

К.А. Matveeva – student

Е.О. Travnikova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

aellinazhdanova@gmail.com

УДК 616-006.86

АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТКИ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ОЧАГА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Виктория Сергеевна Лотова¹, Наида Валеховна Пашаева¹, Ирина Всеволодовна
Жданова^{1,2}, Елена Викторовна Кузнецова^{1,2}

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Выявление АКТГ – эктопированного синдрома представляет проблему, в связи с затруднённой диагностикой АКТГ – продуцирующей опухоли. **Цель исследования** – изучение алгоритмов диагностики и возможностей терапии данной патологии на примере клинического случая.

Материал и методы. Анализ истории болезни пациентки эндокринологического центра ГАУЗ СО «СОКБ 1». **Результаты.** Представлен диагностический поиск и тактика лечения эндогенного гиперкортицизма, обусловленного эктопической продукцией АКТГ опухолью поджелудочной железы. **Выводы.** Подход к диагностике и лечению пациентов с данным синдромом должен быть мультидисциплинарным и требует использования высоких технологий медицины.

Ключевые слова: АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы.

ACTH-ECTOPIC SYNDROME IN A PATIENT WITH A FOCUS LOCALIZATION IN THE PANCREAS

Victoria S. Lotova¹, Naida V. Pashaeva¹, Irina V. Zhdanova^{1,2}, Elena V. Kuznetsova^{1,2}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Ural state medical university

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Detection of ACTH-ectopic syndrome is a problem due to difficult diagnosis of ACTH-producing tumor. **The purpose of the study** is to study diagnostic algorithms and therapy possibilities of this pathology using a clinical case example. **Material and methods.** Analysis of a case history of a patient in the endocrinology center of the State Autonomous Clinical Hospital «Siberian Clinical

Hospital 1». **Results.** A clinical case of a patient with ACTH-producing tumor in the pancreas is presented, its diagnosis and treatment as well as the outcome are described. **Conclusions.** The approach to the treatment of patients with this syndrome should be multidisciplinary and involve the diagnosis of all organ systems of the patient.

Keywords: ACTH-ectopic syndrome, pancreatic neuroendocrine tumor.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром эктопической продукции АКТГ является одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма и представляет собой тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное наличием опухоли эндокринной системы или внеэндокринной локализации (апудомы), секретирующей кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), АКТГ или АКТГ-подобные вещества [1]. Распространенность гиперкортицизма составляет 0,00004% случаев в общей популяции. В его структуре на долю эндогенного гиперкортицизма приходится 2–9%. АКТГ-зависимые формы составляют 80–85%, из них на долю АКТГ-эктопированного синдрома (АКТГ-ЭС) приходится около 15–20% [2]. Выявление АКТГ-эктопированного синдрома нередко связано со значительными трудностями как лабораторной, так и топической диагностики. У некоторых больных, несмотря на неоднократные обследования, локализация АКТГ-эктопированной опухоли остается неустановленной даже на аутопсии [3]. Радикальным методом, ведущим к излечению, является хирургическое удаление опухоли. Медикаментозное лечение состоит из симптоматической терапии, биотерапии, химиотерапии и направлена на уменьшение симптомов гиперкортицизма, ограничение опухолевого роста и повышение выживаемости пациентов [4].

Цель исследования – на примере анализа клинического случая АКТГ-эктопированного синдрома изучить алгоритм диагностики и возможности терапии данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки, наблюдающейся в эндокринологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница 1» (ГАУЗ СО «СОКБ 1») с АКТГ-эктопированным синдромом, проанализирован алгоритм диагностики и лечебной тактики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Заболевание пациентки Н., началось в 2019 г., в возрасте 41 года, когда она стала отмечать нерегулярный менструальный цикл, избыточную потливость и, в начале октября 2019 г., самостоятельно прошла ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, исследовала гормональную функцию щитовидной и половых желез, не выявившие патологии. По назначению эндокринолога в течение 2 месяцев принимала колекальциферол без улучшения состояния. С ноября 2019 пациентка отметила появление утренних отеков на лице, нижних и верхних конечностях. В связи с нарастанием отечного синдрома в январе 2020 г. она была госпитализирована в центральную

районную больницу с диагнозом: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, патологию почек не выявили, проводилась симптоматическая терапия.

С февраля 2020 г. пациентка отметила увеличение веса, нарастающую общую и мышечную слабость, рост волос на лице, животе, изменение внешности (лунообразное лицо), кожи (сухость, дряблость, акне), но обследования и лечения не проводила. 14.04.2020 г. на фоне инъекции дипроспана появилась гипервозбудимость, агрессивность, дезориентация, и пациентка была госпитализирована в психиатрическую больницу, где выявлена гипокалиемия (2,75 ммоль/л) и заподозрен эндогенный гиперкортицизм. Проведено исследование гормонального спектра: утренний кортизол в крови – 679,3 нмоль/л (171-536). В мае и июне 2020 г. пациентка обследовалась амбулаторно и стационарно в эндокринологическом центре ГАУЗ СО «СОКБ 1». Лабораторные данные: утренний АКТГ – 204 пг/мл (1,6-13,9), кортизол крови (утро – 1249,1 нмоль/л (101,2-535,7), вечер – 1649,9 нмоль/л), мочи – 2144 нмоль/24 ч (11,8-485,6), слюны – 10,16 нмоль/л (<6,94). Проведены малая и большая дексаметазоновые пробы (МДП = 1303,1 нмоль/л, БДП = 443,6 нмоль/л).

Магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга дважды патологии гипофиза не выявила. МРТ забрюшинного пространства не выявила патологии надпочечников. При МРТ брюшной полости определялось образование панкреатодуоденальной зоны с четкими контурами, размером 2,5x2,4x2,9 см. Позиционно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-ФДГ и компьютерная томография (КТ) 03.07.2020 г. подтвердила наличие образования в области головки поджелудочной железы размером 9x18 мм с повышенной метаболической активностью. В течение месяца проводилась терапия препаратами калия, верошпироном 150 мг/сут, L-тироксином 75 мкг/сут, кетоконазолом 200 мг x 3 раза в день (10 дней) По данным гликемического профиля была выявлена гипергликемия до 12,1 ммоль/л, гликемия натощак колебалась в пределах 4,7-7,2 ммоль/л, сахароснижающие препараты не назначались.

28.07.2020 г. пациентка поступила в «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» с диагнозом: АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Не исключается АКТГ-эктопированный синдром. Острый психоз на фоне гиперкортицизма. Сахарный диабет, впервые выявленный. Вторичный гипотиреоз, впервые выявленный. (ТТГ 0,35, Т4 7,14). Вторичный гипогонадизм, аменорея. Артериальная гипертония 2 стадии, риск 4. Образование поджелудочной железы. Клиническая картина заболевания в это время проявлялась выраженной общей и мышечной слабостью, повышенной утомляемостью, избыточным ростом волос на лице и животе, повышением массы тела на 13 кг, выпадением волос на голове, отсутствием менструаций с марта 2020 года, ощущениями «дерганья в голове», «приливов к лицу», «выпирания глаз», снижением обоняния и вкуса, отечностью нижних, верхних конечностей, матронизмом лица, «истончением кожи», избыточной потливостью, нарушением сна, распределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу. Было проведено повторное гормональное

исследование: утренний АКТГ – 284 пг/мл, вечерний – 291,8 пг/мл (7,2-63,3), вечерний кортизол крови – 1339 нмоль/л (64-327), слюны – 176,6 нмоль/л (0,5-9,65), мочи – 2144 нмоль/24 ч (11,8-485,6). Наблюдалась выраженная гипокалиемия (K^+ 2,1-2,5 ммоль/л).

Были просмотрены диски МРТ, ПЭТ-КТ диагностики и подтвержден диагноз: АКТГ-эктопированный синдром, тяжелое течение. Объемное образование головки поджелудочной железы. 10.08.2020 г. пациентка была госпитализирована в «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского». 11.08.2020 г. пациентке повторно проведена КТ брюшной полости, в описании – поджелудочная железа с четкими контурами, по передней поверхности головки поджелудочной железы визуализируется овальное изоваскулярное образование, окруженное гиперваскулярным ободком, с четкими, неровными контурами, 28,7x30,9x36 мм, без признаков локального распространения на прилежащую клетчатку и сосуды, в структуре образования определяется единичный мелкий кальцинат, панкреатический проток не расширен, в заключении – нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы.

13.08.2020 г. пациентке была проведена энуклеация опухоли головки поджелудочной железы, гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование подтвердило нейроэндокринный характер опухоли, Grade 2, индекс пролиферации Ki – 10%, определялись признаки инвазии мелких сосудов, периневральная инвазия, врастание в околопанкреатическую клетчатку. Послеоперационный период осложнился наружным панкреатическим свищом типа В (ISGPS). На фоне проводимой терапии панкреатогенное отделяемое по дренажу прекратилось, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом АКТГ-эктопированный синдром: нейроэндокринная опухоль головки поджелудочной железы cT2N0M0. После операции в клинической картине заболевания сохранялись жалобы на общую и мышечную слабость, гирсутизм, кожные высыпания, уменьшилась толщина подкожно-жирового слоя на лице и животе, отеки, восстановилась менструальная функция. В ноябре 2020 г. пациентка прошла контрольное обследование: ПЭТ-КТ данных за рецидив и метастазирование не выявила, хромогранин А 45 мкг/мл, показатели кортизола крови – 278 нмоль/л и АКТГ – 15,2 пг/мл (<46). Онкологом диагноз не пересматривался. В дальнейшем пациентка наблюдалась эндокринологом по месту жительства, в областной эндокринологический центр приезжала в периоды снятия карантина по коронавирусной инфекции. Принимала препараты калия с перерывами, L-тироксин в дозах 50-100 мкг, периодически (в связи с побочными эффектами) кетоконазол 600 мг/сут, бисопролол 2,5 мг, лизиноприл 2,5 мг, верошпирон не принимала. В 2021 г. клинические симптомы заболевания оставались стабильными, показатели гормонального статуса были в пределах нормы: кортизол крови – 124,2 нмоль/л (22.10.2021) → 338,21 нмоль/л – утро (19.11.2021), кортизол мочи: 27 нмоль/24 ч (22.10.2021) → 99,36 нмоль/л (19.11.2021), АКТГ – 7,83 пг/мл (22.10.2021).

С мая 2022 г. за 3 месяца вес пациентки вырос на 6 кг, появилась округлость лица, потливость, перепады настроения, нарушения сна, усилился

гирсутизм. В гормональном спектре увеличился уровень кортизола в крови, слюне, уровень АКТГ: кортизол крови – 680 нмоль/л – утро (17.05.2022) → 185 нмоль/л – утро (21.06.2022) → 102 нмоль/л (22.07.2022) → 1649 нмоль/л (04.08.2022), кортизол слюны в 23.00 – 123 нмоль/л (<7,5) (29.07.2022), АКТГ – 5,0 пг/мл (17.05.2022) → 64 пг/мл (21.06.2022) → 20,14 пг/мл (22.07.2022) → 61,38 пг/мл (04.08.2022).

04.08.2022 г. проведена КТ органов брюшной полости, выявлено не менее пяти гипоплотных округлых очагов в печени, предположительно вторичного генеза. Повысился уровень хромогранина А до 279 мкг/мл. Эти изменения были расценены как рецидив АКТГ-эктопированного синдрома. После консультации онколога и химиотерапевта были назначены инъекции октреотида 30 мг (09.09.2022, 07.10.2022), затем ланреотида 120 мг 1 раз в 28 дней, с 21.09.2022 пациентка возобновила прием кетоконазола 400 мг, переносит хорошо. Направлена на повторное обследование в НМИЦ эндокринологии 09.11.2022 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические симптомы гиперкортицизма разнообразны и наблюдаются со стороны многих органов и систем. Как видно из приведенного наблюдения, клиническая картина гиперкортицизма у пациентки развивалась постепенно, и только при анализе совокупности всех симптомов, заболевание было диагностировано и подтверждено лабораторно. АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм был подтвержден у пациентки высокими уровнями кортизола в вечерней слюне, крови, суточной моче, высоким уровнем и нарушением циркадного ритма АКТГ, отрицательной МДП. На следующем этапе диагностики осуществлялся поиск источника продукции АКТГ [5]. С учетом отсутствия визуализации аденомы гипофиза, наличия образования панкреатодуоденальной зоны по результатам МРТ, несмотря на положительную БДП (подавление секреции кортизола более чем на 50%), проведена ПЭТ-КТ, которая выявила метаболически активную опухоль головки поджелудочной железы. После топической диагностики источника дополнительной продукции АКТГ не менее сложным оказывается выбор лечебной тактики. У пациентки была определена опухоль с низкой степенью злокачественности и после консультации хирурга-эндокринолога ей выполнена энуклеация опухоли головки поджелудочной железы. В дальнейшем пациентка наблюдалась онкологом, эндокринологом с проведением контрольных обследований. В 2022 г. диагностирован рецидив АКТГ-эктопированного синдрома, связанный вероятно, с вторичными очагами в печени. Для подавления роста и гормональной активности эктопических очагов пациентке назначена терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия, которая является не только симптоматической, но и таргетной, используется при прогрессировании опухоли с низким пролиферативным индексом, стабилизируя процесс в 27-57% наблюдений [6, 7]. Дальнейшее обследование и наблюдение пациентки будет направлено на определение тактики лечения в отношении новообразования (радикальное удаление или сдерживание роста) и подавления гормональной активности эктопических очагов.

ВЫВОДЫ

1. Сложность диагностики АКТГ – эктопированного синдрома состоит в отсутствии высокочувствительных тестов для определения эктопической продукции АКТГ, в визуализации эндокринной опухоли и подтверждения её гормональной активности.

2. Хирургическое лечение АКТГ-продуцирующей опухоли не всегда является радикальным, следствием чего является рецидив заболевания, поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентами.

3. Осуществление всесторонней диагностики с применением высокотехнологичных методов и потребность в комплексной терапии обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к пациентам с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом в условиях специализированных центров.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуревич, Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / Л.Е. Гуревич // Практическая онкология: журнал. – 2005. – Т. 6, №4. – С. 193-194.

2. Кухианидзе, Е.А. Клинико-лабораторная диагностика различных форм эндогенного гиперкортицизма: специальность 14.01.02. «Эндокринология» диссертация кандидата мед. наук / Кухианидзе Е.А.; ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ. – Санкт-Петербург, 2017. – 165 с.

3. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health / I. Pilias, D.J. Torpy, K. Pasak [et al.] // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90. – P. 4955-4962.

4. Нейроэндокринный рак поджелудочной железы: результаты хирургического лечения / Д.В. Подлужный, О.Н. Соловьева, А.Г. Котельников [и др.] // Анналы хирургии: журнал. – 2017. – Т. 22, №3. – С. 152-62.

5. Кузнецов, Н.С. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) / Н.С. Кузнецов, Н.В. Латкина, Е.А. Добрева // Эндокринная хирургия: журнал. – 2012. – Т. 6, №1. – С. 24–36.

6. Моргунов, Л.Ю. Аналоги соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей / Л.Ю. Моргунов // РМЖ. – 2019. – №6. – С. 10-14.

7. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma / F. Panzuto, M. Di Fonzo, E. Iannicelli [et al.] // Ann Oncol. – 2006. – №17. – P. 461-466.

Сведения об авторах

В.С. Лотова* – студент

Н.В. Пашаева – студент

И.В. Жданова – доцент, кандидат медицинских наук

Е.В. Кузнецова – доцент, кандидат медицинских наук

Information about the authors

V.S. Lotova* – student

N.V. Pashayeva – student

I.V. Zhdanova – Associate Professor, Candidate of Sciences (Medicine)

E. V. Kuznetsova – Associate Professor, Candidate of Sciences (Medicine)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

vika.loto03@mail.ru

УДК 616.447-089.87

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Виктория Викторовна Тарасенко, Валерия Александровна Авдеева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Тюмень, Россия

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одно из наиболее частых неклассических проявлений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). **Цель исследования** – оценить особенности клинико-лабораторных данных пациентов с ПГПТ. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 201 пациента с ПГПТ, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 ГБУЗ ТО ОКБ №1 с января 2019 по декабрь 2021 года. В качестве клинико-лабораторных критериев в историях болезни проанализированы: данные анамнеза, антропометрические показатели и результаты лабораторно-инструментальной диагностики. **Результаты.** Лидером среди клинических проявлений ПГПТ являются заболевания сердечно-сосудистой системы, которые проявились у 32,8% пациентов. У пациентов с ПГПТ средний уровень общего кальция крови составляет 2,78 [2,66-2,87] ммоль/л, кальция ионизированного - 1,25 [1,20-1,31] ммоль/л, а концентрация ПТГ - 144 [108,3-208,5] пг/мл и 15,8 [11,25-25,55] пмоль/л. Среди методов инструментальной диагностики превалирует УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) и околощитовидных желез (ОЩЖ), которая позволила выявить аденому ОЩЖ в 63,8% случаев. **Выводы.** Кардиоваскулярная патология занимает лидирующее место среди клинических проявлений ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, околощитовидные железы, сердечно-сосудистая система.

ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Victoria V. Tarasenko, Valeria A. Avdeeva

Department of Introduction to Internal Diseases

Tyumen state medical university

Tyumen, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are one of the most frequent non-classical manifestations of primary hyperparathyroidism (PGPT). **The purpose of the study** is to evaluate clinical course and laboratory features of patients with PHPT in Tyumen