

## КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 1.— С. 47—56.

# Циклическое течение болезни Иценко—Кушинга в детском возрасте: собственное наблюдение и обзор литературы



А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>,  
Е. А. Беляева<sup>2</sup>, В. А. Журавлев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

В связи с редкой встречаемостью болезни Иценко—Кушинга в детском возрасте нами представлено собственное наблюдение циклического течения болезни у ребенка. Мальчик 9 лет обратился к врачу-эндокринологу с жалобами на избыточный набор массы тела в течение 3 лет. Ожирение прогрессировало на протяжении 2 лет, после чего ребенок похудел за 5 месяцев на 14 кг. У пациента исключен дефицит соматотропного гормона в связи с замедлением скорости роста и гипогонадизм из-за отсутствия роста гонад на фоне прогрессирующего пубархе. Учитывая ожирение в анамнезе, низкую скорость роста, ребенок неоднократно был обследован для исключения эндогенного гиперкортизолизма. Первоначально на фоне нарушения суточного ритма секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) результаты определения суточной экскреции кортизола с мочой и ночного подавляющего теста с дексаметазоном не подтверждали наличие гиперкортизолизма. Повторный эпизод прогрессирующего увеличения массы тела отмечен в 13,5 года. Результаты определения суточной экскреции кортизола свидетельствовали в пользу гиперкортизолизма. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга структурной патологии гипофиза не выявлено. В результате одномоментного двустороннего селективного забора крови из кавернозных, нижних каменистых и сигмовидных синусов зарегистрирован значительный положительный градиент АКТГ в левом кавернозном синусе по сравнению с уровнем АКТГ в периферической крови. Это позволило диагностировать болезнь Иценко—Кушинга. В ходе оперативного вмешательства с эндоскопическим трансанзальным доступом удалена макроскопически измененная ткань гипофиза. При морфологическом исследовании удаленного участка ткани аденома гипофиза не подтверждена. Приведен краткий обзор литературы по циклическому течению болезни Иценко—Кушинга у детей и основным причинам отсутствия аденом при гистологических исследованиях при оперативном лечении болезни Иценко—Кушинга.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко—Кушинга, циклическое течение, дети, ожирение, скорость роста.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — это нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников [30].

На сегодняшний день БИК рассматривают как ведущую причину АКТГ-зависимого гиперкортизолизма в педиатрической практике. Заболеваемость

БИК составляет 2—5 случаев на 1 млн населения в год, из них 10% приходится на детский возраст [33].

Главными клиническими проявлениями БИК у детей являются задержка роста и прогрессирующее увеличение массы тела. Основные симптомы заболевания и данные о частоте их встречаемости в детской популяции представлены в табл. 1. Несмотря на то что у большинства пациентов

Стаття надійшла до редакції 30 січня 2020 р.

Таблица 1  
Основные клинические проявления болезни  
Иценко—Кушинга у детей [28, 30]

Симптом	Встречаемость, %
Ожирение	92–98
Снижение скорости роста	86
Изменение черт лица (лунообразное лицо)	100
Общая и мышечная слабость	76
Вирилизация, гирсутизм у девочек	59
Эмоциональная лабильность, депрессия	59
Головная боль	51
Стрии	36–49 (чаще у подростков)
Артериальная гипертензия	49
Плетора	46
Акне	44–46
Низкорослость (рост < -2 SDS)	37–43
Формирование жировых подушек в области VII шейного позвонка	28

Примечание: SDS (standard deviation score) — коэффициент стандартного отклонения.

ожирение сопровождается характерными изменениями внешности, родители и педиатры часто не связывают эти симптомы с эндогенным гиперкортизолизмом. От возникновения первых признаков болезни до постановки диагноза в среднем проходит  $(2,5 \pm 1,7)$  года [26].

Алгоритм лабораторно-инструментальной диагностики эндогенного гиперкортизолизма и уточнение причин его возникновения отличается в разных клинических центрах. Представленный на рис. 1 алгоритм основан на чувствительности и специфичности методов исследования [17, 19, 26, 31].

В связи с редкостью циклического течения БИК в детском возрасте приводим описание клинического случая. На протяжении развития БИК с присоединением новой клинической симптоматики у пациента проводили дифференциальную диагностику эндогенного гиперкортизолизма с рядом эндокринопатий, поэтому выделены тематические подразделы.

### Алиментарное ожирение

*Мальчик А.* (16.01.2006) впервые обратился к врачу эндокринологу в апреле 2015 года в возрасте 9 лет 3 мес с жалобами на избыточный набор массы тела в течение 3 лет. При осмотре кожа обычной окраски, чистая. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. По органам и системам — без особенностей. Артери-

альное давление (АД) — 100/60 мм рт.ст. Рост — 132 см ( $-0,23$  SDS) при генетическом росте 179 см ( $+0,34$  SDS), масса тела — 37 кг, индекс массы тел (ИМТ) —  $21,2$  кг/м<sup>2</sup> ( $+2,21$  SDS). Физическое развитие — среднее, дисгармоничное по весу. Формула полового развития по Таннеру — Ax1P2 testis 2/2.

По результатам гормонального обследования выявлен эутиреоз и нормальный показатель кортизола — 226,4 нмоль/л (норма — 170–720 нмоль/л). В биохимическом анализе крови установлено повышение концентрации холестерина (5,5 ммоль/л, норма — 3,08–5,23 ммоль/л), содержание глюкозы, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы было в норме.

Установлен диагноз: алиментарное ожирение, осложненное течение (гиперхолестеринемия). Раннее пубархе.

Рекомендована диета с ограничением быстроусвояемых углеводов и насыщенных жиров, увеличение физической активности.

### Метаболический синдром

При повторном обращении к эндокринологу в возрасте 11 лет (февраль 2017 г.) жалобы на слабость, головные боли, боли в нижних конечностях, прогрессирующее увеличение массы тела. При осмотре выявлен черный акантоз в подмышечных впадинах и на задней поверхности шеи. Артериальное давление — 110/70 мм рт.ст. Рост — 140 см ( $-0,53$  SDS), масса тела 53,9 кг, ИМТ —  $27,5$  кг/м<sup>2</sup> ( $+3,09$  SDS). Отмечено отставание фактического роста от генетического. Формула полового созревания по Таннеру — Ax1P2 testis 2/2.

В биохимическом анализе крови зарегистрирована гиперурикемия (мочевая кислота — 361,9 мкмоль/л (норма — 119–327 мкмоль/л)), гиперхолестеринемия (5,79 ммоль/л), остальные показатели — в пределах референтных значений. По результатам перорального глюкозотолерантного теста — гликемическая кривая без патологии: глюкоза в крови натощак — 3,6 ммоль/л, через 2 ч — 5,4 ммоль/л. Показатели лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и тестостерона соответствовали препубертатным значениям. Отмечено повышение уровня С-пептида (1371 пмоль/л, норма — 110–1100 пмоль/л), иммунореактивного инсулина (23,3 мкЕД/мл, норма — 2,5–22 мкЕД/мл) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (3,95, норма < 2,7).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, гепатоспленомегалия.

Учитывая прогрессирующий характер ожирения и замедление скорости роста, раннее пубархе в анамнезе на фоне препубертатного размера гонад, ребенок был госпитализирован в Республиканский детский эндокринологический центр для исключения эндогенного гиперкортизолизма.

При лабораторному обстеженні установлені нормальні утренні (забір крові в 8:00) показателі АКТГ (52,1 пг/мл, норма — 7,2–63,3 пг/мл) і кортизола (403,4 нмоль/л, норма — 240–720 нмоль/л). Отмечена підвищена для препубертатної стадії полового розвитку концентрація дегідроепіандростерона (143,5 мг/дл, норма <110 мг/дл). Виявлення нормального рівня 17-гідроксипрогестерона (0,97 нг/мл, норма — 0,07 нг/мл) дозволило виключити вроджену дисфункцію кори надпочечників.

Результат ночного подавляючого теста з 1 мг дексаметазона сумнівний, так як утренній рівень кортизола склав 137,0 нмоль/л. В нинішнє час це дослідження має неоднозначну інтерпретацію. Первоначально було встановлено порогове значення кортизола 140 нмоль/л. Але при цьому показателі частота ложноотрицательних результатів склала 15%. Тому з метою збільшення чутливості методу експерти прийняли рішення знизити критерії нормального відповіді рівня кортизола на

супресію дексаметазоном до 50 нмоль/л. Однак специфічність методики зменшилася з 95% (при рівні 140 нмоль/л) до 80% (при рівні 50 нмоль/л) [23]. Не зареєстровано підвищення суточної екскреції кортизола з мочою (176,63 нмоль/сут, норма — 11,8–485,6 нмоль/сут).

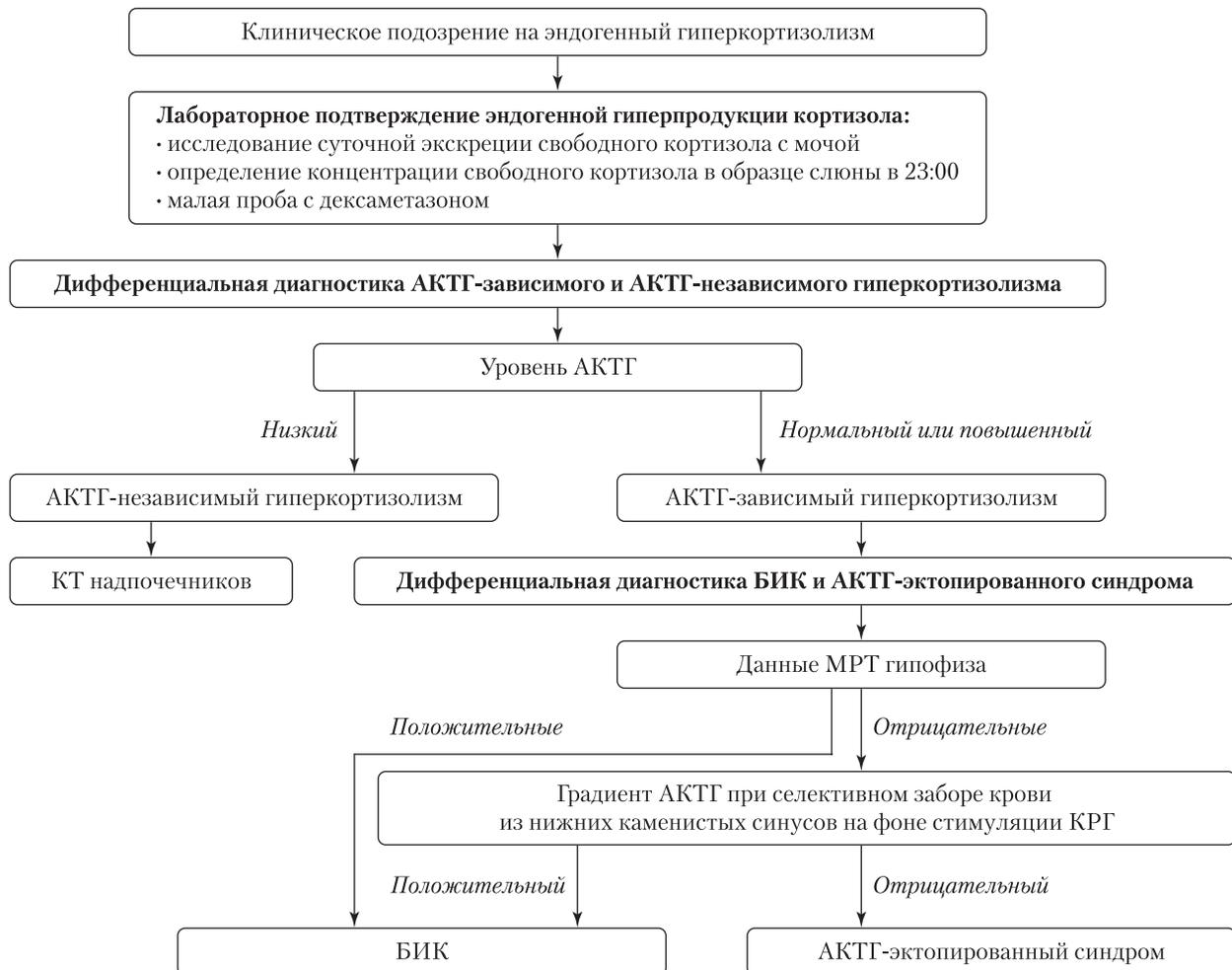
Ребенок оглянутий неврологом: вегетативна дисфункція з наявністю частих цефалгій по типу головних болей напруження.

При інструментальному дообстеженні встановлено перевищення на 1 рік вікового віку над паспортним. Ультразвукове дослідження надпочечників: без ехоструктурної патології.

По даним суточного моніторингу АД артеріальна гіпертензія не зареєстрована.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку без контрастного посилення: патологічних змін головного мозку не виявлено.

Ребенок був виписаний на амбулаторний етап з клінічним діагнозом «Метаболічний синдром: ожиріння (ІМТ — 27,5 кг/м<sup>2</sup>), ускладнена форма (гіперхолестеринемія, гіперурике-



БИК — болезнь Иценко—Кушинга; АКТГ — аденокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортизолизма [17, 19, 26, 31]

мия, жировой гепатоз, инсулинорезистентность). Вегетативная дисфункция смешанного типа. Раннее пубархе в анамнезе».

Даны рекомендации по двигательному режиму (не менее 60 мин физической активности в день), диете (ограничение легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров). Назначен метформин в начальной дозе 500 мг один раз в сутки с постепенным увеличением суточной дозы до 1700 мг в два приема.

На фоне модификации образа жизни и питания, медикаментозного лечения за 5 мес мальчик похудел на 14 кг (ИМТ – 21,2 кг/м<sup>2</sup> (+1,79 SDS)), отмечена нормализация уровня иммунореактивного инсулина – 13,3 мкЕД/мл (2,2–22,2 мкЕД/мл), что стало поводом для отмены приема метформина.

### Дефицит гормона роста? Гипогонадизм?

При осмотре в феврале 2018 г. (12 лет) выявлено прогрессирующее замедление роста (143 см (–0,83 SDS), годовая скорость роста – 3 см) на фоне нормализации массы тела (39 кг, ИМТ – 19,07 кг/м<sup>2</sup> (+0,89 SDS)). Кожные покровы нормальной окраски, черный акантоз не отмечен. Формула полового созревания по Таннеру – АхЗРЗ testis 3/3. Соматограмма мальчика приведена на рис. 2.

Ребенок госпитализирован для обследования в связи с низкой скоростью роста в Республиканский детский эндокринологический центр.

В гормональном анализе выявлено повышение уровня АКТГ (80,65 пг/мл, норма – 7,2–63,3 пг/мл) при нормальной концентрации кортизола (582,8 нмоль/л), увеличение в динамике уровня дегидроэпиандростерона (248,4 мг/дл). Несмотря на низкие темпы роста, уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) был в норме (489,4 мкг/л, норма – 76–499 мкг/л).

По результатам рентгенографии левой кисти отмечено опережение на 1,5 года костного возраста (13,5 лет).

Принимая во внимание прогрессирование адrenaрхе на фоне отсутствия увеличения размеров яичек, ребенок был обследован для исключения гипогонадизма. Эхоскопически объем яичек – по 2,4 см<sup>3</sup> (препубертатный размер), без экоструктурной патологии. При проведении пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона пиковые стимуляционные значения ЛГ (1,1 мМЕ/мл) и ФСГ (6,0 мМЕ/мл) соответствовали препубертатному уровню.

По результатам трехдневного теста с хорионическим гонадотропином установлена нормальная секреция тестостерона в ответ на стимуляцию (до пробы – 1,9 нг/мл, после пробы – 4,4 нг/мл). Полученные данные совпадают с предложенными А. N. Tanaka (2001) и А. Kauschansky (2002) отсекающими значениями тестостерона (более 2 нг/мл) после пробы с хорионическим гонадотропином для исключения первичного гипогонадизма [18, 35].

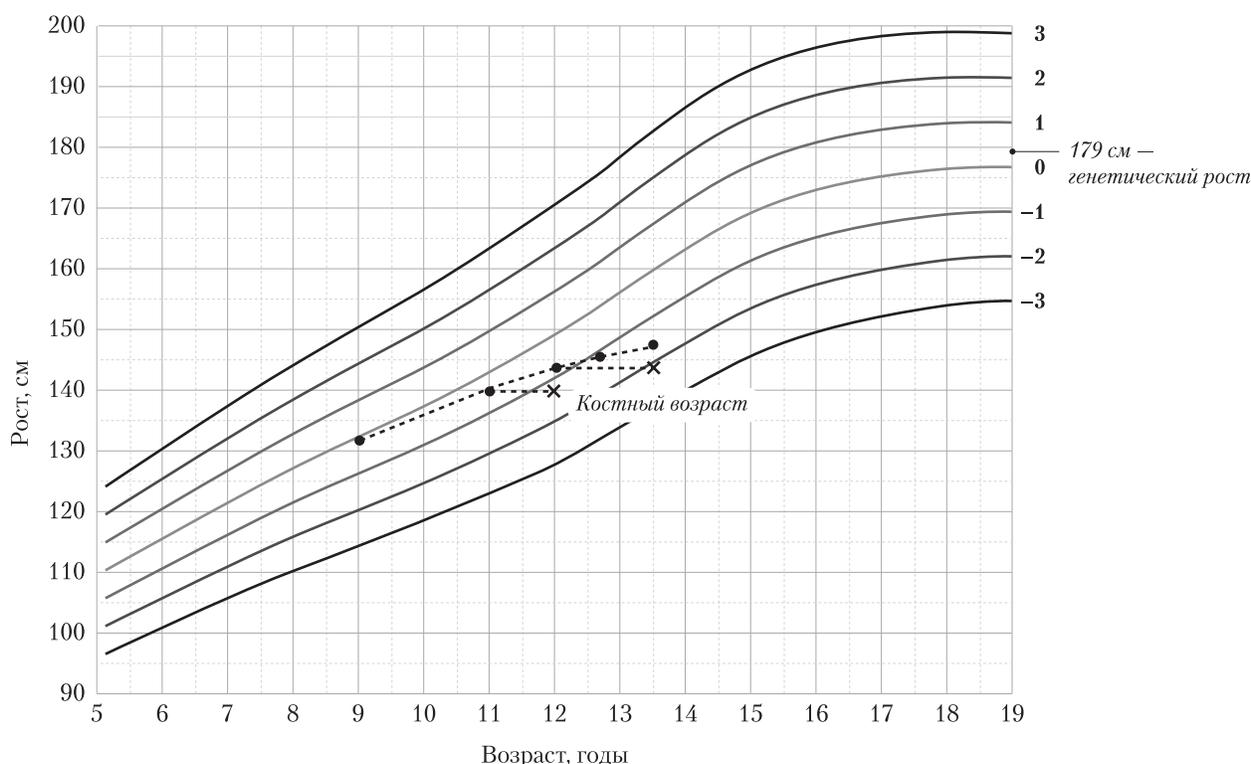


Рис. 2. Динамика показателей роста мальчика А

Результаты стимуляционных проб для оценки выработки соматотропного гормона показали нормальный пик гормона роста (максимальный уровень в тесте с инсулином составил 45,4 мМЕ/л, с клофелином — 180,4 мМЕ/л (норма >20 мМЕ/л).

Ребенок был выписан на амбулаторный этап с диагнозом «Низкорослость неуточненного генеза. Вегетативная дисфункция смешанного генеза с наличием частых цефалгий по типу головных болей напряжения».

### Эндогенный гиперкортизолизм?

В сентябре 2018 г. рост ребенка (12 лет 8 мес) составил 145 см (-1,12 SDS), масса тела — 38 кг, ИМТ — 18,58 кг/м<sup>2</sup> (+0,68 SDS). При осмотре кожные покровы чистые, органы и системы — без особенностей. Физическое развитие — низкое, гармоничное. Формула полового развития по Таннеру — Ma1Ax4P4, гонады — по 4 мл.

В связи с сохраняющейся низкой скоростью роста (2 см за 7 мес) и ускоренными темпами пубархе ребенок был обследован для исключения эндогенного гиперкортизолизма. При исследовании суточного ритма кортизола и АКТГ установлено нарушение циркадной секреции гормонов (отсутствие снижения концентрации в вечерние часы). Так, показатели кортизола составили в 8:00 — 273,6 нмоль/л, в 12:00 — 361,0 нмоль/л, в 18:00 — 278,8 нмоль/л, АКТГ в 8:00 — 53,96 пг/мл, в 12:00 — 59,26 пг/мл, в 18:00 — 53,02 пг/мл. В норме уровень кортизола в утренние часы выше, чем вечером, на  $\geq 50\%$ . Результаты однократного определения суточной экскреции кортизола с мочой не подтвердили наличия гиперкортизолизма (333,27 нмоль/сут, норма — 11,8 — 485,6 нмоль/сут).

По данным компьютерной томографии надпочечников и брюшной полости, рентгенограммы грудной клетки структурной патологии не выявлено.

### Болезнь Иценко — Кушинга?

При осмотре эндокринологом в июне 2019 г. (13 лет 5 мес) у ребенка сохранялись жалобы на головные боли, снижение переносимости физических нагрузок. Отмечено изменение черт лица (легкая лунообразность). Перераспределение под-

кожно-жировой клетчатки на туловище и конечностях не выявлено. АД — 115/65 мм рт. ст. Рост — 146 см (-1,74 SDS), масса тела — 42 кг, ИМТ — 19,7 кг/м<sup>2</sup> (+1,05 SDS). Физическое развитие низкое, дисгармоничное по массе тела. Стадия полового развития по Таннеру — 3 (Ma1Ax4P4), гонады — по 10 мл.

При гормональном обследовании зарегистрированы нормальные уровни тиреоидных гормонов, ИФР-1 — 430,1 мкг/л, пролактина — 9,4 нг/мл (норма — <16 нг/мл), ЛГ — 1,5 мМЕ/мл, ФСГ — 1,4 мМЕ/мл, увеличение в динамике концентрации тестостерона — 3,2 нг/мл.

Учитывая сниженные темпы роста на фоне возобновления набора массы тела, ребенок повторно обследован для исключения эндогенного гиперкортизолизма. На фоне проведения ночного теста с 1 мг дексаметазона выявлено отсутствие адекватного подавления секреции кортизола (исходный уровень — 494,3 нмоль/л, после пробы — 360,2 нмоль/л). Гиперсекреция кортизола подтверждена по результатам исследования суточной экскреции гормона с мочой (1106,4 нмоль/сут, норма — 11,8—485,6 нмоль/сут).

Показатель АКТГ в 8:00 составил 15,7 пг/мл. Определение концентрации кортикотропина играет ключевую роль в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортизолизма. При выявлении утреннего уровня гормона < 10 пг/мл (с большей точностью < 5 пг/мл) на фоне гиперкортизолизма диагностируют АКТГ-независимый гиперкортизолизм. Отсутствие подавления выработки АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (нормальные или повышенные показатели этого гормона) свидетельствует в пользу АКТГ-зависимого гиперкортизолизма [17, 34]. Таким образом, регистрация у пациента уровня кортикотропина > 10 пг/мл на фоне повышенной продукции кортизола позволила диагностировать АКТГ-зависимый гиперкортизолизм.

По результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением объемное образование гипоталамо-гипофизарной области не выявлено. Согласно данным литературы, большинство кор-

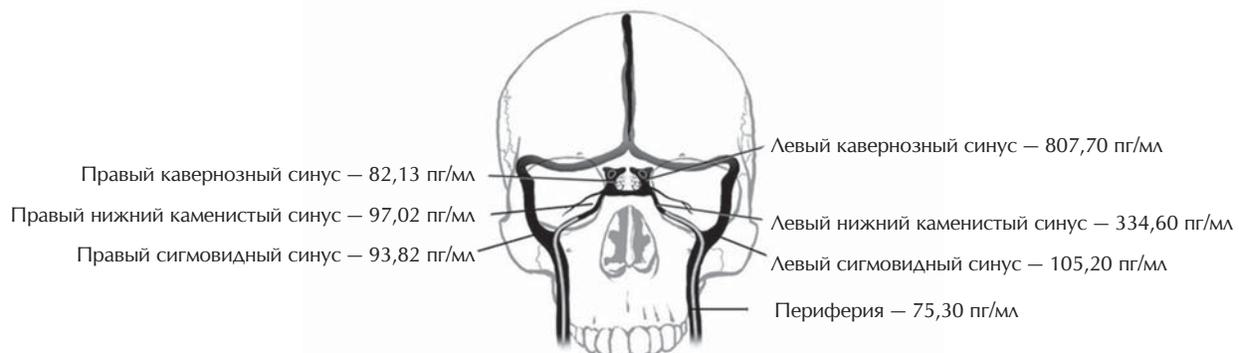


Рис. 3. Концентрация аденокортикотропного гормона в крови из венозных синусов пациента А

тикотропином у дітей представлені мікроаденомами діаметром до 5 мм [27, 32]. Кортикотропні аденоми зазвичай мають гіпоэзогенний сигнал на фоні інтактної ткани гіпофіза і погано накапливають контраст [5]. Частота виявлення кортикотропином у дітей з допомогою МРТ з контрастуванням становить 55–63 % [6, 31].

Якщо результат МРТ головного мозку і гіпофіза не дозволяє верифікувати діагноз БИК, то рекомендовано проведення одномоментного двустороннього селективного забору крові з нижніх каменистих синусів. Це дослідження є методом вибору при диференціальній діагностиці гіпофізарної і ектопічної продукції АКТГ. Згідно критеріям, запропонованим Е. Oldfield і соавт. (1991), в користь БИК свідчить величина співвідношення концентрації АКТГ в крові з нижнього каменистого синуса до його рівня в периферическій крові більше 2,0 (положительний градієнт АКТГ). При меншому значенні слід запідозрити наявність ектопічного джерела АКТГ [25]. Цей метод має високу чутливість (88–100 %) і специфічність (67–100 %) [39]. Оскільки кров з кожної половини гіпофіза відтекає в венозні синуси на тій же стороні, вважалося, що виявлення одностороннього підвищення секреції АКТГ дозволить уточнити локалізацію новоутворення. Е. Oldfield встановив, що співвідношення рівнів АКТГ в крові з правого і лівого синусів  $\geq 1,4$  є предиктором локалізації аденоми в гіпофізі на стороні більш високої концентрації. Але на практиці діагностична точність цього методу виявилася нижче очікуваної і становила 50–70 % [39]. Використання даної методики у пацієнтів дитячого віку також не показало надійних результатів щодо виявлення сторони ураження гіпофіза [10].

Як альтернативу катетеризації нижніх венозних синусів було запропоновано забор крові з кавернозних синусів. Більш близьке до гіпофізу розташування кавернозних синусів і вища концентрація в них АКТГ підвищують ймовірність правильного визначення локалізації аденоми. Діагностична точність цього методу становить від 82 до 91 % [8, 16].

Для проведення топическої діагностики джерела гіперпродукції АКТГ і верифікації БИК дитина була госпіталізована в ГУ «Республіканський науково-практичний центр неврології і нейрохірургії». Проведено одномоментний двусторонній селективний забор крові з кавернозних, нижніх каменистих і сигмовидних синусів з обох сторін. Виявлено значущий положительний градієнт АКТГ в лівому кавернозному синусі порівняно з значеннями в периферическій крові і венозній крові з правих синусів (рис. 3). Таким чином, результати дослідження свідчили про гіпофізарне походження

гіперсекреції кортикотропіна (градієнт «центр/периферія»  $> 10/1$ ).

Встановлено попередній клінічний діагноз: АКТГ-секретуюча мікроаденома гіпофіза. БИК». Проведено хірургічне лікування з ендоскопічним трансназальним доступом. Видалено макроскопічно змінена тканина гіпофіза.

При морфологічному дослідженні видаленого фрагмента виявлено, що клітини адено- і нейрогіпофіза зберігають нормальну гистологічну структуру. Встановлено низький індекс проліферації (Ki-67). Цей показник, базований на оцінці більше 500 клітин в областях найбільш високого ядерного мічення, разом з митотическим індексом використовують для оцінки ступеня злоякісності пухлин [14].

При імуногістохімічному дослідженні в клітках аденогіпофіза виявлено маркери нейроендокринних клітин: хромогранін 3+, синаптофізін 3+. Синаптофізін є мембранним глікопротеїном везикул пресинаптичних нейронів. L. Stefanescu і соавт. (1988) визначили наявність синаптофізіну в цитоплазмі нормальних кліток аденогіпофіза: сомато-, лакто-, тиро- і гонадотрофах і в меншій ступені – в кортикотрофах. Авторами зроблено висновок про нецелесообразність використання синаптофізіну як маркера аденоми гіпофіза [29]. R. V. Lloyd і соавт. (1985) досліджували вміст хромограніну в здоровій тканині гіпофіза і аденомах. Хромогранін виявлено в цитоплазмі нормальних тиро- і гонадотрофних кліток гіпофіза. Не виявлено експресії хромограніну в аденомах, продуцуючих АКТГ, соматотропін і пролактин [37]. По висновку імуногістохімічного дослідження наявність аденоми гіпофіза не виявлено.

### Післяопераційний період

На другий день після операції концентрація кортизолу в крові становила 52 нмоль/л. У пацієнтів з БИК високі рівні кортизолу за принципом отрицательної зворотної зв'язки інгібують виробку кортиколиберіну гіпоталамусом і АКТГ- нормальними кортикотрофами гіпофіза. Після видалення кортикотропіноми зберігається придушення секреції АКТГ і розвивається транзиторний гіпокортизолізм. Ступінь і тривалість недостаточності надпочечників мають важливе значення як критерії ремісії і прогностичний фактор рецидива БИК [15]. Утренній рівень кортизолу крові менше 50 нмоль/л в першу тиждень після операції свідчить про стійку ремісію і низькому ризику рецидива (не більше 10 % за 10 років). Концентрація кортизолу від 50 до 138 нмоль/л також вказує на ремісію захворювання. Пацієнти з рівнем більше 138 нмоль/л потребують в подальшому догляді і спостереженні, так як вони мають більш високий ризик рецидива БИК [22].

В первую неделю после операции у мальчика развился несахарный диабет и вторичный гипотиреоз. Ребенку назначена заместительная терапия гидрокортизоном в стартовой суточной дозе 20 мг (15,4 мг/м<sup>2</sup>), левотироксином в дозе 12,5 мкг/сут и десмопрессином в дозе 0,05 мг 2 раза в сутки.

### Обсуждение

В течении БИК у пациента можно выделить ряд особенностей.

1. Основными симптомами, которые позволили заподозрить эндогенный гиперкортизолизм, были низкие темпы роста и ускоренное адrenaрхе на фоне отсутствия увеличения размеров гонад. Согласно данным литературы, задержка роста — один из наиболее значимых и ранних признаков гиперпродукции кортизола в детском возрасте. Она может предшествовать появлению других симптомов заболевания [11].

Глюкокортикоиды подавляют рост посредством следующих механизмов:

- Увеличение секреции соматостатина гипоталамусом и снижения продукции гормона роста.
- Уменьшение экспрессии рецепторов к соматотропину и выработку ИФР-1 [20].
- Прямое действие на эпифизарные зоны роста (ингибирование пролиферации хондроцитов, синтез коллагена и сульфатирование гликозаминогликанов хрящевой ткани) [28].

Известно, что гиперкортизолизм значительно влияет на процессы полового развития. Для детей препубертатного возраста с эндогенным гиперкортизолизмом характерно изолированное преждевременное адrenaрхе, связанное с действием надпочечниковых андрогенов [28]. У пациентов подросткового возраста часто отмечается задержка полового развития [13]. Установлено, что нейроны гипоталамуса, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг гормон, имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Повышенный уровень кортизола блокирует секрецию люлиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом [1]. С. Dupuis и соавт. (2007) выявили низкие концентрации ЛГ и ФСГ у подростков с БИК [13]. Этим можно объяснить отсутствие увеличения уровня ЛГ и ФСГ у нашего пациента на фоне пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона.

2. Наличие ожирения при выявлении заболевания с последующим снижением ИМТ до нормального значения и повторным набором массы тела. Парадоксальное похудение при эндогенном гиперкортизолизме отмечается в следующих ситуациях:

- злокачественные новообразования;
- адrenaкортикальный рак;
- эктопические АКТГ-секретирующие опухоли (например, мелкоклеточный рак легкого);
- декомпенсированный сахарный диабет;

- оппортунистические инфекции (туберкулез, системные грибковые инфекции);
- сопутствующий тиреотоксикоз;
- тяжелая депрессия [36].

У нашего пациента не выявлено ни одно из перечисленных состояний. Изменения массы тела, отрицательные результаты при неоднократных исследованиях на гиперкортизолизм позволяют предположить циклическое течение БИК. По данным литературы, циклическое течение БИК встречается у 15 % взрослых пациентов [38]. Критерием цикличности заболевания изначально было выявление 3 пиков гиперкортизолизма и 2 «ремиссий» [7]. К. Alexandraki (2009) предложил модифицировать критерии до наличия как минимум одного цикла: пик — ремиссия — пик [3]. Автором отмечено, что длительность цикла заболевания у таких пациентов варьирует от 0,2 до 26 лет со средней периодичностью около 4 лет.

Патогенез цикличности БИК недостаточно изучен. Предложено несколько гипотез, в частности эпизодические кровоизлияния в аденоме, синхронный рост и гибель опухолевых клеток, непостоянный характер обратной связи в гипофизарно-надпочечниковой оси. Гипоталамическая теория предполагает цикличность гиперкортизолизма благодаря периодическим изменениям выработки нейротрансмиттеров, участвующих в стимуляции секреции АКТГ. К ним относятся кортикотропин-рилизинг гормон, норадреналин, дофамин, ацетилхолин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота и серотонин [21]. Предполагают, что секреция АКТГ может также регулироваться паракринными и аутокринными механизмами с большими интервалами между пиками активности [4].

В литературе имеются единичные описания циклического течения БИК у детей. А. Wędrychowicz (2019) сообщил о девочке в возрасте 7,6 года, которая обратилась к эндокринологу по поводу низкого роста. В анамнезе обращало внимание наличие ожирения с последующим похудением ребенка за полгода на 6 кг. Эти данные вместе с выявленным изолированным преждевременным пубархе позволили заподозрить эндогенный гиперкортизолизм. Однако по результатам стандартных исследований для диагностики заболевания (определение суточной экскреции кортизола с мочой, профилей кортизола и АКТГ, МРТ головного мозга) отклонений от нормы не обнаружено. Через 6 мес у девочки отмечено интенсивное увеличение массы тела, появление черного акантоза и усиление гирсутизма. При повторном обследовании диагностирован АКТГ-зависимый гиперкортизолизм, на МР-томограммах обнаружена аденома гипофиза [38]. Е. Noctor и соавт. (2015) описали случай БИК у мальчика 13 лет с периодичностью пиков гиперкортизолемии через несколько дней на фоне гиперплазии кортикотрофных клеток гипофиза [24].

Циклическое течение БИК может затруднять своевременную диагностику заболевания, особенно в неактивный период. Волнообразность гиперкортизолемии также делает неоднозначными критерии эффективности оперативного лечения в связи с невозможностью судить, является ли ремиссия результатом радикального удаления источника гиперпродукции АКТГ или очередным периодом «затишья» болезни [3, 24, 38].

3. Отсутствие аденомы при гистологическом исследовании удаленного участка гипофиза.

По данным S. B. Carr и соавт. (2017), которые проанализировали 161 случай оперативного лечения БИК, аденома гипофиза при гистологическом исследовании не была обнаружена у 22 (13,6%) пациентов [9]. Из этих случаев в трех была диагностирована гиперплазия кортикотрофных клеток, в шести — выявлены мелкие аденомы при повторных просмотрах. Срезы были пересмотрены у девяти пациентов, в восьми случаях выявлены клетки Крукса. Последние представляют собой гиалинизированные базофильные клетки с накоплением цитокератинов в околоядерной области. Чаще всего они встречаются в прилежащей к кортикотропному нормальной ткани аденогипофиза, но могут быть выявлены в аденомах Крукса, имеющих агрессивное течение и инвазивный рост. Аденомы Крукса очень редко встречаются. На их долю приходится менее 1% аденом гипофиза. Чаще всего встречаются у женщин среднего возраста [9]. В литературе нет описания этой опухоли как причины гиперкортизолизма у детей.

Имеются немногочисленные публикации случаев из педиатрической практики, когда при отсутствии аденомы по данным гистологического исследования диагностировали гиперплазию кортикотрофных клеток. Во всех описанных случаях гипофизарное происхождение гиперсекреции АКТГ было подтверждено селективным забором крови из венозных синусов. При МРТ головного мозга не обнаружено структурной патологии. Во время операционного вмешательства выявлена макроскопически «измененная ткань» гипофиза [12, 24]. Верификацию гиперплазии кортикотрофов проводили с помощью специальных методов иммунного окрашивания на ретикулин и АКТГ.

Гиперплазией называют пролиферацию клеток, вызванную определенным стимулом, которая прекращается при исчезновении этого триггера. Гиперплазия клеток гипофиза может быть физиологической (например, пролиферация лактотрофных клеток во время беременности) и патологиче-

ской: при избытке рилизинг-гормонов (например, гипоталамические ганглиоцитомы) или недостаточности органов-мишеней (например, первичный гипотиреоз). Клинически гиперплазия может быть неотличима от аденомы. При гистологическом исследовании дифференцировать гиперплазию от аденомы помогает окрашивание на ретикулин. Нормальная ткань аденогипофиза состоит из мелких ацинусов, окруженных ретикулиновой сеткой. При гиперплазии ацинарная структура и ретикулиновая сеть сохраняются, но ацинусы большего размера. Аденомы характеризуются полным нарушением волокон ретикулина. Для определения вида гиперплазированных клеток необходимо провести иммуногистохимическое исследование для выявления иммуноположительного окрашивания на определенные гормоны [2]. При АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза отмечают фокальное изолированное окрашивание АКТГ и подавление экспрессии кортикотропина в неаденоматозной ткани гипофиза. При гиперплазии кортикотрофных клеток характерно равномерное окрашивание АКТГ по всему срезу, с вкраплениями клеток, положительных на тиреотропный гормон, ЛГ, ФСГ и пролактин [24].

## Выводы

Наиболее постоянными клиническими проявлениями болезни Иценко — Кушинга у детей являются замедление роста в сочетании с увеличением массы тела. Если дети обращаются к эндокринологу с жалобами на низкий рост на фоне нормальной массы тела, то важно выяснить предыдущую динамику веса. При наличии ожирения в анамнезе и спонтанном снижении массы тела следует обследовать пациента для исключения эндогенного гиперкортизолизма. Получение отрицательных результатов не исключает заболевания, поскольку возможно циклическое течение болезни Иценко — Кушинга и время обследования может прийти на период ремиссии. Критерием цикличности болезни Иценко — Кушинга является регистрация как минимум одного цикла «пик — ремиссия — пик». Длительность цикла может варьировать от нескольких дней до нескольких лет. Циклический характер болезни Иценко — Кушинга затрудняет выявление заболевания в его неактивный период. Знание о таком варианте течения болезни Иценко — Кушинга позволяет сократить диагностический поиск и уменьшить отрицательные последствия гиперкортизолизма для здоровья ребенка.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание статьи — Н. В. Волкова, Е. А. Беляева, А. В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н. В. Волкова, Е. А. Беляева; редактирование статьи — А. В. Солнцева, В. А. Журавлев.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Ahima R. S., Harlan R. E. Glucocorticoid receptors in LHRH neurons // *Neuroendocrinol.*— 1992.— Vol. 56.— P. 845–850. doi: 10.1159/000126315
- Al Brahim N. Y. Y., Asa S. L. My approach to pathology of the pituitary gland // *J. Clin. Pathol.*— 2006.— Vol. 59(12).— P. 1245–1253. doi: 10.1136/jcp.2005.031187
- Alexandraki K. I., Kaltsas G. A., Isidori A. M. et al. The prevalence and characteristic features of cyclicality and variability in Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 160(6).— P. 1011–1018. doi: 10.1530/EJE-09-0046
- Arnaldi G., Mancini T., Kola B., Appolloni G. Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 88(12).— P. 5834–5840. doi: 10.1210/jc.2003-030514
- Auchus R. J. Adrenarche — physiology, biochemistry and human disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2004.— Vol. 60(3).— P. 288–296. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01858x
- Batista D. L., Oldfield E. H., Keil M. F., Stratakis C. A. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 94(8).— P. 2757–2765. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01858x
- Brown R. D., Van Loon G. R., Orth D. N., Liddle G. W. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1973.— Vol. 36(3).— P. 445–451. doi: 10.1210/jcem-36-3-445
- Burkhardt T., Flitsch J., van Leyen P. et al. Cavernous sinus sampling in patients with Cushing's disease // *Neurosurg. Focus.*— 2015.— Vol. 38(2).— E6. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14687
- Carr S. B., Kleinschmidt-DeMasters B. K., Kerr J. M. et al. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature // *J. Neurosurg.*— 2018.— Vol. 129(5).— P. 1260–1267. doi: 10.3171/2017.5.JNS162901
- Chen S., Chen K., Lu L. et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling and desmopressin stimulation test for paediatric Cushing's disease // *Endocrine.*— 2019.— Vol. 63.— P. 582–591. doi: 10.1007/s12020-018-1779-x
- Davies J. H., Storr H. L., Davies K. Final adult height and body mass index after cure of paediatric Cushing's disease // *Clin. Endocrinol.*— 2005.— Vol. 62(4).— P. 466–472. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02244.x
- Dineen R., McGurran K., Javadpour M. et al. Cushing's disease in a 7-year-boy due to corticotroph cell hyperplasia // *Endocrine Abstracts.*— 2015.— Vol. 37.— P. 1230. doi: 10.1530/endoabs.37.EP1230
- Dupuis C. C., Storr H. L., Perry L. A. et al. Abnormal puberty in paediatric Cushing's disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2007.— Vol. 66(6).— P. 838–843. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02822.x
- Durak M. G., Akin M. M., Canda M. S. Pathologic features, Ki-67 indices and Melan-A expression in adrenal neoplasms // *Ege Journal of Medicine.*— 2011.— Vol. 50(3).— P. 153–158.
- Estrada J., García-Uría J., Lamas C., Alfaro J. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86(12).— P. 5695–5699. doi: 10.1210/jcem.86.12.8069
- Flitsch J., Lüdecke D. K., Knappe U. J., Grzyska U. Cavernous sinus sampling in selected cases of Cushing's disease // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2002.— Vol. 110(7).— P. 329–335. doi: 10.1055/s-2002-34989
- Guaraldi F., Storr H. L., Ghizzoni L., Ghigo E. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change // *Horm. Res. Paediatr.*— 2014.— Vol. 81(3)— P. 145–155. doi: 10.1159/000357673
- Kauschansky A., Dickerman Z., Phillip M. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2002.— Vol. 56(5).— P. 603–607. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01520.x
- Magiakou M. A., Chrousos G. P. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies // *The Journal of Endocrinological Investigation.*— 2002.— Vol. 25(2).— P. 181–194. doi: 10.1007/bf03343985
- Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // *Nat. Rev. Endocrinol.*— 2013.— Vol. 9(5).— P. 265–276. doi: 10.1038/nrendo.2013.5.
- Meinardi J. R., Wolffenbuttel B. H. R., Dullaart R. P. F. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge // *Eur. J. Endocrinol.*— 2007.— Vol. 157(3).— P. 245–254. doi: 10.1530/EJE-07-0262
- Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W., Murad M. H. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2015.— Vol. 100(8).— P. 2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818
- Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W., Newell-Price J. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93(5).— P. 1526–1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125
- Noctor E., Gupta S., Brown T., Farrell M. Paediatric cyclical Cushing's disease due to corticotroph cell hyperplasia // *BMC Endocr. Disord.*— 2015.— Vol. 15.— P. 27. doi: 10.1186/s12902-015-0024-3
- Oldfield E. H., Doppman J. L., Nieman L. K., Chrousos G. P. Petrosal Sinus Sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.*— 1991.— Vol. 325.— P. 897–905. doi: 10.1056/NEJM199109263251301
- Savage M. O., Storr H. L. Paediatric Cushing's disease: Management Issues // *Indian J. Endocrinol. Metab.*— 2012.— Vol. 16(2).— P. 171–175. doi: 10.4103/2230-8210.104032
- Savage M. O., Chan L. F., Grossman A. B., Storr H. L. Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*— 2008.— Vol. 15(4).— P. 346–351. doi: 10.1097/MED.0b013e328305082f
- Sperling M. A. *Paediatric Endocrinology.*— 4th ed.— New York: Alan R. Lis, 2014.— 1080 p.
- Stefaneanu L., Ryan N., Kovacs K. Immunocytochemical localization of synaptophysin in human hypophyses and pituitary adenomas // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1988.— Vol. 112(8).— P. 801–804. doi: 10.1007/BF02739974
- Storr H. L., Savage M. O. Management of Endocrine Disease: Paediatric Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.*— 2015.— Vol. 173(1).— P. 35–45. doi: 10.1530/EJE-15-0013
- Storr H. L., Alexandraki K. I. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.*— 2011.— Vol. 164(5).— P. 667–674. doi: 10.1530/EJE-10-1120
- Storr H. L., Chan L. F., Grossman A. B., Savage M. O. Paediatric Cushing's Disease: Epidemiology, Investigation and Therapeutic Advances // *Trends Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 18.— P. 267–274. doi: 10.1016/j.tem.2007.03.005
- Stratakis C. A. Cushing syndrome in pediatrics // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*— 2012.— Vol. 41(4).— P. 793–803. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
- Sulentic P., Grossman A. Cushing's Syndrome.— *Endotext [Internet].*— Last Update: July 17, 2017.
- Tanaka N., Miyamoto J., Hasegawa Y. A response to human chorionic gonadotropin test in boys with normal gonadal function and with hypogonadism // *Clin. Pediatr. Endocrinol.*— 2001.— Vol. 10(2).— P. 147–150. doi: 10.1297/cpe.10.147
- Velayutham P. A young man with weight loss and depression // *Postgrad Med. J.*— 2004.— Vol. 80.— P. 245–246. doi: 10.1136/pgmj.2003.005900a
- Walts A. E., Said J. W., Shintaku I. P., Lloyd R. V. Chromogranin as a marker of neuroendocrine cells in cytologic material — an immunocytochemical study // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1985.— Vol. 84(3).— P. 273–277. doi: 10.1093/ajcp/84.3.273
- Wędrychowicz A., Hull B., Kalicka-Kasperczyk A. et al. Cyclic Cushing's disease in the prepubertal period — a case report and review of literature // *Front Endocrinol. (Lausanne).*— 2019.— Vol. 18.— P. 701. doi: 10.3389/fendo.2019.00701
- Zampetti B., Grossrubatscher E., Dalino C.P. et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling // *Endocr. Connect.*— 2016.— Vol. 5(4).— P. 12–25. doi: 10.1530/EC-16-0029

## Циклічний перебіг хвороби Іценка — Кушинга в дитячому віці: власне спостереження та огляд літератури

А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>, К. А. Беляєва<sup>2</sup>, В. А. Журавльов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

<sup>2</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

<sup>3</sup> Республіканський науково-практичний центр неврології та нейрохірургії, Мінськ, Республіка Білорусь

У зв'язку з рідкістю виявлення хвороби Іценка — Кушинга в дитячому віці представлено власне спостереження циклічного перебігу хвороби у дитини. Хлопчик 9 років звернувся до лікаря ендокринолога зі скаргами на надмірний набір маси тіла протягом 3 років. Ожиріння прогресувало протягом 2 років, після чого дитина схудла за 5 міс на 14 кг. У пацієнта заперечено дефіцит соматотропного гормону в зв'язку з уповільненням швидкості росту та гіпогонадізм через відсутність збільшення гонад на тлі прогресуючого пубархе. З огляду на ожиріння в анамнезі, низьку швидкість росту дитину неодноразово обстежено для заперечення ендогенного гіперкортизолізму. Спочатку на тлі порушення добового ритму секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ) результати визначення добової екскреції кортизолу із сечею та нічного пригнічувального тесту із дексаметазоном не підтверджували наявності гіперкортизолізму. Повторний епізод прогресуючого збільшення маси тіла відзначено в 13,5 року. Результати визначення добової екскреції кортизолу свідчили на користь гіперкортизолізму. При проведенні магнітно-резонансної томографії головного мозку структурної патології гіпофіза не виявлено. В результаті одномоментного двобічного селективного взяття крові з кавернозних, нижніх кам'янистих і сигмоподібного синусів зареєстровано значний позитивний градієнт АКТГ у лівому кавернозному синусі порівняно з рівнем АКТГ у периферичній крові. Це дало змогу діагностувати хворобу Іценка — Кушинга. Під час оперативного втручання з ендоскопічним трансназальним доступом видалено макроскопічно змінену тканину гіпофіза. При морфологічному дослідженні видаленої ділянки тканини аденому гіпофіза не підтверджено. Наведено короткий огляд літератури щодо циклічного перебігу хвороби Іценка — Кушинга у дітей та основних причин відсутності аденом при гістологічних дослідженнях при оперативному лікуванні хвороби Іценка — Кушинга.

**Ключові слова:** хвороба Іценка — Кушинга, циклічний перебіг, діти, ожиріння, швидкість росту.

## Pediatric cyclical Cushing's disease: a case report and literature review

A. V. Solntsava<sup>1</sup>, N. V. Volkava<sup>2</sup>, K. A. Belyayeva<sup>2</sup>, V. A. Zhurauliou<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Republican research and clinical center of neurology and neurosurgery, Minsk, Belarus

The article presents a rare clinical case of cyclical Cushing's disease in a child. A 9-year-old boy complained of excessive weight gain for 3 years. Obesity had been progressing for the following 2 years, and then the child lost 14 kg in 5 months. Growth hormone deficiency with regard to slow growth rate and hypogonadism due to maintaining of prepubertal gonadal size were excluded. Taking into account the history of obesity and low growth rate, the child was repeatedly examined for hypercortisolism. The urinary 24-h cortisol excretion and the overnight dexamethasone suppression test didn't confirm hypercortisolism in spite of detected impairment of the adrenocorticotrophic hormone circadian rhythm. Resumption of weight gain was observed at the age of 13.5 years. The results of urinary 24-h cortisol excretion confirmed hypercortisolism. Magnetic resonance imaging of pituitary was unremarkable. The boy underwent simultaneous bilateral selective blood sampling from the cavernous, inferior petrosal, and sigmoid sinuses. Significant positive adrenocorticotrophic hormone gradient was registered in the left cavernous sinus compared to peripheral levels, so Cushing's disease was diagnosed. Endoscopic transnasal surgery was conducted and abnormal tissue was resected. Histopathology revealed no pituitary adenoma. The article provides a brief review on the cyclic Cushing's disease in children and the main reasons of negative results of histopathology.

**Key words:** Cushing's disease, cyclical course, children, obesity, growth rate.