

УДК 616.453-008.61-021.3:612.122

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201292

Перцева Н.О., Чурсинова Т.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Нарушения углеводного обмена в дебюте болезни Иценко — Кушинга

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2020;16(2):93-97. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201292

**Резюме.** На сегодняшний день в клинической практике все чаще встречаются стертые формы эндогенного гиперкортицизма, которые проявляются неспецифическими симптомами, а именно артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением. С учетом высокого риска кардиоваскулярной смертности у больных с гиперкортицизмом важна своевременность постановки истинного диагноза. Представлен клинический случай болезни Иценко — Кушинга, которая проявилась развитием сахарного диабета, артериальной гипертензией, быстрым набором массы тела, без характерных кожных симптомов заболевания. Своевременное хирургическое лечение привело к полному регрессу сахарного диабета, нормализации артериального давления и массы тела пациентки.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко — Кушинга; эндогенный гиперкортицизм; сахарный диабет

Болезнь Иценко — Кушинга является гипоталамо-гипофизарным заболеванием, клинические проявления которого обусловлены избыточным синтезом глюкокортикоидов надпочечниками под влиянием гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [1].

Выделяют АКТГ-зависимый гиперкортицизм, развивающийся за счет стимуляции надпочечников адренокортикотропным гормоном, вырабатываемым опухолью гипофиза или АКТГ-секретирующей опухолью внегипофизарной локализации (рак легкого, бронхов, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта), а также АКТГ-независимый гиперкортицизм, возникающий за счет опухолей надпочечников, продуцирующих в избыточном количестве глюкокортикоиды [2]. Аденомы гипофиза наблюдаются у более чем 70 % пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, также данная патология в 5 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин [2].

Клиническая картина гиперкортицизма складывается из таких проявлений, как диспластическое ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дерматологические нарушения, гипогонадизм, нарушения углеводного и липидного обмена [1, 3]. Проявления

гиперкортицизма довольно неспецифичны и могут как составлять самостоятельную нозологию, так и быть составной частью других диагнозов. В связи с чем постановка верного диагноза может быть затруднительной, так как не все специалисты первичного звена видят целостную клиническую картину гиперкортицизма.

*Представляем вниманию врачей случай из практики.*

В эндокринологическое отделение клиники медицинской академии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» в мае 2018 года поступила больная И., 43 лет, с жалобами на сухость во рту, частые и обильные мочеиспускания, колебания остроты зрения и ощущение пелены перед глазами, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., мышечную слабость. Данные анамнеза: 8 месяцев назад впервые установлен диагноз «сахарный диабет (СД) 2-го типа», соблюдает гипокалорийную диету, принимает препараты метформина в суточной дозе 2 г, однако достичь целевых значений гликемии не удается, гликемия натощак сохраняется в пределах 9–13 ммоль/л, постпрандиальную гликемию не контролирует. В течение последнего года пациентка отмечает увеличение веса на 11 кг без существенных нарушений диеты. 2 года назад

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Чурсинова Татьяна Валентиновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: tvchursinova@gmail.com; контактный тел.: +38(050)1832389.

For correspondence: Tatiana Chursinova, PhD, Assistant at the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: tvchursinova@gmail.com; phone: + 38(050)1832389.

Full list of author information is available at the end of the article.

появилась АГ с повышением АД до 140–160/90–100 мм рт.ст. Регулярно принимала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, однако целевых показателей АД не достигала. Последние 2 месяца состояние пациентки ухудшилось: усилилась сухость во рту, нарастала общая и мышечная слабость, появилось ощущение пелены перед глазами, колебания остроты зрения. Менструальный цикл не нарушен.

Объективно: гиперстенического телосложения, рост 156 см, вес 72 кг; индекс массы тела (ИМТ) — 29,6 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы сухие, стрии не определялись. Лицо округлой формы, пастозное, гиперемия кожи лица. Обращали на себя внимание признаки диспластического телосложения — отложение жировых масс в области лица, надключичных областях, VII шейного позвонка, живота, скошенность ягодиц, тонкие конечности. При аускультации сердца определялся правильный ритм, приглушенность тонов, АД 150/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 в 1 мин. При обследовании органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологии не выявлено. Пульсация сосудов тыла стоп сохранена. Отмечалась отечность голеней.

**Результаты лабораторных и инструментальных обследований** (24 мая — 6 июня 2018 г.).

В общем анализе крови и анализе мочи не обнаружено клинически значимых изменений.

В биохимическом анализе крови выявлена дислипидемия: холестерин общий — 6,7 ммоль/л, триглицериды — 1,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,74 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,1 ммоль/л. Остальные показатели соответствуют норме. Гликемия натощак в пределах 8,5–10 ммоль/л, постпрандиальная — 11–15 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 10,2 %. ЭКГ — ритм синусовый, правильный, тахикардия 96 уд/мин. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Осмотр окулиста: миопия слабой степени.

Диагноз при поступлении: сахарный диабет 2-го типа средней тяжести, декомпенсированный. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-я степень, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), риск 4. Избыточный вес.

Рекомендовано: гипокалорийная диета на 1400 ккал/сут, продлить прием глюкофажа в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, включить ситаглиптин 100 мг в сутки, тритаце 5 мг.

Учитывая наличие у пациентки стойкой гипергликемии на фоне терапии метформином, значительного набора веса (без изменений режима питания) и признаков диспластического телосложения, рекомендовано исследование уровня сывороточного кортизола, результаты которого показали повышение до 1037 нмоль/л (норма 101,2–535,7 нмоль/л). Выполнен малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона, который оказался отрицательным, на основании чего заподозрен эндогенный гиперкортицизм. Дальнейшие обследования включали: суточную экскрецию кортизола с мочой — 665,4 мкг/сут (норма 28,5–213,7 мкг/сут), АКТГ — 134 пг/мл (норма 9–52 пг/мл), тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,468 мкМЕ/мл, пролактин — 8,4 нг/мл.

С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма пациентке был проведен большой дексаметазоновый тест. Исходная суточная экскреция кортизола с мочой составила 694,7 мкг/сут, после приема 8 мг дексаметазона в течение 2 суток — 291,8 мкг/сут. Таким образом, с учетом положительного дексаметазонового теста (снижение экскреции кортизола с мочой на 58 %) заподозрен АКТГ-зависимый гиперкортицизм.

Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием: в проекции аденогипофиза определяется объемное образование размерами 1,12 × 0,66 × 0,6 см, которое деформирует гипофиз, структурно неоднородное. Заключение: эндосупраселлярная аденома гипофиза. При проведении КТ брюшной полости и грудной клетки очаговых образований не выявлено.

На основании объективного обследования пациентки, результатов лабораторных исследований, включающих большой дексаметазоновый тест, и данных МРТ головного мозга установлен клинический диагноз: болезнь Ицелко — Кушинга средней тяжести. Эндосупраселлярная аденома гипофиза. Вторичный сахарный диабет средней тяжести, декомпенсированный. Симптоматическая артериальная гипертензия, II стадия, 2-я степень, ГЛЖ, риск 4. Вторичная дислипидемия.

Для проведения хирургического лечения пациентка была направлена в Институт нейрохирургии им. академика А.П. Ромоданова НАМН Украины, в котором ей было рекомендовано проведение трансфеноидальной аденомэктомии.

Перед оперативным вмешательством пациентка была осмотрена лор-врачом, воспалительных изменений в полости носа не выявлено.

25.07.2018 проведено оперативное вмешательство: удаление опухоли трансназально-трансфеноидальным эндоскопическим доступом. Через правый носовой ход выполнен эндоскопический доступ к проекции передней стенки основной пазухи. После трепанации дна турецкого седла и рассечения твердой мозговой оболочки удалена кистозно-железистая опухоль, которая располагалась по задней поверхности аденогипофиза. Также было удалено около 15 % инфильтрированного гипофиза. Наблюдалась интраоперационная ликворея. Гемостаз проведен при помощи окисленной целлюлозы и гемостатической коллагеновой губки. Проведена пластика послеоперационного дефекта при помощи мукопериостального лоскута. Установлен баллон-катетер в основную пазуху.

В послеоперационном периоде отмечались симптомы надпочечниковой недостаточности — резкая слабость, тошнота, снижение АД до 80/60 мм рт.ст., в связи с чем пациентке вводили гидрокортизон 100 мг внутривенно струйно. Затем была назначена заместительная терапия пероральным гидрокортизоном — кортеф 15 мг после завтрака, 10 мг после обеда.

Проведены гормональные исследования (31.07.2018): АКТГ — 24 пг/мл (норма 6–58 пг/мл), кортизол сыворотки крови — 339 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л), ТТГ — 0,8 мкМЕ/мл, св. Т<sub>4</sub> — 14,3 пмоль/л.



Оставался повышенным уровень гликемии: натощак — 8–10 ммоль/л, постпрандиальный — 10–13 ммоль/л. В связи с этим пациентка продолжала прием глюкофажа в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптина 100 мг в сутки.

Также в послеоперационном периоде пациентка была повторно осмотрена лор-врачом, ей была проведена санация полости носа, удалено раневое отделяемое. Пациентке даны рекомендации по уходу за полостью носа, рекомендованы промывания носовых ходов солевыми спреями 5–6 раз в сутки, сосудосуживающие капли.

При выписке из стационара рекомендовано: в течение двух месяцев избегать физических нагрузок, кашля; пожизненно избегать приема ноотропов; промывание носовых ходов солевым спреем 5–6 раз в сутки; прием кортефа 15 мг после завтрака, 10 мг после обеда; глюкофаж 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки; контрольная риноскопия через 4 недели; контроль АКТГ, кортизола, свободного  $T_4$  через 4 недели; проведение МРТ гипофиза с контрастированием через 4 месяца.

Повторно пациентка обратилась в клинику медицинской академии в сентябре 2018 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость, сухость кожи, жажду (выпивает 5–6 литров воды в день), частые и обильные мочеиспускания, головные боли, резкую общую слабость.

Объективно: в динамике отмечалось снижение веса до 65 кг; ИМТ — 26,7 кг/м<sup>2</sup>. Отсутствовали отечность и гиперемия лица. Сохранялась диспластика жировой

клетчатки с отложением жировых масс в области лица, надключичных областях, области VII шейного позвонка, живота, скошенность ягодиц. АД на уровне 110–90/70–60 мм рт.ст., ЧСС — 78 в 1 мин. Периферических отеков не было. Патологии органов дыхания, мочеиспускания, желудочно-кишечного тракта не выявлено.

**Результаты лабораторных и инструментальных обследований** (6–14 сентября 2018 г.).

В общем анализе крови выявлена анемия (Hb 100 г/л). В биохимическом анализе крови сохранялась дислипидемия, выявлена тенденция к снижению уровня натрия (136 ммоль/л). Гликемия натощак в пределах 6–8 ммоль/л, постпрандиальная — 9–13 ммоль/л. В общем анализе мочи гипостенурия.

Анализ мочи по Зимницкому: суточный диурез 10 950 мл, дневной — 5050 мл, ночной — 5900 мл, плотность мочи — от 1002 до 1005. Выявлены полиурия, никтурия, изогипостенурия.

Гормональные исследования: суточная экскреция кортизола с мочой в норме — 197,9 мкг/24 ч, АКТГ в норме — 35 пг/мл, снижен уровень св.  $T_4$  — 0,86 нг/дл, ФСГ — 14 Ед/л, ЛГ — 9 Ед/л.

Таким образом, на основании проведенных обследований был установлен диагноз: болезнь Иценко — Кушинга, ремиссия заболевания в исходе трансфеноидальной аденомэктомии (25.07.2018) по поводу эндосупраселлярной аденомы гипофиза. Парциальный гипопитуитаризм; вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз. Несахарный диабет, центральная форма. Вторичный сахарный диабет средней тяжести, некомпенсированный.



Рисунок 1. Пациентка И. перед проведением оперативного вмешательства



Рисунок 2. Пациентка И. после проведения оперативного вмешательства

В стационаре проведена коррекция заместительной терапии. С учетом наличия у больной выраженной общей и мышечной слабости, эпизодов снижения АД до 90/60 мм рт.ст., анемии и тенденции к снижению уровня натрия была увеличена доза кортефа до 10 мг после завтрака, 10 мг в 12:00 и 5 мг в 16:00. В терапию включен уропрес 10 мкг 2 раза в день интраназально, L-тироксин 25 мкг. По поводу СД пациентка продолжала принимать глюкофаж 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки. В ходе проводимой терапии состояние пациентки с положительной динамикой — уменьшились жажда, частота мочеиспусканий, головные боли, повысилась активность, исчезла мышечная слабость.

Анализ мочи по Зимницкому на фоне терапии десмопрессином: суточный диурез — 1280 мл, дневной — 680 мл, ночной — 600 мл, плотность мочи — от 1006 до 1015.

Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового эндокринолога.

В декабре 2018 г. пациентка была направлена в клинику медицинской академии на консультацию. Самочувствие больной удовлетворительно. Рекомендации выполняет. Отмечает снижение уровня гликемии натощак в пределах 4–6 ммоль/л, через 2 часа после еды в диапазоне 5–7 ммоль/л по данным индивидуального глюкометра. При объективном осмотре отмечалась дальнейшая тенденция к снижению веса — 61 кг, ИМТ — 25 кг/м<sup>2</sup>. Также уменьшилась диспластичность распределения подкожной жировой клетчатки, сохранялось скопление жировой клетчатки в области VII шейного позвонка и живота. Уровень АД 110–120/60–70 мм рт.ст., ЧСС 76 в 1 мин. Периферических отеков нет.

Проведена коррекция терапии: доза кортефа уменьшена до 10 мг после завтрака, 5 мг в 12:00, 5 мг в 16:00. Уропрес в прежней дозе — 10 мкг 2 раза в день интраназально, L-тироксин — 25 мкг натощак, снижена доза глюкофажа до 500 мг 2 раза в день, отменен ситаглиптин.

Пациентка предоставила результаты повторного МРТ-исследования с динамическим контрастированием от 12.11.18. Гипофиз деформирован, верхняя поверхность вогнута, неравномерно уплощен в результате оперативного вмешательства. Размеры гипофиза: сагиттальный — 12,8 мм, коронарный — 13,5 мм, вертикальный — 3,6 мм. Воронка гипофиза центрально расположена, не отклонена. Хиазма не изменена. Сифоны внутренних сонных артерий без особенностей. Область кавернозных синусов без видимых изменений. Заключение: МРТ-картина состояния после транссфеноидального удаления аденомы гипофиза с частичной резекцией аденогипофиза.

В январе 2019 года полностью отменена гипогликемизирующая терапия ввиду нормализации уровня гликемии.

В настоящее время пациентка получает заместительную терапию глюкокортикоидами, десмопрессином, так как несладкий диабет носит постоянный

характер, L-тироксином. Регрессировали полностью такие симптомы гиперкортицизма, как диспластическое ожирение, вторичный СД, АГ и дислипидемия.

## Обсуждение

Нарушения углеводного обмена являются частым симптомом болезни Иценко — Кушинга [1, 4]. Пациенты с данной патологией могут наблюдаться эндокринологами, семейными врачами с диагнозом СД 2-го типа, АГ, дислипидемии, остеопороза. При этом вторичный генез клинических симптомов заболевания зачастую остается нераспознанным длительное время, что способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Когорта пациентов с болезнью Иценко — Кушинга имеет высокие риски атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут продолжаться, несмотря на ремиссию заболевания и нормализацию уровня кортизола [5, 6].

Нами представлена история заболевания пациентки, которая наблюдалась специалистами первичного звена по поводу СД 2-го типа и гипертонической болезни. Тщательное обследование больной, при котором было обращено внимание на быстрый набор веса, диспластическое строение, матронизм, позволило заподозрить вторичный характер нарушений и установить правильный диагноз болезни Иценко — Кушинга. Проведенное хирургическое лечение позволило ликвидировать клинические проявления гиперкортицизма, а именно вторичный СД, диспластическое ожирение, АГ.

Обращаем внимание различных специалистов на проблему гиперкортицизма и возможность развития атипичных, стертых форм данной патологии, без характерных кожных симптомов заболевания.

Эндогенный гиперкортицизм, по нашему мнению, следует исключать у пациентов с неадекватным контролем СД в сочетании с АГ, диспластическим ожирением или быстрым набором веса. Такие пациенты нуждаются в комплексном эндокринологическом обследовании, включающем исследование кортизола, малый дексаметазоновый тест, оценку содержания тиреотропного гормона, липидограммы, а также состояния костной ткани.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## References

1. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine*. 2018;62(3):712–720. doi:10.1007/s12020-018-1709-y.
2. Bertagna X. Management of endocrine disease: Can we cure Cushing's disease? A personal view. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):R183–R200. doi:10.1530/EJE-18-0062.
3. Pankiv VI. Cushing's disease: diagnosis, clinic, treatment. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2011;(37):159–167. (in Ukrainian).
4. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cush-



ing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5808–5813. doi:10.1210/jc.2003-030254.

5. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multi-centre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):569–576. doi:10.1016/S2213-8587(16)30005-5.

6. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2527–2533.

doi:10.1210/jc.2002-021558.

7. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):311–326. doi:10.1530/EJE-11-1095.

Получено/Received 03.01.2020

Рецензоровано/Revised 30.01.2020

Принято в печать/Accepted 10.02.2020

#### Information about authors

Natalia Pertseva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. Phone + 38-0503203480. ORCID 0000-0002-5828-6270

Tatyana Chursinova, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. Phone + 38-0501832389.

Перцева Н.О., Чурсінова Т.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Порушення вуглеводного обміну в дебюті хвороби Іценка — Кушинга

**Резюме.** На сьогодні в клінічній практиці все частіше трапляються стерті форми ендогенного гіперкортицизму, що проявляються неспецифічними симптомами, а саме артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, ожирінням. З огляду на високі ризики кардіоваскулярної смертності у хворих на гіперкортицизм, важливою є своєчасність постановки правильного діагнозу. Представлений клінічний випадок хвороби Іценка —

Кушинга, що проявилася розвитком цукрового діабету, артеріальною гіпертензією, швидким набором маси тіла, без характерних шкірних симптомів захворювання. Своєчасне хірургічне лікування призвело до повного регресу цукрового діабету, нормалізації артеріального тиску і маси тіла пацієнтки.

**Ключові слова:** хвороба Іценка — Кушинга; ендогенний гіперкортицизм; цукровий діабет

N.O. Pertseva, T.V. Chursinova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Carbohydrate metabolism disorders at Cushing disease onset

**Abstract.** Atypical forms of endogenous hypercorticism, which are manifested in non-specific symptoms such as arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, are increasingly common in clinical practice to date. Considering that patients with hypercorticism have high risk of cardiovascular mortality, timely diagnosis is important. The clinical case was presented when Cushing disease manifested

itself in the development of diabetes mellitus, arterial hypertension, rapid weight gain and no skin symptoms. Timely surgical treatment led to a complete regression of diabetes mellitus, normalization of blood pressure and weight of the patient.

**Keywords:** Cushing disease; endogenous hypercorticism; diabetes mellitus