

УДК 616.453:616.27-002-006-07-08

Т.К. КУАНДЫКОВ, А.М. ЖАРАСБАЕВ, В.В. МУТАГИРОВ

Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)



Куандыков Т.К.

АКТГ-эктопированный синдром является тяжелым многосимптомным заболеванием, обусловленным секрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) эктопической опухолью, увеличением продукции гормонов корковым веществом надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма.

Увеличение секреции АКТГ приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма. Клинические симптомы эндогенного гиперкортицизма достаточно разнообразны и неспецифичны.

В статье описан случай тяжелого течения гиперкортицизма, связанного с АКТГ-эктопированным синдромом.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, гиперкортицизм, интенсивная терапия.

АКТГ-эктопированный синдром является тяжелым многосимптомным заболеванием, обусловленным секрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) эктопической опухолью, увеличением продукции гормонов корковым веществом надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма.

АКТГ-эктопированный синдром встречается очень редко – заболеваемость АКТГ-зависимым гиперкортицизмом составляет 1,2–3 случая на 1 млн населения в год, на долю АКТГ-эктопированного синдрома приходится лишь 12–20% [1].

Увеличение секреции АКТГ приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма.

Клинические симптомы ЭГ достаточно разнообразны и неспецифичны:

избыточная масса тела или ожирение 71–96%, мышечная слабость 64%, артериальная гипертензия 63–88%, яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.) 48%, нарушения менструального цикла и снижение полового влечения 38–69%, низкотравматичные переломы 43%, дислипидемия 41%, головная боль 38%, гирсутизм 34%, облысение 8–30%, сахарный диабет 31%, инфекционные осложнения 8–17%, сухость кожи 17%, избыточная потливость 17%, отеки 15%, психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред) 13%, коагулопатии (в том числе значимые изменения коагулограммы) 10%, нефролитиаз 10%, ишемическая болезнь сердца 7%, цереброваскулярная болезнь 7%, выраженные гиперпигментации 4,5%, нарушения памяти 4,5% и т.д. [2, 3, 4].

Наиболее часто АКТГ-продуцирующие опухоли локализируются в органах грудной клетки, при этом мелкоклеточная

карцинома легких, карциноид бронхов, опухоли тимуса [5] являются наиболее распространенными эктопическими источниками секреции АКТГ [6], крайне редко встречаются опухоли слепой кишки [7] и АКТГ-продуцирующая феохромоцитома [8].

По данным литературы, у 9–19% больных данного профиля источник эктопической секреции АКТГ так и остается найденным в течение всей жизни [9]. В некоторых случаях период от дебюта заболевания до выявления новообразования может достигать 20 лет [10, 11, 12]. В литературе описаны также случаи, когда в ходе тщательного обследования обнаруживают метастазы, в то время как первичная опухоль так и остается найденной [13, 14, 15].

Приводим описание клинического случая тяжелого течения гиперкортицизма, связанного с АКТГ-эктопированным синдромом.

Клинический случай

Пациентка К., 40 лет, поступила в Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова с клиникой гиперкортицизма.

Жалобы при поступлении: выраженная слабость, потемнение кожных покровов, появление сыпи на коже туловища, лица, дрожь рук, усиление роста волос на лице, бессонницу, похудение на 5 кг в течение двух месяцев.

Считает себя больной в течение трех месяцев, начало заболевания связывает с перенесенной ОРВИ, после которой появились отеки нижних конечностей, выраженная общая слабость. В последующем отеки усилились, появилась артралгия крупных суставов. В дальнейшем больная стала отмечать отечность лица. С подозрением на миокардит вследствие ОРВИ была госпитализирована в кардиологическое отделение регионарной больницы, где проводилась

Контакты: Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, главный внештатный специалист департамента управления здравоохранения г. Алматы, Республика Казахстан. Тел.: + 7 701 714 89 00, e-mail: tleuberdy@mail.ru

Contacts: Tleuberdi Kenesbaevich Kuandykov, Candidate of Medical Sciences, the Head of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology of National Scientific Center for Surgery n.a. A.N. Syzganov, main non-staff specialist of the Department of Public Health of Almaty c., Republic of Kazakhstan. Ph.: + 7 701 714 89 00, e-mail: tleuberdy@mail.ru

консервативная терапия миокардита, но без эффекта. К клиническим проявлениям присоединились сухость во рту, потемнение кожи, появление петехиальной сыпи на коже живота с «восходящим» типом. С подозрением на геморрагический васкулит пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение, где был диагностирован сахарный диабет и назначена инсулинотерапия. Далее больная отмечает нарушения сна в виде бессонницы, появляются депрессивные нарушения. Невропатологом начата терапия амитриптилином, на фоне которой были отмечены зрительные и слуховые галлюцинации, присоединилось чувство дрожи в руках и теле. Пациентка была госпитализирована в психоневрологический диспансер, где проведена терапия делирия.

При повторной консультации эндокринологом возникло подозрение на наличие у пациентки синдрома Иценко – Кушинга, госпитализирована в эндокринологическое отделение для дообследования. По результатам дообследования были обнаружены повышение уровня АКТГ, кортизола, двухсторонняя гиперплазия надпочечников, низкое содержание уровня общего белка и калия, объемное образование средостения (тимомы?), экссудативный перикардит, мультифокальное поражение костных структур на фоне остеопороза, характерное для остеопороза (пятнистая остеопатия).

Выставлен диагноз: АКТГ-эктопированный синдром (тимомы?). Гиперкортицизм (двусторонняя гиперплазия надпочечников), сахарный диабет 1 типа средней степени тяжести субкомпенсация, гипокальемия, вторичная анемия средней степени тяжести, вторичная тромбоцитопения, миокардиодистрофия смешанного генеза, артериальная гипертензия 1 ст. риск 4, астено-невротический синдром, инсомния, дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза.

Больная направлена в ННЦХ им. А.Н. Сызганова для оперативного лечения.

При поступлении общее состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватно. Пониженного питания. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы гиперпигментированы: лицо, шея, туловище. На коже лица, шеи, туловища и спины мелкоточечная геморрагическая сыпь, без следов расчесов, на коже предплечий и бедер сыпь имеет характер петехиальной, сливной.

Других отклонений от нормы при физикальном обследовании не выявлено.

При лабораторных исследованиях выявлено: умеренная анемия – гемоглобин 94 г/л, гипопропротеинемия 40,1 г/л, гипокальемия 1,5 ммоль/л, глюкоза крови 5,9 ммоль/л с коррекцией инсулином (20-34 ед/сутки), повышен АКТГ – более 1250 пг/мл, уровень кортизола 1750 нмоль/л, повышен уровень тестостерона 10,2 нмоль/л, другие показатели в норме. Инструментальными методами обследования выявлены диффузные изменения в миокарде с ишемией, гидроперикард, легочная гипертензия 35 мм рт.ст.

Учитывая выраженные отклонения, больной назначена предоперационная подготовка с целью коррекции метаболических нарушений.

Во время предоперационной подготовки на 9-е сутки у больной произошла манифестация астено-невротического синдрома, появились сенсорные галлюцинации.

Энцефалопатия протекала волнообразно с кратковременными эпизодами улучшения. На 14-е сутки на фоне очередного ухудшения неврологического статуса больная предприняла

суицидальную попытку, выпив большое количество таблеток панангина. Пациентка в срочном порядке переведена в отделение реанимации, где начаты симптоматическая терапия и седация. Осмотрена психиатром, выставлен диагноз: депрессивный синдром с галлюцинаторными включениями, стойкие суицидальные мысли.

В дальнейшем у больной на фоне седативной терапии неврологическая симптоматика прогрессировала, уровень сознания уменьшился до стадии глубокого оглушения. Повторно консультирована психиатром и неврологом – энцефалопатия смешанного генеза, астено-депрессивный синдром, синдром когнитивных расстройств на фоне соматического заболевания. Назначены нейротропная метаболическая терапия, церебропротекторы.

На фоне нарушения сознания у больной развилась левосторонняя застойная пневмония.

Учитывая стойкие неврологические нарушения и неэффективность проводимой нейротропной терапии, была заподозрена связь энцефалопатии с гиперкортицизмом. Начата специфическая терапия кетоканазолом в дозе 800 мг/сутки.

В течение четырех суток уровень сознания прояснился. Неврологическая симптоматика регрессировала. Через пять суток уровень кортизола в крови уменьшился до 1134 нмоль/л. Больная переведена в профильное отделение. Левосторонняя пневмония разрешилась через 7 суток.

На фоне относительной стабилизации и улучшения общего состояния на 27 сутки пациентке выполнена плановая операция – торакоскопическая тимэктомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень кортизола прогрессивно уменьшился до 376 нмоль/л. В дальнейшем, через четыре суток после операции, дозировка кетоканазола постепенно снижена до 200 мг/сутки. Электролитные нарушения купированы. Через 7 суток в стабильном состоянии переведена в профильное отделение.

В дальнейшем углеводный обмен постепенно нормализовался, потребность в инсулине значительно уменьшилась, а затем полностью исчезла. Гиперпигментация кожных покровов уменьшилась. Гемодинамика стабилизировалась в нормотензии без использования антигипертензивных препаратов. Водно-электролитных расстройств не наблюдали.

На 35-е сутки больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализируя данный клинический случай, клиницисты столкнулись с тяжелым АКТГ-эктопированным синдромом и тяжелым течением гиперкортицизма, который проявлялся в нарушении углеводного обмена, водно-электролитного баланса, грубыми нарушениями в психоневрологическом статусе. Течение основного заболевания осложнилось левосторонней пневмонией.

АКТГ-эктопированным очагом в данном случае явилась опухоль тимуса.

Тяжелое состояние пациентки потребовало длительной предоперационной подготовки. Одним из наиболее важных компонентов данной терапии является специфическая терапия кетоканазолом, цель которой – снижение уровня гормонов коры надпочечников в крови.

Максимальные дозы кетоканазола 800 мг/сутки достаточно быстро привели к положительному клиническому

эффекту и стабилизации пациентки. Улучшение неврологического статуса у данной пациентки позволило за короткий срок разрешить внутрибольничную пневмонию и тем самым ускорить послеоперационную реабилитацию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev.* 1994;15:752-87
- 2 Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С., Воронцов А.В. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Практическое руководство для врачей. – М.: 2012, - 64 с. [Marova EI, Arapova SD, et al. *Bolezn Itsenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lecheniye. Pod redaktsiyey Dedova I.I., Melnichenko G.A. Prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachev* [Cushing's basophilism: clinics, diagnostics, treatment. Ed. Dedov II, Melnichenko GA. Practical guidelines for phisitions]. Moscow; 2012. P. 64]
- 3 Nieman LK, Biller BMK, Finding JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 2008;93:1526-40
- 4 Biller BM, Grossman AB, Stewart PM. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-62
- 5 Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1932;50:137-95
- 6 Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:191-210
- 7 Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34: 385-402
- 8 Nieman LK. Difficulty in the diagnosis of Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:53-7
- 9 Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25:934-40
- 10 Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62

11 Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117:4381-9

12 Grossman AB, Kelly P, Rockall A, et al. Cushing's syndrome caused by an occult source: difficulties in diagnosis and management. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:642-7

13 Sivrikoz E, Ozbey NC, Kaya B, et al. Neuroendocrine tumors presenting with thyroid gland metastasis: a case series. *Journal of Medical Case Reports.* 2012;6:73

14 Bhansali A, Walia R, Rana SS et al. Ectopic Cushing's syndrome: Experience from a tertiary care Centre. *Indian J Med Res.* 2009;129:33-41

15 Khan MQ, Al-Kahtani KM, AlAshgar H. Metastatic hepatic carcinoid associated with ectopic ACTH syndrome, resistant to octreotide and ketoconazole therapy. *Ann Saudi Med.* 2004;24:386-390

ТҰЖЫРЫМ.

Т.К. ҚУАНДЫҚОВ, А.М. ЖАРАСБАЕВ, В.В. МУТАГИРОВ

А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылым и хирургия орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

АУЫР ТҮРДЕГІ ГИПЕРКОРТИЦИЗМДІ ҚАРҚЫНДЫ ЕМДЕУ (клиникалық тәжірибе)

АКТГ-эктопиялық синдром өте ауыр, көп симптомды ауру болып табылады. Эктопиялық ісіктен аденокортикопты гормонның көп мөлшерде бөлініп шығуы бүйрек үсті без гормондарының көбеюіне, соның салдарынан тұған гиперкортицизмнің клиникалық сипатынан көрінеді.

АКТГ секрециясының ұлғаюы бүйрек үсті бездер бөліп шығаратын кортизолдың қандағы мөлшеріне үнемі жоғары деңгейде ұстап тұрады, ал бұл эндогендік гиперкортицизмге әкеліп соғады.

Эндогендік гиперкортицизмнің клиникалық белгілері әртүрлі және спецификалық емес.

Мақалада АКТГ-эктопиялық синдроммен байланысты ауыр гиперкортицизмді қарқынды емдеу барысы баяндалған.

Негізгі сөздер: АКТГ-эктопиялық синдром, гиперкортицизм, қарқынды емдеу.

SUMMARY

T.K. KUANDYKOV, A.M. ZHARASBAYEV, V.V. MUTAGIROV
National Scientific centre of surgery, n.a. A.N. Syzganov, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

INTENSIVE CARE OF SEVERE HYPERCORTICISM (case report)

ACTH-ectopic syndrome is a severe multi-symptomatic disease caused by the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a tumor localized out of skull. Increasing of cortical hormones production in adrenals causes hypercorticism.

Increased secretion of ACTH results in chronic increased cortisol production and development of endogenous hypercorticism. Clinical symptoms of endogenous hypercorticism are quite various and nonspecific.

The study describes a case of severe hypercorticism associated with ACTH-ectopic syndrome.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, hypercorticism, intensive care.

Для ссылки: Куандыков Т.К., Жарасбаев А.М., Мутагиров В.В. Интенсивная терапия тяжелого течения гиперкортицизма (случай из практики) // *Medicine (Almaty).* – 2017. – No 4 (178). – P. 81-83

Статья поступила в редакцию 06.04.2017 г.

Статья принята в печать 10.04.2017 г.