нм/л, Т4 – 74,0 нм/л), пролактин 84,0 мМЕ/мл.

По данным компьютерной томографии надпочечников установлена двухсторонняя гиперплазия. Больная была госпитализирована в эндокринное отделение для лечения и проведения дифференциальной диагностики синдрома гиперкортизолизма.

При поступлении состояние тяжелое, одышка на фоне выраженных отеков лица, ног до уровня бедер, матронизм лица, распределение подкожно-жировой клетчатки по диспластическому типу, кожа сухая, выражена ее мраморность в областях рук, нижних конечностей и живота, белые послеродовые стрии в области живота. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 26 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия, акцент второго тона на аорте, АД 180/100 мм рт.ст., ЧСС 86 в мин. Живот увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул в норме.

Предварительный диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга со стероидной гипертензией, диспластическим ожирением, иммунодефицитом (грибковое поражение полости рта и ногтей пластинок), остеопорозом. Проводилась дифференциальная диагностика синдрома Иценко-Кушинга с АКТГ-ЭС.

При дообследовании: повышены сахар крови – 7,7-6,4-10-4,2-7,9-8,6-5,7 ммоль/л и уровень С-пептида 1290 нм. Ритм кортизола нарушен 8 ч. - 1053; 16 ч. - 1195; 20 ч. - 1245 нмоль/л; увеличен уровень АКТГ - 92,3 милл/ед (норма до 60). Биохимия крови (ммоль/л): общий белок - 56,8, хлор - 88 и калий - 3,4 (снижены), натрий - 148, АЛТ - 50,7, билирубин - 13,0, ОХС - 6,74, ТГ - 0,75, ХСЛПВП - 2,0, мочевины - 9,2, Са - 2,15. В перифери-

ческой крови: НВ – 119 г/л, эритроц. – 3,5, лейкоц. – 7,4, СОЭ – 3 мм/ч, тромбоцитов 190.

В анализе мочи: уд.вес 1012, белок - отр., лейкоц.-1-2 в п-зр. Суточная потеря белка равна 0,178 г/л, клубочк. фильтрация – 100 мл/мин при суточном диурезе Д 1,1 л. R 99%.

Содержание в анализе мочи на 17КС составило 17,0 мг/сут., 17 ОКС - 24,0 мг/сут..

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 77 уд. в мин, не исключается гипокалиемия. ЭХО-КГ: При ДПП на митральном клапане регургитация+, аорте+, на ТК+. Склероз аорты. Умеренно расширена полость левого предсердия. Аортальная недостаточность I степени. Митральная недостаточность I степени. Заднее и переднее эхопространство 0,5 см.

КТ надпочечников: правый надпочечник 3,2×1,5 см, левый-3,1×1,0 см. Имеют обычную форму и положение. Структура однородная, участков патологической плотности нет.

По МРТ гипофиза и малого таза, УЗИ щитовидной железы, УЗИ почек, внутренних органов, гениталий, в/в пиелографии, бронхоскопии, ФГС - патологии не обнаружено.

Р-графии органов грудной клетки: легкие расправлены, затемнений в легких не видно. Корни легких структурны. Средостения свободны. В синусах с обеих сторон небольшое количество жидкости. Слева на заднебоковой стенке дуги аорты определяется округлое образование с четкими контурами в диаметре 2 см, пульсирующая. При многоосевом просвечивании не отходит от аорты.

КТ органов грудной клетки: слева от нисходящей аорты зона округлой формы=1,5 см с четким контуром (вероятно лимфоузел). Заключение: увеличение парааортальных л/узлов.

Осмотр торокального хирурга: данных за нахождение опухоли в средостении нет. Имеющаяся опухоль около дуги аорты, скорее всего кальцинат.

Дерматолог: микоз гладкой кожи. Микоз стоп.

Консилиум: у больной злокачественное течение АКТГ-эктопированного синдрома с локализацией в левом легком, резистентное к консервативной терапии. Предложено провести ангиографию с забором крови на кортизол и АКТГ из оттекаемых вен обоих надпочечников, яремной вены и периферических вен.

Результаты анализа крови на кортизол, взятой при ангиографии: левый надпочечник – 2000 нмоль/л; правый – 866 нмоль/л; перифер. кровь – 1059 нмоль/л. Уровень АКТГ в милл/ед: левый надпочечник – 59,7 (норма), яремная вена – 48,9 (норма), перифер. вены – 62,2. При повторной КТ надпочечников в левом надпочечнике обнаружено образование округлой формы диаметром 1,5 см. Заключение: Следует думать об опухоли левого надпочечника на фоне 2-х сторонней гиперплазии.

Проведен вновь консилиум и принято решение об адреналэктомии слева. Образование в левом легком расценено как диагностическая находка. На фоне проводимой консервативной терапии: мамомит 0,25-5 таб./сутки; диабетон 80 мг/сут.; нистатин 0,5×3 раза/сут.; верошипон 0,25×3 раза/сут.; эналаприл 0,02×2 раза/сут.; изоптин 240×2 раза/сут. - удалось добиться нормогликемии (сахар крови от 4,2-5,2 ммоль/л), нормотонии 130/80 мм рт.ст., купировался отечный синдром. Однако сохранялась слабость выраженная, матронизм, грибковое поражение гладкой кожи, боли в поясничном

отделе позвоночника, высокий уровень кортизола в крови. Больной проведена адреналэктомия слева 24.10.2001 г., в послеоперационном периоде 2-ое суток находилась в реанимационном отделении. При гистологическом исследовании – гиперплазия и гипертрофия коры надпочечника в основном пучковой зоны. Через 2 недели после операции вновь ухудшение состояния – впервые появились ярко-розовые стрии на животе и в подмышечных областях, АД 180/110 мм рт.ст., сохранялся матронизм, повышенный уровень кортизола крови до 866-1000 нмоль/л. В динамике по КТ органов грудной клетки – рост очагового образования до 2,5 см. Учитывая данные изменения, было принято консилиумом решение о проведении операции в отделении торокальной хирургии.

Окончательный диагноз. АКТГ-эктопированный синдром. Образование заднего средостения. 25.12.2001 г. проведена торокотомия слева с удалением опухоли из левого легкого S2 размерами 2 см на 2,5 см. По гистологии – карциноидная опухоль 1-2 тип. В после-

операционном периоде – полная регрессия клинических проявлений гиперкортизолизма, нормализация уровня АД и кортизола крови (239-396-100 нм/л; 17КС 5,8 мг/сут., 17ОКС 8,0 мг/сут.), нормализация веса без клинических проявлений гипокортизолизма. Последняя госпитализация в эндокринное отделение в декабре 2003 г. – Диагноз: Состояние после торокотомии слева по поводу АКТГ-эктопированной опухоли легкого. Адреналэктомия слева (2001 г.) Эуортицизм.

В дальнейшем рекомендовано наблюдение по месту жительства и у эндокринолога в ККБ, без какой-либо терапии. Состояние стабильное, больная работает.

Данное наблюдение является ярким примером трудности диагностики АКТГ-ЭС с локализацией опухоли в средостении. Вместе с тем показана возможность полного обратного развития синдрома гиперкортизолизма после проведенного хирургического лечения опухоли (карциноида) и возможность ремиссии заболевания в течение 3 лет.

## THE DIFFICULTY OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE SYNDROME OF HYPERCORTISOLISM

T.T. Conovalova, Y.A. Terezenco, S.A. Dogadin, K.N. Gayduc, O.V. Borovic, M.I. Nowikh, I.N. Kovalenko  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

In the present paper the problems of the syndrome of hypercortisolism is discussed. We presented the results of clinical and surgical treatment.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. – М., 1991. – С.356-364.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнистая В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М., 2002. – С.9-16.
3. Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром. // Клиническая медицина. – 2003. – № 9. – С.8-13.
4. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. – М.: Изд-во «Алмаз», 2002. – 180 с.
5. Brown W.H. Case of pluriglandular syndrome: diabetes bearded women. // Lancet. – 1997. – № 2. – P.1022-1023.
6. Liddle G.W., Nicholson W.E., Island D.P. et al. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. // Recent Prog. Horm. Res. – 1969. – № 25. – P.283-324.

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. –

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАГИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ С.А.ЕСЕНИНА

Н.Ф. Неделько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.б.н., проф. А.А. Майборода, кафедра судеб. мед., зав. - проф. Ю.С. Исаев)

**Резюме.** Трагическая гибель Сергея Есенина, великого русского поэта XX века, загадочна и покрыта какой-то мистической тайной, которую разгадывают в течение многих лет. В статье в судебно-медицинском аспекте обсуждаются вопросы о конкретной причине смерти поэта, о характере, механизме, давности, прижизненности причинения повреждений, характеристике травмирующих предметов; отвергаются надуманные версии о причине смерти, не имеющие никакого отношения к убийству С.Есенина.

**Ключевые слов.** С.А.Есенин, трагическая гибель, судебно-медицинские аспекты.