

УДК 616.831-0.53.2

КРАВЧУН Н.А., ПОЛОЗОВА Л.Г., ПОПОВА С.С.¹, ДОРОШ Е.Г.

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии

им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», отделение фармакотерапии эндокринных заболеваний, г. Харьков

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндокринологии и детской эндокринологии

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И ОЖИРЕНИЕ

Среди множества эндокринопатий, сопровождающихся ожирением, одно из ведущих мест занимает гиперкортицизм — состояние, в основе которого лежит длительно сохраняющийся избыток глюкокортикоидных гормонов (ГКС). Как известно, в норме ГКС играют в организме чрезвычайно важную роль в реакции организма на стресс, в регуляции энергетического обмена и модулировании воспалительных и иммунных реакций. Что же касается патологически повышенного уровня ГКС (как в результате поступления гормонов извне (экзогенный медикаментозный гиперкортицизм), так и вследствие органических нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (опухоль гипофиза или надпочечников или эктопическая продукция адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолями других локализаций), то такое состояние может приводить к выраженным и зачастую необратимым морфологическим и патофизиологическим изменениям.

Увеличение массы тела и ожирение — наиболее типичные проявления гиперкортицизма, которые наблюдаются более чем у 95 % пациентов (табл. 1) [1, 2], являясь своеобразной визитной карточкой данной патологии и определяя диагностическую направленность врача. Как правило, при длительно сохраняющемся избытке ГКС жировая ткань распределяется диспластично. При этом формируется так называемый кушингоидный тип ожирения, для которого характерно: относительное истончение дистальных отделов конечностей (что объясняется мышечной атрофией) и увеличение массы жировой ткани в области живота, груди, надключичных ямок (жировые подушки), на тыльной поверхности шеи («горб бизона»), а также в области щек и висков. Появляется так называемое лунообразное лицо. А при наличии плеторы имеет место картина матронизма. Кроме того, возможно усиленное отложение жировой ткани в эпидуральном пространстве, что в ряде случаев может сопровождаться неврологическими нарушениями [3]. В некоторых случаях описанная диспластика жировой ткани может иметь место даже при отсутствии истинной прибавки в весе.

Но в чем причина такой специфической связи между гиперкортицизмом и диспластическим ожирением?

Несмотря на то, что еще в 1924 году советским неврологом Николаем Михайловичем Иценко впервые были описаны 15 пациентов с характерной клиникой гиперкортицизма, до настоящего времени точные механизмы, лежащие в основе появления специфического диспластического кушингоидного ожирения, до конца не изучены.

Избирательность отложения жировой ткани при гиперкортицизме ранее объяснялась различной чувствительностью жировой ткани отдельных частей тела к глюкокортикоидам, что связывалось с особенностью распределения рецепторов к ГКС (различные уровни экспрессии глюкокортикоидных рецепторов на адипоцитах) [4, 5].

Однако сам факт того, что избыток ГКС приводит к увеличению массы жировой ткани в организме, парадоксален с учетом биологических эффектов ГКС (ведь активность последних имеет преимущественно катаболическую направленность (!)) [6]. Например, хорошо известно, что кортизол интенсифицирует глюконеогенез и ингибирует β-окисление жирных кислот в печени, усиливает распад белков и блокирует синтез аминокислот. Однако при этом также снижается чувствительность жировой ткани к инсулину. Это в конечном итоге способствует поддержанию необходимого уровня гликемии и обеспечению доставки энергетических субстратов прежде всего к центральной нервной системе (что особенно необходимо в условиях стресса (!)) [4, 7]. В то же время ГКС обладают «пермиссивным» эффектом в отношении липолитического действия других гормонов, в частности глюкагона и катехоламинов.

В настоящее время увеличение массы жировой ткани при гиперкортицизме связывают с влиянием сочетанного действия повышенных уровней ГКС и инсулина на фоне потребления избыточного количества калорий. Последнему способствует стимулирующий центр голода эффект ГКС [8]. В таких условиях образование эфиров жирных кислот преобладает над липолизом, что в сочетании со стимуляцией гиперпластических процессов в жировой ткани в конечном счете

© Кравчун Н.А., Полозова Л.Г., Попова С.С., Дорош Е.Г., 2014

© «Международный эндокринологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Таблица 1. Частота встречаемости преобладающих клинических симптомов и жалоб при эндогенном гиперкортицизме и индекс их специфичности по сравнению с обычным ожирением

| Симптомы | Частота встречаемости, % | Индекс специфичности |
|---|--------------------------|----------------------|
| Ожирение диспластическое | 97 | |
| Плетора | 94 | 3,0 |
| Лунообразное лицо | 88 | |
| Дисменорея | 84 | 1,6 |
| Гирсутизм | 81 | 2,8 |
| Артериальная гипертензия | 74 | 4,4 |
| Нарушения психики | 62 | |
| Кровоподтеки | 62 | 10,3 |
| Пурпурно-красные стрии | 56 | 2,5 |
| Мышечная слабость | 56 | |
| Нарушения углеводного обмена: — явный диабет; — нарушение толерантности к глюкозе | 50 13 37 | |
| Остеопороз | 50 | |
| Отек лодыжек | 50 | |
| Боль в спине | 43 | |
| Мышечная слабость | 29 | 8,0 |
| Переломы | 19 | |
| Мочекаменная болезнь | 15 | |
| Облысение | 13 | |
| Пигментация | 4 | |

приводит к увеличению массы жировой ткани. Ведь известно, что ГКС стимулируют дифференцировку адипоцитов и способствуют образованию новых клеток жировой ткани посредством активации транскрипции ряда ключевых генов, в том числе гена липопротеинлипазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, а также лептина [9, 10].

Однако, несмотря на такую специфичность ожирения, в реальной клинической практике, как правило, подозрение о гиперкортицизме возникает при наличии у пациента нескольких типичных признаков, например диспластического ожирения, гиперемии и лунообразности лица, трофических изменений кожных покровов, артериальной гипертензии, вторичного гипогонадизма, нарушения углеводного обмена, появления сине-багровых полос растяжения на коже шириной более 1 см и т.д. (табл. 1) [1, 2]. Конечно, присутствие вышеперечисленных специфических клинических проявлений гиперкортицизма и особенно их сочетание являются важным подспорьем в диагностике.

Тем не менее данные последних лет свидетельствуют о большом количестве пациентов со слабо выраженными проявлениями эндогенного гиперкортицизма, когда нет классического сочетания признаков либо они вообще отсутствуют [11–13]. Таким образом, на сегодняшний день, как и целый ряд других заболеваний, эндогенный гиперкортицизм трансформируется из клинически явного заболевания в клиниче-

ски скрытое, что обосновывает необходимость более тщательного изучения случаев со слабо выраженными клиническими проявлениями [14]. И особого внимания заслуживают пациенты с диспластическим ожирением, которое в ряде случаев может явиться главным, а то и единственным признаком манифестации эндогенного гиперкортицизма! **Проиллюстрировать такую ситуацию поможет клиническое наблюдение пациентки с центральной формой гиперкортицизма — болезнью Иценко — Кушинга.**

Пациентка Б., 30 лет, находилась в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» с 04.11 по 17.11.2011 г. Поступила с жалобами на прибавку в весе на 30 кг за последние 10 лет (на фоне стабильного рациона питания), с преимущественным распределением подкожно-жировой клетчатки на животе, в области лица, а также на оволосение лица, верхних и нижних конечностей, повышение цифр артериального давления (АД) до 190 и 120 мм рт.ст., прогрессирующее снижение остроты зрения ежегодно, одышку, спазмообразный кашель, периодическую сухость во рту, частую бессонницу, общую слабость, тошноту, боли в левом подреберье, обильное потоотделение, жар во всем теле, головные боли, головокружение, раздражительность, частые депрессивные состояния.

Анамнез заболевания. С 18 лет стала отмечать прибавку массы тела по верхнему типу, что связывала с двумя черепно-мозговыми травмами (2000, 2003 гг.) и

сильным эмоциональным стрессом. Попытки самостоятельно снизить вес при помощи различных диет были неэффективными.

Кроме того, с указанного возраста беспокоили выраженные головные боли, по поводу чего **в декабре 2009 г.** по рекомендации невропатолога была проведена МРТ головного мозга. Данное исследование позволило выявить микроаденому гипофиза. Затем лишь **в марте 2010 г.** в условиях городского эндокринологического отделения по месту жительства был установлен диагноз: болезнь Иценко — Кушинга, по поводу чего была направлена в Киевский НИИ нейрохирургии, где 07.07.2010 г. выполнено эндокапсулярное удаление (аспирация) аденомы гипофиза трансфеноидальным путем.

В послеоперационном периоде больная отмечала некоторое улучшение состояния в виде незначительного уменьшения выраженности головной боли, некоторого уменьшения объема талии. Однако через год после нейрохирургической операции снова началось прогрессивное изменение внешности: прибавка массы тела, преимущественно за счет отложения жира в верхних отделах туловища, округлилось и покраснело лицо, уменьшился объем верхних и нижних конечностей; стало повышаться АД. И с подозрением на прогрессирование болезни Иценко — Кушинга **в октябре 2011 г.** больная была госпитализирована в городское эндокринологическое отделение по месту жительства, где был проведен ряд исследований:

- АКТГ — 53 пг/мл (норма 8,3–57,8 пг/мл);
- кортизол сыворотки крови — 700 нмоль/л (норма 138–403 нмоль/л);
- экскреция свободного кортизола — 102,9 мкг/в 24 ч (норма 28,5–213,7 мкг/в 24 ч);
- глюкозотолерантный тест — 6,5–5,2 ммоль/л;
- МРТ головного мозга: состояние после эндокапсулярного удаления аденомы гипофиза.

В связи с несоответствием клинических проявлений и лабораторных данных для уточнения диагноза пациентка была направлена в клинику ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины».

Анамнез жизни. Беременностей не было, menses — регулярные, эндокринной патологии в семье нет, алергический анамнез не отягощен.

Данные осмотра и физического исследования с анализом выявленных изменений. При объективном осмотре подкожно-жировая клетчатка развита избыточно по верхнему типу. Антропометрические показатели на момент госпитализации составляли: рост — 177 см, вес — 101 кг, ИМТ — 31 кг/м², ОТ/ОБ = 110 см/120 см = 0,92.

Кожа умеренно влажная, папулезные высыпания в подмышечных впадинах, мраморность кожи верхних и нижних конечностей.

АД — 160 и 100 мм рт.ст.

Данные лабораторного и инструментального исследования. Клинический анализ крови без особенностей, за исключением уровней гемоглобина — 160 г/л (нор-

ма 120–140 г/л) и эритроцитов — $5,0 \cdot 10^{12}$ г/л (норма $3,9-4,7 \cdot 10^{12}$ г/л).

Глюкоза крови в течение суток — 5,27–6,27–7,7–11,16 ммоль/л, при этом уровень гликированного гемоглобина составил 4,5 %.

Обращало на себя внимание повышение показателей трансаминаз сыворотки крови при нормальном уровне билирубина: билирубин общ. — 15,43 мкмоль/л (норма 8,55–20,5 мкмоль/л), АсАТ — 0,90 мкмоль/ч·мл (норма 0,1–0,45 мкмоль/ч·мл), АлАТ — 2,50 мкмоль/ч·мл.

С целью уточнения наличия гиперкортицизма пациентке была проведена малая дексаметазоновая проба: 17-ОКС (фон) — 20,5 мкмоль/сут (норма 3,61–20,38 мкмоль/сут) при суточном диурезе 1400 мл; 17-ОКС (после пробы) — 16,8 мкмоль/сут (норма 3,61–20,38 мкмоль/сут) при суточном диурезе 1500 мл; кортизол (фон) — 643,4 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л); кортизол (после пробы) — 667 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л). Проведение большой дексаметазоновой пробы, с нашей точки зрения, было нецелесообразно с учетом ранее установленного характера эндогенного гиперкортицизма, а именно его центральной формы — болезни Иценко — Кушинга.

Заключение КТ органов брюшной полости: данных по патологии органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза не выявлено.

Таким образом, выявленные изменения позволили утверждать отсутствие у пациентки ремиссии после эндокапсулярного удаления АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза.

С целью ингибирования стероидогенеза пациентке был рекомендован прием:

- **кетоканазола** по 200 мг 2 раза/сутки — длительно, под контролем уровня кортизола сыворотки крови 1 раз в 3 месяца,
- **бромкриптин** по 1 табл. 2 раза в день (с учетом характера гиперкортицизма, несмотря на нормальные показатели уровня пролактина) — длительно под контролем уровня АКТГ сыворотки крови 1 раз в 3 месяца.

На фоне данной терапии уже через 2 месяца больная отметила улучшение состояния (масса тела снизилась на 10 кг, нормализовались АД и показатели гликемии). В дальнейшем было рекомендовано наблюдение в динамике: контрольный осмотр еще через 3 мес.

Выводы

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует мягкое течение АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, единственным клиническим проявлением которой длительное время было специфическое диспластическое ожирение, прогрессирующее в течение 10 лет. Причем только случайная находка аденомы гипофиза при МРТ головного мозга явилась причиной проведения дальнейших лабораторных тестов, позволивших в конечном итоге диагностировать болезнь Иценко — Кушинга.

В заключение нам хотелось бы еще раз подчеркнуть важность внесения гиперкортицизма в диагностический поиск при всех неясных случаях ожирения.

Список литературы

1. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия [Текст] / М.К. Генри, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен: Пер. с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: РидЭлсивер, 2010. — 207 с.
2. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline* [Text] / L.K. Nieman, B.M. Biller, J.W. Findling [et al.] // *J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism*. — 2008. — Vol. 93(5). — P. 1526-1540.
3. *Bodelier A.G. Symptomatic epidural lipomatosis in ectopic Cushing's syndrome* [Text] / A.G. Bodelier, W. Groeneveld, A.N. van der Linden, H.R. Haak // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151(6). — P. 765-769.
4. Особенности жирового обмена при болезни Иценко — Кушинга [Текст] / Л.К. Дзеранова, В.М. Парамонов, Л.Я. Рожинская [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — № 1. — С. 58-62.
5. *Glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue* [Text] / M. Bronnegard, P. Arner, L. Hellstrom [et al.] // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 127. — P. 1689-1696.
6. Гарднер Д. Базисная клиническая эндокринология. Книга 2 [Текст] / Д. Гарднер, Д. Шобек: Пер. с англ. — М.: Бином, 2011. — С. 468.
7. *Goodman H.M. Basic Medical Endocrinology*. — 3rd [Text] / H.M. Goodman // Elsevier. — 2003. — P. 135-136.
8. *Castonguay T.W. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding* [Text] / T.W. Castonguay // *Brain Research Bulletin*. — 199. — Vol. 27. — P. 423-428.
9. *Promoting effects of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium* [Text] / H. Hauner, G. Entenmann, M. Wabitsch [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 84. — P. 1663-1670.
10. *Differentiation of adipocyte precursors in a serum-free medium is influenced by glucocorticoids and endogenously produced insulin-like growth factor-I* [Text] / J. Nougues, Y. Reyne, B. Barenton [et al.] // *J. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1993. — Vol. 17(3). — P. 159-167.
11. *Occult Cushing's syndrome in type-2 diabete* [Text] / B. Catargi, V. Rigalleau, A. Poussin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5808-5813.
12. *Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis* [Text] / I. Chiodini, M.L. Mascia, S. Muscarella [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 541-548.
13. *Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients* [Text] / I. Chiodini, M. Tortolano, A. Scillitani [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 153. — P. 837-844.
14. Черенько С.М. Скрытый и субклинический варианты синдрома Кушинга: распространенность, диагностика, лечебная тактика [Текст] / С.М. Черенько // *Здоров'я України*. — 2013. — № 1. — С. 54-56.

Получено 02.03.14 □