

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-83-92>

УДК 006.617-089

©Коняшина Я.С., Маргасова А.С., Пугачев М.И., Салухов В.В., Добровольская Л.М., Варнавский В.В., 2024

Клинический случай/ Clinical case

ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДА СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН В ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА НА ФОНЕ ДВУСТОРОННЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Я.С. КОНЯШИНА¹, А.С. МАРГАСОВА², М.И. ПУГАЧЕВ¹, В.В. САЛУХОВ¹, Л.М. ДОБРОВОЛЬСКАЯ¹,
В.В. ВАРНАВСКИЙ¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУЗ Печенегская ЦРБ Минздрава России.; 184430, Заполярный Мурманской области, Россия

Резюме

Введение. Эндемический гиперкортицизм – сравнительно редкое патологическое состояние, при этом по тяжести течения и трудовому прогнозу имеет весомое место среди всех эндокринопатий.

Клинический случай. Представлен клинический случай АКТГ-независимого гиперкортицизма (синдрома Иценко-Кушинга), а также сложности его диагностики и дифференциального диагноза. В ходе обследования была выявлена двусторонняя гиперплазия надпочечников. Методом сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен и нижней полой вены была определена латерализация гиперпродукции кортизола. Кроме того, в качестве дополнительного теста для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперкортицизма была проведена оценка стероидного профиля крови и мочи методом ВЭЖХ, которая подтвердила у пациента АКТГ-независимый гиперкортицизм (синдром Иценко-Кушинга). Благодаря применению метода ССЗВК удалось решить вопрос об объеме оперативного вмешательства и предотвратить возможную необоснованную двустороннюю адреналэктомию при гормонально-неактивном образовании правого надпочечника. При проведении сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК) с целью определения латерализации «эталонным гормоном» у данного пациента был выбран андростендион, что ранее в литературе не описывалось. Было проведено оперативное лечение, и представлена информация о послеоперационном периоде пациента.

Выводы. Приведенный клинический случай демонстрирует алгоритм диагностики причин гиперкортицизма, возможные ошибки и применение трудоемких и высокотехнологичных методов диагностики. Также указывается важность мультидисциплинарного подхода, несмотря на изолированную эндокринную патологию.

Ключевые слова: гиперкортицизм, синдром Иценко-Кушинга, гиперплазия надпочечников, селективный забор крови из надпочечниковых вен.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Коняшина Я.С., Маргасова А.С., Пугачев М.И., Салухов В.В., Добровольская Л.М., Варнавский В.В. Значимость метода селективного забора крови из надпочечниковых вен в диагностике АКТГ-независимого гиперкортицизма на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников. Клинический случай. *Московский хирургический журнал*, 2024. № 2. С. 83–92. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-83-92>

Вклад авторов: Коняшина Я.С. – участие в лечении пациента, а также написание и редактирование статьи, Маргасова А.С. – написание и редактирование статьи, Пугачев М.И. – написание и редактирование статьи, Салухов В.В. – редактирование статьи, Добровольская Л.М. – участие в лечении пациентки, а также написание и редактирование статьи, Варнавский В.В. – написание и редактирование статьи.

THE VALUE METHOD OF SELECTIVE BLOOD SAMPLING FROM THE ADRENAL VEINS IN THE DIAGNOSIS ACTH-INDEPENDENT HYPERCORTISOLISM AGAINST THE BACKGROUND OF BILATERAL ADRENAL HYPERPLASIA

YANA S. KONYASHINA¹, ANNA S. MARGASOVA², MAXIM I. PUGACHEV¹, VLADIMIR V. SALUKHOV¹,
LARISA M. DOBROVOLSKAYA¹, VLADIMIR V. VARNAVSKIY¹

¹Federal State "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" the Ministry of Defense Russian Federation. 194044, St. Petersburg, Russia

²State health care institution Pechenga Central District Hospital of the Ministry of Health of Russia. 184430, Zapolyarny, Murmansk region, Russia.

Abstract

Introduction. Endogenous hypercorticism is a relatively rare pathological condition, while in terms of severity of the course and labor prognosis it has a significant place among all endocrinopathies.

A clinical case. A clinical case of ACTH-independent hypercorticism (Itsenko-Cushing syndrome), as well as the complexity of its diagnosis and differential diagnosis, is presented. During the examination, bilateral adrenal hyperplasia was revealed. The lateralization of cortisol hyperproduction was determined by the method of comparative selective blood sampling from the adrenal veins and the inferior vena cava. In addition, as an additional test for the differential diagnosis of primary and secondary hypercorticism, the steroid profile of blood and urine was evaluated by HPLC, which confirmed the patient's ACTH-independent hypercortisolism (Itsenko-Cushing syndrome). Thanks to the use of the CVD method, it was possible to resolve the issue of the volume of surgical intervention and prevent possible unjustified bilateral adrenalectomy with hormonal inactive formation of the right adrenal gland. When conducting a comparative selective blood sampling from the adrenal veins (CVD) in order to determine lateralization with the "reference hormone" in this patient, androstenedione was selected, which was not previously described in the literature. Surgical treatment was performed and information about the patient's postoperative period was provided.

Conclusions. The above clinical case demonstrates an algorithm for diagnosing the causes of hypercorticism, possible errors and the use of time-consuming and high-tech diagnostic methods. The importance of a multidisciplinary approach is also indicated, despite the isolated endocrine pathology.

Key words: hypercortisolism, Cushing's syndrome, adrenal hyperplasia, selective blood sampling from the adrenal veins

Conflict of interests: none.

For citation: Konyashina Y.S., Margasova A.S., Pugachev M.I., Salukhov V.V., Dobrovolskaya L.M. Varnavskiy V.V. The value method of selective blood sampling from the adrenal veins in the diagnosis ACTH-independent hypercortisolism against the background of bilateral adrenal hyperplasia. Clinical case *Moscow Surgical Journal*, 2024, № 2, pp. 83–92. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-83-92>

Contribution of the authors: Konyashina Ya.S. – participation in the treatment of the patient, as well as writing and editing the article, Margasova A.S. – writing and editing the article, Pugachev M.I. – writing and editing the article, Salukhov V.V. – editing the article, Dobrovolskaya L.M. – participation in the treatment of the patient, as well as writing and editing the article, Varnavsky V.V. – writing and editing an article.

Введение

Эндогенный гиперкортицизм – сравнительно редкое патологическое состояние, при этом по тяжести течения и трудовому прогнозу имеет весомое место среди всех эндокринопатий. Под термином эндогенный гиперкортицизм принято понимать эндокринную патологию, проявляющуюся вследствие избыточной секреции кортизола надпочечником, вызванной его гипертрофией/гиперплазией, или за счет вторичной стимуляции неизменной ткани надпочечника адренокортикотропным гормоном (АКТГ), обусловленной аденомой гипофиза или АКТГ-эктопией. В свою очередь в русскоязычной литературе принято разделять понятия болезнь Иценко-Кушинга и синдром Иценко-Кушинга. Болезнь Иценко-Кушинга – это нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза, что в свою очередь, приводит к повышенной выработке кортизола корой надпочечников и появлению симптомокомплекса гиперкортицизма. Синдром Иценко-Кушинга – термин используется для обозначения доброкачественной опухоли надпочечника, секретирующей кортизол; в англоязычной литературе объединяет как первичный, так и вторичный гиперкортицизм.

Ввиду порой неспецифической клинической картины эндогенного гиперкортицизма, его диагностика и дифференциаль-

ная диагностика, а также выбор дальнейшей тактики лечения зачастую вызывает трудности и требует мультидисциплинарного подхода, что не реализуемо в полной мере даже при тщательном обследовании пациентов диспансерной группы в многопрофильных организациях [1], а требует стационарных условий. После подтверждения эндогенной гиперпродукции кортизола по результатам ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, необходимо установить этиологию гиперкортицизма. Для этого проводят оценку суточного ритма секреции АКТГ, что, как правило, позволяет дифференцировать синдром Иценко-Кушинга (если уровень АКТГ стойко подавлен) и АКТГ-зависимые формы гиперкортицизма (если уровень АКТГ нормальный или повышенный при увеличенном уровне кортизола). Отсутствие подавления кортизола крови более, чем на 50 % от исходного уровня в ходе пробы с 8 мг дексаметазона указывает на АКТГ-независимую форму, т.е. является патологией надпочечников [2], которая встречается приблизительно у 10–20 % пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Причиной синдрома Иценко-Кушинга может быть: доброкачественное новообразование надпочечника, аденома, макро- или микроузловая гиперплазия как одного, так и обоих надпочечников или АКТГ-эктопия вследствие нейроэндокринной опухоли, что конечно же требует тщательной дифференциальной диагностики [2, 3]. Встречаются случаи, когда при проведении КТ надпо-

чечников, определяется двустороннее поражение (например, сочетание аденомы в одном надпочечнике и гиперплазии в другом), тогда источник гиперпродукции определить не представляется возможным. В таких сложных клинических случаях целесообразно проведение катетеризации и забора крови из надпочечниковых вен. Это технически сложный, но точный метод сравнительной оценки секреторной активности надпочечников, позволяющий определить источник гиперсекреции.

Актуальность

Эндогенный гиперкортицизм встречается в 10 случаях на 1 млн. населения в год в возрасте 20–50 лет, причем у женщин чаще, чем у мужчин [2]. При этом на каждые 5 случаев болезни Иценко-Кушинга приходится 1 случай кортикостеромы [4]. Агрессивное течение заболевания влечет за собой развитие таких тяжёлых кортизол-ассоциированных состояний как: артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, сердечная недостаточность, стероидный сахарный диабет, остеопороз, миопатия, ожирение и др. Прогрессирование данных состояний ведёт к увеличению риска развития кардиоваскулярных осложнений, инвалидизации и летальности пациентов. При своевременной диагностике и возможностях хирургического лечения, симптомы гиперкортицизма в большинстве случаев могут быть устранены. «Золотым стандартом» диагностики источника гиперсекреции при двустороннем поражении надпочечников в клинически сложных случаях можно назвать сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен (ССВЗК) с определением уровня кортизола, альдостерона крови в левой, правой надпочечниковых венах и на периферии либо в нижней полой вене, с последующим расчётом коэффициентов селективности и латерализации. Методика сравнительного ССВЗК продемонстрировала высокую чувствительность (более 90 %) и специфичность – 100 % [5]. Однако методика ССВЗК представляется технически сложной: в большинстве случаев катетеризация правой надпочечниковой вены неуспешна и трактовка результатов исследования крайне затруднительна. Манипуляция селективного забора крови дорогостоящая и инвазивная, требует оснащенной рентгенооперационной, квалифицированного эндоваскулярного хирурга и госпитализации пациента [6, 7]. Тем не менее результаты селективного забора крови могут помочь быстро и правильно установить диагноз и предотвратить ненужные пациенту оперативные вмешательства. Приведенный ниже клинический случай является показательным примером важности проведения ССВЗК при двустороннем поражении надпочечников.

Клинический случай

Пациент, Ф., 1970 г.р., впервые госпитализирован в 1 клинику (терапии усовершенствования врачей) ВМедА в марте 2019 года с жалобами на общую и мышечную слабость в верхних и

нижних конечностях, избыточную массу тела, вариабельность артериального давления (уровни АД от 100 и 90 мм рт. ст. до 180 и 110 мм рт. ст. в течение суток), периодическую боль в стопах, возникающую в покое, склонность к гнойничковым высыпаниям и периодический зуд кожи в области спины, умеренную сухость во рту и жажду, учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза пациента известно, что с 2010 года отмечал повышение артериального давления до максимальных значений 160 и 100 мм рт. ст., сопровождающееся интенсивной головной болью, преимущественно в затылочной области. По данному поводу пациент амбулаторно консультирован терапевтом, впервые инициирована антигипертензивная терапия (таб. Периндоприл/Индапамид, дозировок не помнит) с умеренным положительным эффектом. В последующем при периодическом самоконтроле отмечалось кризовое течение артериальной гипертензии (максимальный уровень артериального давления 220 и 120 мм рт. ст.) на фоне психоэмоционального стресса. Проведена коррекция гипотензивной терапии (таб. Хинаприл/Гидрохлортиазид 20/12,5 мг/сут, таб. Лерканидипин 20 мг/сут, таб. Бисопролол 10 мг/сут, таб. Моксонидин 0,4 мг/сут, таб. Торасемид 2,5 мг/сут) с положительным эффектом (уровни артериального давления находятся в целевых значениях 120–130 и 70–80 мм рт. ст.).

В июле 2017 года пациент отметил ухудшение общего состояния в виде появления центрипитального перераспределения подкожного жирового слоя с отложением жира преимущественно в области живота и груди, истончения верхних и нижних конечностей, жажды и сухости во рту. По данному поводу амбулаторно был консультирован эндокринологом. Впервые установлен сахарный диабет 2 типа, инициирована пероральная сахароснижающая терапия (таб. Метформин 2000 мг/сут) под контролем гликемического профиля (глюкоза в течение суток 6–8 ммоль/л, уровень HbA1c 6,26 %). Проведена частичная оценка гормональной функции гипофизарно-адреналовой оси: фоновый кортизол 449 нмоль/л (норма 185–624 нмоль/л), циркадность ритма секреции не определялась, подавлен АКТГ (< 5 пг/мл), ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона не проводился. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 12.07.2017 г.: в проекции надпочечников патологических образований выявлено не было.

В сентябре 2018 года пациент отметил ухудшение общего состояния в виде изменения цвета лица (появление багрово-цианотичного оттенка), возникновения множественных гнойничковых высыпаний и подкожных кровоизлияний в области спины, подошвенных бородавок, изменения ногтей (рис. 1).

По данному поводу был консультирован неврологом, дерматологом, терапевтом, эндокринологом. Впервые при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 15.02.2019 г. выявлено образование правого надпочечника: округлое, анэхогенное, с четкими ровными контурами, размерами 20х16х15 мм. По данным КТ надпочечников от 22.02.2019 г. получены данные за наличие узловых образований обоих надпочечни-

ков, округлой формы, размерами справа до 24x54 мм, слева до 42x57 мм, нативной плотностью –18–20 НУ, неравномерно накапливающие контраст до+45+65 НУ, в отсроченную фазу плотность +12+35 НУ, коэффициент вымывания не рассчитывался ввиду низкой плотности образований.



Рис. 1. Пациент в 2014 году Рис.2. Пациент в 2018 году
Fig 1. The patient in 2014 Fig 2. The patient in 2018

В связи с выявленными объемными образованиями надпочечников проведена оценка гормональной активности, по результатам которого было отмечено резкое повышение кортизола **слюны 35,6 нмоль/л**, кортизола суточной мочи 633 мкг/сут, полное подавление АКТГ < 5 пг/мл, проба с 8 мг дексаметазона – 768 нмоль/л (отсутствие подавления кортизола).

При госпитализации в 1 клинику терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии – состояние расценивалось как удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое, питание избыточное, отложение жира в области живота, груди и VII шейного позвонка «бычий горб», истончение верхних и нижних конечностей. **ИМТ – 29 кг/м²**. Лицо ярко гиперемировано, преобладает багрово-цианотичный оттенок («матронизм»), отмечается экзофтальм обоих глаз. Мраморность и истончение кожных покровов нижних конечностей, множественные гнойничковые высыпания и подкожные кровоизлияния по всей поверхности спины. Стрий на момент поступления выявлено не было. Тургор кожи снижен. Частота пульса отмечена на уровне – 60 уд. в мин. (на фоне приема 10 мг биспролола в сутки). Артериальное давление, измеренное методом Короткова 140 и 80 мм рт. ст. За период госпитализации пациенту выполнен обширный перечень исследований с целью проведения дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко-Кушинга (табл. 1).

Таблица 1

Результаты обследования пациента Ф. за период госпитализации (с 11.03.2019 г. по 25.03.2019 г.)

Table 1

Results of the examination of patient F. for the period of hospitalization (from 11.03.2019 to 25.03.2019)

Показатели / Indicators	Результаты/ Results
Глюкоза, ммоль/л (референсные значения – 3,1–6,1), /Glucose, mmol/l (reference values – 3,1–6,1)	8,09
НbA1c (менее 6,5%)/HbA1c (less than 6,5 %)	7,1
Калий, ммоль/л (референсные значения – 3,6–5,3) / Potassium, mmol/l (reference values – 3,6–5,3)	3,9
Креатинин, мкмоль/л (58–110), /Creatinine, mmol/l (58–110)	113
Общий белок, г/л (64 – 83) /Total protein, g/l (64 – 83)	67
Общий холестерин, ммоль/л (менее 4,5)/Total cholesterol, mmol/L (less than 4,5),	3,82
ЛПНП, ммоль/л (менее 1,4)/LDL, mmol/L (less than 1,4)	1,83
ДЭА-С, мг/дл (44,3 – 331,0)/DEA-C, mg/d (44,3 – 331,0)	112
Кортизол в слюне, нмоль/л (менее 9,4)/Cortisol in saliva, nmol/L (less than 9.4)	35,6
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/24 ч (60–413)/Free cortisol in daily urine, nmol/24 h (60–413)	633
Кортизол в сыворотке крови утром, нмоль/л (150–690 /Morning serum cortisol, nmol/L (150–690)	449 нмоль/л/ 449 nmol/L
Ночной короткий тест с 1 мг ДМТ (менее 50 нмоль/л)/Overnight short test with 1 mg DMT (less than 50 nmol/L)	320 нмоль/л, /320 nmol/L
Уровень АКТГ в сыворотке крови утром, пг/мл (до 46) /Morning serum ACTH level, pg/ml (up to 46)	менее 5, /less than 5

Продолжение Таблицы 1

Большой дексаметазоновый тест (8 мг)/Large Dexamethasone Test (8 mg)	768 нмоль/л (проба отрицательная)/ 768 nmol/L (test negative)
MPT XCO с в/в контрастированием (1,5 T)/MRI XCO with intravenous contrast (1,5 T)	Данных за аденому гипофиза не получено/ There are no data for pituitary adenoma.
КТ забрюшинного пространства с в/в контрастированием (рис. 4)/CT scan of the retroperitoneal space with intravenous contrast (fig. 4)	Надпочечники расположены обычно. Крупные узловатые образования надпочечников, округлой формы, плотность –18 –20 HU, неравномерно накапливают контраст до +45 +65, в отсроченную фазу плотность + 12 + 35 HU, размеры образований <u>справа до 2,4 x 5,4 см, слева до 4,2 x 5,7 см/.</u> The adrenal glands are normally located. Large nodular formations of the adrenal glands, rounded in shape, density –18 –20 HU, unevenly accumulate contrast up to + 45 + 65, in the delayed phase density + 12 + 35 HU, the size of the formations <u>on the right is up to 2,4 x 5,4 cm, on the left up to 4,2 x 5,7 cm</u>

На основании клинико-анамнестических данных (изменение внешности по «кушингоидному» типу, неконтролируемое течение артериальной гипертензии), лабораторных (отрицательная проба с 8 мг дексаметазона, подавленный уровень АКТГ) и инструментальных исследований (по данным КТ выявлены образования обоих надпочечников, размерами справа до 24x54 мм, слева до 42x57 мм; не выявлено наличие аденомы гипофиза по результатам МРТ хиазмально-селлярной области) пациенту впервые установлен диагноз: «АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга». Учитывая крупные размеры объемных образований в надпочечниках, наличие объемного образования в печени неизвестного генеза, выполнена КТ органов брюшной полости, оценен уровень дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С) – 112 мг/дл, по результатам которых убедительных данных за злокачественный генез образований получено не было. Для оценки кортизол-ассоциированных состояний выполнены фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dualenergy X-ray absorptiometry – DXA), оценка функции сердечно-сосудистой системы. Получены данные за формирование вторичной кардиомиопатии (по сравнению с Эхо-КГ от 2018 г. (табл. 2) – отрицательная динамика в виде увеличения размеров сердца). Пациент выписан с рекомендациями выполнения селективного забора крови из надпочечниковых вен с целью определения латерализации гормонально-активного образования и решения вопроса об объеме оперативного лечения [8].

В апреле 2019 года консультирован хирургом. Несмотря на прогрессирование клинических проявлений эндогенного

гиперкортицизма, рекомендовано дообследование. В серии гормональных исследований от апреля 2019 года отмечался подавленный уровень АКТГ (менее 1,1 пмоль/л), отсутствие МР-данных за аденому гипофиза.

При дообследовании от июля 2019 по данным МР-контроля получены данные за микроаденому гипофиза размером 4,5 мм с нечеткими контурами, которая была расценена как АКТГ-секретирующая (рис. 3). Консультирован нейрохирургом, рекомендовано хирургическое лечение. 22.10.2019 г. выполнена трансфеноидальная аденомэктомия. По результатам гистологического исследования было выявлено доброкачественное новообразование гипофиза, данных за кортикотропиному не получено. **Гистологическое заключение:** фрагменты нейрогипофиза с очаговыми кровоизлияниями и аденомы с участками альвеолярного и фетального строения из ацидофильных и хромофобных клеток.

В послеоперационном периоде выполнена оценка функции гипофиза, по результатам которой нарушений его гормональной активности не выявлено: ТТГ – 0,43 мкМЕ/мл (норма 0,27 – 4,2), ФСГ 28,56 мМЕ/мл (норма 1,5 – 12,4), пролактин 210 мкМЕ/мл (норма 86 – 324), ЛГ 10 мМЕ/мл (норма 1,7 – 8,6), ИФР-1 174 нг/мл (норма 74 – 196). Кроме того, принимались во внимание возможные нарушения синтеза антидиуретического гормона, но клинических проявлений несахарного диабета не отмечалось, относительная плотность мочи в общем анализе сохранялась адекватной (выше 1010). Уровень АКТГ продолжал оставаться подавленным (менее 5 пг/мл) в сочетании с резким повышением уровня кортизола в слюне 46,65 нмоль/л (норма менее 9,4).

Таблица 2

Результаты эхокардиографии пациента Ф. за период наблюдения

Table 2

Echocardiography results of patient F. during the follow-up period

Параметры/ Options	Май/ 2018 г. May Oct.2018	Март/ 2019 г. March Oct. 2019	Февраль/ 2020 г. February 2020	Март/ 2021 г. March Oct. 2021	Норма/ Norm
Раскрытие створок АК Opening of AC flaps	–	23	–	18,8	>15 мм
Передне-задний размер ЛП, Anterior-posterior LP size	–	45	–	41,2	19–40 мм
Толщина МЖП	12	10	12	10,3	7–11 мм
Толщина задней стенки ЛЖ, MVP thickness	11	13	14	11,4	7–11 мм
Толщина свободной стенки ПЖ, Pancreatic free wall thickness	–	4,8	4,84	3,75	<5 мм
КДР ЛЖ, CDR LV	55	56,7	59,9	54, 2	35–57 мм
КСР ЛЖ, CSR LV	30	37,4	41,3	38,3	21,6–34,8 мм
ФВ ЛЖ, EF LV	71	62	–	58,6	>50 %
КДР ПЖ перед- незадний, CDR RJ anteroposterior	–	29	28,4	27,1	<30 мм
Индекс массы мио- карда ЛЖ, Index mass myokarda LS	118	123	129	120	< 115 г/м ² / g/m ²

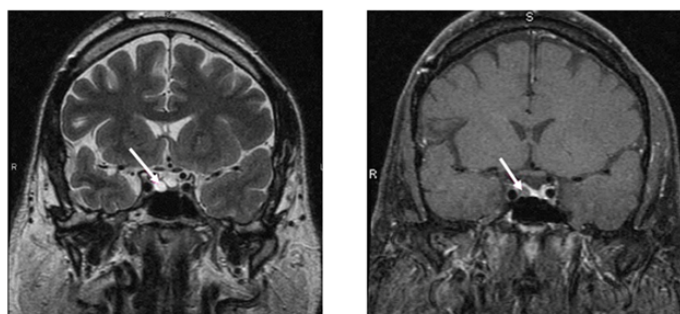


Рис. 3. МРТ хиазмально-селлярной области 2019 г.

Стрелками обозначена аденома гипофиза.

Fig. 3. MRI of the chiasmato-sellar area, 2019, arrows indicate pituitary adenoma.

Пациент повторно госпитализирован в 1 клинику (терапии усовершенствования врачей) для дообследования и решения вопроса об объеме оперативного лечения АКТГ-независимого синдрома Иценко-Кушинга. Вновь проведены пробы с 2 мг и 8 мг дексаметазона – пробы отрицательные (фоновый кортизол крови в 9:00 – 441 нмоль/л). Малый дексаметазоновый тест (2 мг): кортизол на пробе – 650 нмоль/л (N <50 нмоль/л). Боль-

шой дексаметазоновый тест (8 мг): кортизол – 430 нмоль/л. Повторно подтверждена АКТГ-независимая форма синдрома Иценко-Кушинга. Исключены: гиперальдостеронизм (альдостерон, ренин, альдостерон/рениновое соотношение в норме, электролитных нарушений не выявлено) и феохромоцитома (метанефрин, норметанефрин в норме).

В качестве дополнительного теста для проведения дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперкортицизма на базе клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного медицинского Университета была использована оценка стероидного профиля крови и мочи методом ВЭЖХ. По данным (Ворохобиной Н.В., Великановой Л.И. и соавт.) у больных с СИК уровни F, B и S крови, экскреция FF и FE с мочой, а также соотношение F/E крови и FF/FE мочи достоверно выше, чем у больных с субклиническим СИК. У больных с СИК гипофизарного генеза соотношение F/E крови достоверно выше, а уровень B и S достоверно ниже, чем у больных с СИК надпочечникового генеза. Значительное увеличение F крови и экскреции FF и FE с мочой, а также увеличение соотношения F/E крови и FF/FE мочи, качественное изменение стероидного профиля являются признаками органического эндогенного

гиперкортицизма по данным ВЭЖХ и могут быть использованы для его диагностики до проведения пробы с дексаметазоном. Таким образом, у нашего пациента методом ВЭЖХ подтверждено наличие АКТГ-независимого гиперкортицизма (табл. 4, 5) [9].

Таблица 4
Стероидной профиль мочи методом ВЭЖХ

Urine steroid profile by HPLC

Наименование теста/ Name of the test	Результат/ Result	Нормы/ Norms	Ед. изм./ Units
Свободный кортизол мочи (метод ВЭЖХ) FF/ Free Urinary Cortisol (HPLC) FF	87,0	10–25	мкг/с μg/s
Свободный кортизон мочи (метод ВЭЖХ) FE/ Free Urinary Cortisone (HPLC) FE	140,1	20–75	мкг/с μg/s
Индекс свободный кортизон/свободный кортизол в моче/ Urinary Free Cortisone/Free Cortisol Index	1,6	2–3	–
6 в-гидроксикортизол мочи (метод ВЭЖХ), 6-Urinary v-hydroxycortisol (HPLC)	462,5	40–300	мкг/с μg/s
18 гидроксикортикостерон мочи (метод ВЭЖХ)/ 18 Urinary hydroxycorticosterone (HPLC method)	28,4	< 30	мкг/с μg/s
Индекс 6 в-гидроксикортизол мочи/свободный кортизол в моче/ Urinary Hydroxycortisol Index/ Urinary Free Cortisol 6	5,3	2–12	–

Установлен диагноз: **АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга. Макронодулярная гиперплазия обоих надпочечников. Состояние после аденомэктомии гипофиза от 22.10.2019 г.**

При КТ-контроле образования обоих надпочечников без динамики роста (рис. 4). По данным DXA впервые выявлена остеопения в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий –1,9 SD). МРТ хиазмально-селлярной области (ХСО): состояние после удаления аденомы гипофиза, послеоперационные изменения, без признаков рецидива.

Таким образом, имея двустороннее симметричное поражение надпочечников, неэффективность оперативного лечения в объеме трансназальной аденомэктомии, повторно поставлен вопрос о проведении сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен.

Таблица 5
Стероидной профиль крови методом ВЭЖХ.

Blood steroid profile by HPLC.

Наименование теста Name of the test	Результат Result	Нормы Norms	Ед. изм. Units
Кортизол (метод ВЭЖХ) (F)/ Cortisol (HPLC) (F)	176,2	45–140	нг/мл ng/mL
Кортизон (метод ВЭЖХ) (E)/ Cortisone (HPLC) (E)	13,9	10–25	нг/мл ng/mL
Кортикостерон (метод ВЭЖХ) (B)/Corticosterone (HPLC) (B)	7,7	< 3,0	нг/мл ng/mL
11-дезоксикортикостерон (метод ВЭЖХ) (DOC)/ 11-Deoxycorticosterone (HPLC) (DOC)	<0,5	< 3,0	нг/мл ng/mL
11-дезоксикортизол (метод ВЭЖХ) (S)/11-Deoxycortisol (HPLC) (S)	5,8	< 2,0	нг/мл ng/mL
Индекс кортизол/кортизон в крови/ Blood cortisol/cortisone index	12,7	4–6	
18-гидроксикортикостерон (метод ВЭЖХ)/ 18-Hydroxycorticosterone (HPLC method)	<0,5	< 1,0	нг/мл ng/mL
11-дегидроксикортикостерон (метод ВЭЖХ)/ 11-Dehydroxycorticosterone (HPLC method)	<0,5	< 3,0	нг/мл ng/mL

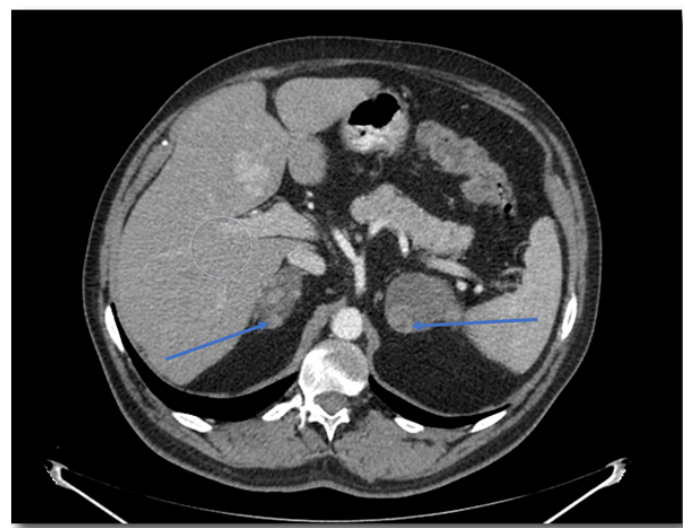


Рис 4. КТ надпочечников с контрастированием от 2020 г. Стрелками указаны объемные образования левого и правого надпочечников

Fig 4. CT scan of the adrenal glands with contrast from 2020

Летом 2020 года в эндокринологическом отделении клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного медицинского Университета выполнен сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен и нижней полой вены с целью определения доминирующей стороны продукции кортизола. Диагностические градиенты оценивались по модифицированной нами методики на основе способа оценки латерализации секреции альдостерона. Так как в исходной методике для контроля успешности катетеризации надпочечниковой вены используется определение уровня кортизола [10], а в нашем случае именно этот гормон является искомым, мы видоизменили методику. Тем самым, для контроля селективности мы предложили использовать андростендион, а расчет коэффициента латерализации производился на основании соотношения кортизол/андростендион.

Формулы расчета коэффициентов селективности и латерализации

Расчет коэффициента селективности

(успешная катетеризация при коэффициенте более 3):

$\frac{\text{андростендион (ПНВ)}}{\text{андростендион (НПВ или периферия)}}$, также рассчитываем и слева.

Расчет коэффициента латерализации

(при наличии одностороннего поражения коэффициент более 2,5):

- 1) $\frac{\text{кортизол (ПНВ)}}{\text{андростендион (ПНВ)}}$, также рассчитываем и слева;
- 2) Делим число с доминантной стороны на меньшее.

Таблица 6

Результаты сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен и нижней полой вены

Table 6

Results of comparative selective blood sampling from the adrenal veins and inferior vena cava

Вена/ Vena	К, нмоль/л/ K, nmol/L	АДС, пг/мл/ ADS, pg/ml	АНС, пг/мл/ ANS, pg/ml	ДЭА-С/ DEA-S	К/АНС/ K/ANS	ГС (по АНС)/ SG (according to ANS)	ГЛ/ GL
ПНВ/ RAV	745	2684	14,2	1,1	52	<u>4,8</u>	<u>2,75</u>
ЛНВ/ LAV	<u>7500</u>	<u>3815</u>	<u>52,1</u>	1,4	143	<u>17,9</u>	
НПВ/ IVC	483,0	2684	2,9	0,9	–	–	–

Примечание: ПНВ – правая надпочечниковая вена; ЛНВ – левая надпочечниковая вена; НПВ – нижняя полая вена. К – кортизол, АДС – альдостерон, АНС – андростендион, ГС – градиент селективности, ГЛ – градиент латерализации.

Note: RAV – right adrenal vein; LAV – left adrenal vein; IVC – inferior vena cava. K – cortisol, ADS – aldosterone, ANS – androstenedione, SG – selectivity gradient, GL – lateralization gradient.

Полученный градиент селективности (по андростендиону: слева 17,9 и справа 4,8 (более 3 раз по сравнению с периферическим образцом) позволил достоверно интерпретировать андростендион-корректированный уровень кортизола с последующим определением коэффициента латерализации – 2,75 (более 2,5), что свидетельствует об односторонней гиперпродукции кортизола левым надпочечником (табл. 6). Рекомендовано проведение оперативного вмешательства в объеме левосторонней адреналэктомии [11].

В феврале 2021 г. выполнена эндоскопическая адреналэктомия слева. Микроскопическое описание препарата: ткань надпочечника с многочисленными фокусами гиперплазии клубочковой, пучковой и сетчатой зоны коркового слоя. Встречаются

множественные узелки, состоящие из крупных, оксифильных, кубической или призматической формы клеток. Проведено гормональное исследование после операции, по результатам которого отмечено снижение кортизола крови (325,0*269,0 нмоль/л), уровень АКТГ <5 пг/мл.

В связи с тем, что в послеоперационном периоде убедительных данных за наличие первичной послеоперационной надпочечниковой недостаточности не получено (суточный ритм секреции кортизола сохранен: кортизол крови в 08:00 – 150,56 нмоль/л, в 23:00 – 73,58 нмоль/л. Полное подавление АКТГ 4,26 пг/мл), принято решение о наблюдении в динамике за уровнем АКТГ, суточной экскреции кортизола с мочой, электролитов. В ходе наблюдения за пациентом после хирургического лечения

и подбора адекватной терапии, отмечается регрессия некоторых осложнений эндогенного гиперкортицизма: артериальная гипертензия контролируется приёмом 2-х гипотензивных препаратов в минимальных дозах (ранее их было 5), сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертрофия левого желудочка (выявлены признаки обратного ремоделирования миокарда), углеводный обмен компенсирован, минеральная костная плотность достигла нормальных значений.

Выводы

Особенностью данного клинического случая является сложность поиска причин эндогенного гиперкортицизма, в связи с наличием образований и гипопиза, и надпочечников, что требовало тщательной трудоемкой дифференциальной диагностики. Таким образом, пациенту длительное время не устанавливался адекватный диагноз, вследствие нераспознанного вовремя эндогенного гиперкортицизма, что повлекло за собой развитие множества осложнений этого патологического состояния. В связи с двусторонним поражением возникла необходимость определения латерализации с целью возможного сохранения одного из надпочечников. При проведении сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК) с целью определения латерализации «эталонным гормоном» у данного пациента был выбран андростендион, что ранее в литературе не описывалось. Необходимо отметить, что при ретроспективном анализе данной клинической ситуации мы считаем, что проведение манипуляции селективного забора крови из надпочечниковых вен рассматриваемому пациенту в 2019 году, в ближайшее время после подтверждения АКГГ-независимого синдрома Кушинга, предостерегла бы его от удаления гормонально-неактивной микроаденомы гипопиза. Кроме того, в качестве дополнительного теста для проведения дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперкортицизма нами была использована оценка стероидного профиля крови и мочи методом ВЭЖХ, что подтвердило у пациента АКГГ-независимый гиперкортицизм (синдром Иценко-Кушинга). Также, благодаря применению метода ССЗВК, удалось решить вопрос объёма оперативного вмешательства и предотвратить возможную необоснованную двустороннюю адреналэктомию при гормонально-неактивном образовании правого надпочечника. Приведенный клинический случай демонстрирует алгоритм диагностики причин гиперкортицизма, возможные ошибки и применение трудоемких и высокотехнологичных методов диагностики. Также указывается важность мультидисциплинарного подхода, несмотря на изолированную эндокринную патологию.

Список литературы:

1. Машков Т.Н., Крайнюков П.Е. Об оказании медицинской помощи пациентам диспансерной группы в многопрофильной военно-

медицинской организации. *Военно-медицинский журнал*, 2019. № 5. Т. 340. С. 61–62.

2. *Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии: руководство для врачей*. Под ред. Шустов С.Б. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 272 с.

3. Симоненко А.В., Крайнюков П.Е., Дулин П.А. Современные взгляды на эпидемиологию и диагностику нейроэндокринных опухолей. *Военно-медицинский журнал*, 2019. № 5. Т. 340. С. 63.

4. *Эндокринология: руководство для врачей*: в 2 т. Под ред. Шустова С.Б. СПб. : СпецЛит, 2011. 432 с.

5. Ladurner K., Hallfeldt J., Id O. et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2017, № 47, pp. 372–377.

6. Haase M., Riester A., Kropil P. et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, № 99, pp. 4397–402.

7. Omura K., Ota H., Takahashi Y. et al. Anatomical variations of the right adrenal vein. *Hypertension*, 2017, № 69, pp. 428–34.

8. Волкова А.Р., Мозгунова В.С., Лискер А.В. [и др.] Опыт применения селективного забора крови из вен надпочечников у пациента с первичным гиперальдостеронизмом: клинический случай. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2021. Т. 10. № 1. С. 88–92.

9. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В. и др. *Пробл. Эндокринологии*, 2005. Т. 51. № 6. С. 9–11.

10. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum*, 2017. № 4. Т. 19. С. 75–85.

11. Rubinstein G., Osswald A., Braun L.T. et al. The role of adrenal venous sampling (AVS) in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH): a study of 16 patients. *Endocrine*, 2022, № 76(2), pp. 434–445.

References:

1. Mashkov T.N., Krainyukov P.E. On the provision of medical assistance to patients of the dispensary group in a multidisciplinary military medical organization. *Military Medical Journal*, 2019, № 5, v. 340, pp. 61–62. (In Russ.)

2. *Functional and Topical Diagnostics in Endocrinology: A Guide for Doctors*. Ed. by Shustov S.B. M. : GEOTAR-Media, 2017, 272 p. (In Russ.)

3. Simonenko A.V., Krainyukov P.E., Dulin P.A. Modern views on epidemiology and diagnostics of neuroendocrine tumors. *Military Medical Journal*, 2019, № 5, v. 340, pp. 63. (In Russ.)

4. *Endocrinology: A Guide for Doctors: in 2 vols*. Ed. by Shustov S.B. St. Petersburg: SpetsLit, 2011, 432 p. (In Russ.)

5. Ladurner K., Hallfeldt J., Id O. et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2017, № 47, pp. 372–377.

6. Haase M., Riester A., Kropil P. et al. Outcome of adrenal vein sam-

pling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, № 99, pp. 4397–402.

7. Omura K., Ota H., Takahashi Y. et al. Anatomical variations of the right adrenal vein. *Hypertension*, 2017, № 69, pp. 428–34.

8. Volkova A.R., Mozgunova V.S., Lisker A.V. et al. Experience in the use of selective blood sampling from adrenal veins in a patient with primary hyperaldosteronism: a clinical case. *Endocrinology: news, opinions, training*, 2021, v. 10, № 1, pp. 88–92. (In Russ.)

9. Velikanova L.I., Shafigullina Z.R., Vorokhobina N.V. et al. *Endocrinol.*, 2005, v. 51, № 6, pp. 9–11. (In Russ.)

10. Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. [et al.] Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new way of looking at the problem. Based on the materials of the Project of Clinical Recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism. *Consilium Medicum*, 2017, № 4, v. 19, pp. 75–85. (In Russ.)

11. Rubinstein G., Osswald A., Braun L.T. et al. The role of adrenal venous sampling (AVS) in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH): a study of 16 patients. *Endocrine*, 2022, № 76(2), pp. 434–445.

Сведения об авторах:

Коняшина Яна Сергеевна – врач-эндокринолог, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: yanakon2001@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-8587-3059>

Маргасова Анна Сергеевна – врач-эндокринолог, ГОБУЗ Печенгская ЦРБ Минздрава России, 184430, Мурманская область г. Заполярный, ул. Терешковой д. 2а, e-mail: margasova.anuta@yandex.ru

Пугачёв Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская 7, e-mail: kenig.max@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8233>;

Салухов Владимир Владимирович – профессор, доктор медицинских наук, начальник кафедры, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: vlsaluk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>;

Добровольская Лариса Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: larisadobrovolskaya@yandex.ru

Варнавский Владимир Викторович – врач-ординатор ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская 7, e-mail: dr.varnavskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-5588-344X>

Information about the authors:

Konyashina Yana Sergeevna – endocrinologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after. CM. Kirov” of the Russian Ministry of Defense; 194044, St. Petersburg, st. Academician Lebedeva, 6, e-mail: yanakon2001@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-8587-3059>

Margasova Anna Sergeevna – endocrinologist, Pechenga Central Regional Hospital of the Ministry of Health of Russia, 184430, Murmansk region, Zapolyarny, st. Tereshkova, 2a, e-mail: margasova.anuta@yandex.ru

Pugachev Maxim Igorevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 7 Malaya Cherkizovskaya str., Moscow, 107392, Russia, e-mail: kenig.max@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8233>;

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after. CM. Kirov» of the Russian Ministry of Defense; 194044, St. Petersburg, st. Academician Lebedeva, 6, e-mail: vlsaluk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>;

Dobrovolskaya Larisa Mikhailovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after. CM. Kirov» of the Russian Ministry of Defense; 194044, St. Petersburg, st. Academician Lebedeva, 6, e-mail: larisadobrovolskaya@yandex.ru

Varnavskiy Vladimir Viktorovich – Resident Doctor of the Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 7 Malaya Cherkizovskaya str., Moscow, 107392, Russia, e-mail: dr.varnavskiy@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-5588-344X>