

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

Добрева Екатерина Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.01.02 – эндокринология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители –**

доктор медицинских наук, профессор Н.С. Кузнецов

доктор медицинских наук, профессор Л.Я. Рожинская

**МОСКВА**

**2015**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b> .....	12
<b>ГЛАВА 2. Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования</b> .....	36
<b>2.1. Общая характеристика клинических наблюдений</b> .....	36
<b>2.2. Методы исследования</b> .....	38
<b>ГЛАВА 3. Сравнение различных методов лабораторной и топической диагностики при АКТГ-эктопическом синдроме</b> .....	47
<b>ГЛАВА 4. Результаты хирургического лечения пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом</b> .....	83
<b>ГЛАВА 5. Отдалённые результаты хирургического лечения и качество жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом</b> .....	94
<b>ГЛАВА 6. Обсуждение результатов</b> .....	113
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	122
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	123
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	124
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1</b> .....	143
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2</b> .....	147
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3</b> .....	149

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- БДП – большая дексаметазоновая проба
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗП – забрюшинное пространство
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИПА – индекс пролиферативной активности
- КРГ – кортикотропинрилизинг гормон
- КТ – компьютерная томография
- МДП – малая дексаметазоновая проба
- МКРЛ – мелкоклеточный рак лёгкого
- мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
- МПК – минеральная плотность костной ткани
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НКС – нижний каменистый синус
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- ОБП – органы брюшной полости
- ОГК – органы грудной клетки
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
- EDTA* – этилендиаминтетрауксусная кислота
- AUC* – показатель площади под ROC-кривой (*Area Under ROC Curve*)
- FDA* – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration*)
- POMC* – проопиомеланокортин (*proopiomelanocortine*)
- ROC-кривая – рабочая характеристика графика, позволяющий оценить качество бинарной классификации (*Receiver Operating Characteristic*)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном плане вариантов эндогенного гиперкортицизма в настоящее время является АКТГ-эктопический синдром, развитие которого вызывают внегипофизарные опухоли различного гистогенеза и локализации, продуцирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ), и значительно реже — кортикотропинрилизинг гормон (КРГ). Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортикостероидов обуславливает генез основных проявлений исследуемого заболевания: диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичного иммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного остеопороза, нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств. АКТГ-секретирующие опухоли разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности (Пальцев М.А. и соавт., 2002; Гуревич Л.Е., 2005). Большинство этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к метастазированию и развитию рецидивов. В подавляющем большинстве наблюдений источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–46 %), овсяноклеточный рак лёгких (18–20 %), медуллярный рак щитовидной железы (3–7 %), феохромоцитома (9–23 %); гораздо реже встречаются опухоли других локализаций – поджелудочная железа, вилочковая и околоушная железы, яичники, матка, предстательная железа, толстая кишка, желудок, пищевод и др. В общей структуре заболеваемости на долю АКТГ-эктопического синдрома приходится 12–15 % от случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма, что составляет примерно 1 человек на 1 млн населения (Beuschlein F., Hammer G.D., 2002; Salgado L.R. и соавт., 2006). Эти опухоли выявляются практически с равной частотой у мужчин и женщин, пик заболеваемости приходится на 4-е и 5-е десятилетия жизни.

Несмотря на яркую клиническую картину и быстрое прогрессирование симптомов гиперкортицизма топическая диагностика эктопического АКТГ-синдрома нередко вызывает затруднения.

Сложность диагностики эктопированных опухолей связана с тем, что большая часть этих образований имеет столь малые размеры, что они могут быть пропущены при стандартных методиках исследования (рентгенография, УЗИ, МСКТ или МРТ). Однако по данным ряда авторов (Shrager J.B., Wright S.D. и соавт., 1997) раннее применение двух-трёхмиллиметровой мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) высокого разрешения позволяет обнаруживать данные опухоли в большинстве случаев (Pias I., Torpy D.J. и соавт., 2005). Авторы констатируют снижение количества «скрытых» форм АКТГ-эктопического синдрома с 32 до 8 %. По другим данным, у значительного числа пациентов (12,5 %) источник эктопической продукции АКТГ остаётся невыясненным (Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. И соавт., 2006). Важно отметить, «скрытый» АКТГ-эктопический синдром является диагнозом исключения после длительного обследования при сохраняющейся гиперкортизолемии (Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A., 2015).

Топическая диагностика при подозрении на АКТГ-эктопический синдром включает следующие методы визуализации, направленные на выявление органной или внеорганной опухоли, которая может быть причиной развития синдрома Кушинга: мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансная томография грудной клетки (МРТ), брюшной полости и забрюшинного пространства (ЗП), малого таза. Согласно последним данным, изотопные исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и сцинтиграфия с октреотидом, значительно повышают точность диагностики локализации и распространённости процесса (Pacak K., Pias I. и соавт., 2004).

Лечение синдрома эктопической продукции АКТГ может быть как патогенетическим, так и симптоматическим. После постановки диагноза АКТГ-эктопического синдрома единственным оптимальным методом патогенетической терапии является радикальное удаление опухоли, которое приводит к

нормализации функции коры надпочечников и ликвидации гиперкортицизма. Однако достижение этой цели во многих случаях затруднено из-за поздней топической диагностики, распространённости опухолевого процесса и обширного метастазирования (Charpuis Y. и соавт., 1996; Марова Е.И., 1999).

Радикальное оперативное удаление доброкачественной АКТГ-продуцирующей опухоли практически ведёт к полному выздоровлению пациента. Как правило, после удаления таких опухолей рецидивов и метастазов не бывает. Прогноз при злокачественной опухоли, даже после её удаления, сомнителен. В случае нейроэндокринных опухолей (НЭО) наиболее значимыми прогностическими факторами являются гистологическая картина новообразования, наличие метастазов за пределами лимфатических узлов (Isidori A.M., Kaltsas G. A., Pozza C. и соавт., 2006).

Согласно последним данным, вероятность излечения у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом составляет 40 %, а вероятность длительной ремиссии около 80 % (Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. и соавт., 2006).

Пациенты с неясной локализацией опухоли рано или поздно подвергаются билатеральной адреналэктомии для устранения гиперкортицизма, причём это может произойти за 10–20 лет до выявления локализации опухоли (Zeiger M.A., Fraker D.L., Pass H.I. и соавт., 1993). Такая группа пациентов требует длительного наблюдения с постоянным проведением визуализирующих методов исследования для раннего выявления даже самых маленьких опухолей, которые могут оказаться крайне агрессивными (Aniszewski J.P., Young W.F., Thompson G.B. и соавт., 2001).

J.P. Aniszewski и соавт. обнаружили, что средняя выживаемость пациентов без хирургического вмешательства составила 0,6 года, что было значительно меньше, чем в группе пациентов, которым была выполнена билатеральная адреналэктомия (4,9 года). Для сравнения: если в 2001 году данные клиники Mayo свидетельствовали о 12 % излеченных пациентов, то уже в 2005 году их количество возросло более чем вдвое – до 29 %. По данным P. Gagner и соавт., 2/3 пациентов после проведённой билатеральной адреналэк-

томии отмечали удовлетворительное качество жизни и были способны продолжать работу (согласно опросникам QLQ-C30).

Принимая во внимание прогрессирующее течение эндогенного гиперкортицизма с постепенным развитием характерных тяжёлых инвалидизирующих осложнений, логично предположить, что только адекватная диагностика, своевременная постановка диагноза, разработка наиболее оптимальной лечебной программы для конкретной нозологической формы способны повысить качество жизни пациентов и снизить риск смерти.

Таким образом, удаление опухоли как источника эктопической секреции АКТГ остаётся единственным – радикальным и эффективным – методом лечения АКТГ-эктопического синдрома. При невозможности установить источник эктопии выполняется двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией кортикостероидами.

Одним из основных критериев оценки эффективности любой операции являются её отдалённые результаты. В доступной нам литературе встретились лишь единичные публикации по исследованию отдалённых результатов хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома. Работы, посвящённые изучению качества жизни больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу АКТГ-эктопического синдрома, крайне малочисленны (Мельниченко Г.А., Павлова М.Г., Ветшев П.С. и соавт., 2006). Исследование качества жизни у хирургических больных позволяет достоверно определить преимущества того или иного метода лечения, исходя не только из количественных, но и из качественных характеристик его результатов. До сих пор обсуждаются и уточняются показания к операции, сроки её проведения, объём хирургического вмешательства, эффективность операции, причины и частота рецидивов. Но отдалённые результаты, как правило, остаются за пределами врачебного интереса.

С учётом всех изложенных выше фактов, нам представляется актуальным изучение именно отдалённых результатов после хирургического лечения, в том числе оценка качества жизни пациентов, что и послужило причиной для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Определение чувствительности и специфичности различных методов топической диагностики и разработка оптимального алгоритма поиска очага при АКТГ-эктопическом синдроме.

Оценка качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом до и после хирургического лечения.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить чувствительность и специфичность различных диагностических методов для установления локализации эктопического очага АКТГ-секреции.
2. Разработать диагностический алгоритм топической диагностики при АКТГ-эктопическом синдроме.
3. Проанализировать отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.
4. Определить тактику лечения пациентов с неустановленным источником секреции АКТГ.
5. Оценить качество жизни пациентов до и после хирургического лечения при синдроме АКТГ-эктопической продукции.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом проведено сравнение различных методов топической диагностики при рассматриваемом заболевании; разработан оптимальный алгоритм поиска эктопического очага, секретирующего АКТГ.

На основании проведённого исследования проанализированы отдалённые результаты хирургического лечения.

Проведена оценка качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом с помощью опросников.



### **Практическая значимость**

На основании сравнения информативности различных методов топической диагностики разработан оптимальный диагностический алгоритм, применение которого позволяет улучшить отдалённые результаты лечения при АКТГ-эктопическом синдроме. Показано, что раннее проведение двусторонней адреналэктомии при неустановленном источнике секреции АКТГ улучшает прогноз и качество жизни данной категории больных.

Выделен предиктор летального исхода заболевания у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, которым стал уровень вечернего кортизола крови. Пациентам высокого риска на этом основании должно быть выполнено оперативное лечение в короткие сроки.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На сегодняшний день наиболее эффективным и точным методом топической диагностики эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей всех локализаций является МСКТ с контрастированием ввиду высоких показателей чувствительности и специфичности.
2. Всем пациентам с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ необходимо выполнять в более ранние сроки двустороннюю адреналэктомию, после чего нужно продолжить поиск первичного опухолевого очага.
3. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, развитие инвалидизирующих осложнений при длительном течении гиперкортицизма, двусторонняя адреналэктомия при неустановленном источнике эктопической секреции АКТГ, является наиболее патогенетически обоснованной операцией. Выполнение хирургического вмешательства в объеме двусторонней адреналэктомии следует считать операцией выбора при АКТГ-эктопическом синдроме с неустановленным источником секреции АКТГ.
4. Пациенты с уровнем вечернего кортизола в сыворотке крови более 1373 нмоль/л имеют высокий риск неблагоприятного исхода заболевания, в

связи с чем существует необходимость решения вопроса о проведении билатеральной адреналэктомии в ближайшие сроки.

5. Выполнение двусторонней адреналэктомии повышает выживаемость пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, т.к. устраняет патологическое звено, обуславливающее тяжелую картину гиперкортицизма.
6. Своевременное хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома приводит к повышению качества жизни пациентов.

### **Апробация работы**

Официальная апробация работы состоялась 7 апреля 2015 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (протокол № 4).

Результаты исследования доложены на 16-м Европейском конгрессе эндокринологии, диабета и метаболизма (Греция, Афины, 2015), на 2-м Европейском Конгрессе молодых эндокринологов (Сербия, Белград, 2014), на 22-м (24) Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.» (Россия, Санкт-Петербург, 2014), на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (Россия, Москва, 2014).

Научная ценность работы отмечена присуждением победы в конкурсе грантов на 22-м (24) Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.».

Постерные доклады выполнены в рамках Европейского конгресса эндокринологов (Польша, Вроцлав, 2014), 96-го Международного конгресса эндокринологов (США, Чикаго, 2014), 97-го Международного конгресса эндокринологов (США, Сан-Диего, 2015), 17-го Европейского конгресса эндокринологов (Ирландия, Дублин, 2015), 24-го Ежегодного конгресса американской ассоциации клинических эндокринологов.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе четыре в центральных медицинских журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ; одна – в зарубежном научном издании, включённом в

перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; в журналах, индексируемых в PubMed – 1, а также тезисы, опубликованные за рубежом и в сборниках российских конференций.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, пяти основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трёх приложений. Диссертация проиллюстрирована таблицами (5), рисунками (48) и одной схемой. Список литературы содержит 20 отечественных и 148 зарубежных источников.

## **ГЛАВА 1. Обзор литературы. АКТГ-эктопический синдром: клиника, диагностика и лечение**

### **История вопроса**

АКТГ-эктопический синдром – тяжёлое многосимптомное заболевание, обусловленное секрецией кортикотропин-релизинг гормона и/или адренокортикотропного гормона эктопической опухолью (апудомой), увеличением продукции гормонов корковым веществом надпочечников и развитием клинической картины гиперкортицизма (Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я., 2010).

Впервые взаимосвязь между наличием эктопических гормон-продуцирующих опухолей и развитием синдрома Кушинга была описана в 1928 году на примере пациента с овсяноклеточной карциномой лёгких (Brown W.H., 1928). Однако только в 1960-е годы была выявлена связь между АКТГ-зависимым синдромом Кушинга и некоторыми внегипофизарно расположенными новообразованиями (Liddle G.W. и соавт., 1969). Вскоре было доказано, что эктопическая секреция АКТГ, приводящая к возникновению эндогенного синдрома Кушинга, ассоциирована с наличием нейроэндокринных опухолей (Vi Y. и соавт., 2009).

Частота встречаемости синдрома Кушинга составляет менее 1–2 человек на 100 000 населения. Ежегодно регистрируется около двух–трёх новых случаев эндогенного синдрома Кушинга на миллион населения (Fazel P. и соавт., 2008), из которых примерно 60 % возникает в связи с наличием гипофизарно расположенной АКТГ-продуцирующей опухоли, 22,3 % – при доброкачественной аденоме коры надпочечников, 6,6 % – при карциноме надпочечников, 6 % – из-за карциномы ненадпочечниковой локализации, 3,6 % – из-за карциноида, и ещё 1,5 % случаев обусловлены иными различными заболеваниями (Lindholm J. и соавт., 2001).

Эктопическая секреция АКТГ является причиной 10–20 % всех случаев возникновения синдрома Кушинга (Baylin S.B. и соавт., 1980; Isidori A.M. и соавт., 2003; Pias I. и соавт., 2005; Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. и соавт., 2006; Newell-Price J. и соавт., 2006) и встречается с частотой примерно

1 на 1 000 000 человек (Lindholm J. и соавт., 2001). Таким образом, АКТГ-эктопическим синдромом страдает хоть и небольшая, но значительная доля больных с гиперкортизолемией (Isidori A.M. и соавт., 2007).

Ведение пациентов данного профиля требует чёткой и слаженной работы различных специалистов и заключается в установлении эндогенного синдрома Кушинга, выявлении АКТГ-зависимой формы заболевания, определении локализации источника секреции АКТГ и осуществлении быстрого биохимического контроля над гиперкортизолемией. Всё это требует осуществления многодисциплинарного подхода с целью сокращения дооперационного этапа, когда происходит поиск эктопического очага продукции АКТГ, снижения рисков метастазирования опухоли и скорейшего восстановления трудоспособности пациента в послеоперационный период.

Немецкий врач Т. Langhans был первым, кто ещё полтора столетия назад описал карциноидную опухоль на гистологическом уровне (Langhans T., 1867). Однако первый доклад о данном феномене приписывают О. Lubarsch, сделавшему спустя двадцать лет сообщение о двух пациентах с карциноидом подвздошной кишки, обнаруженном на аутопсии (Lubarsch O., 1888). В 1907 году S. Obendorfer, немецкий патологоанатом из Мюнхенского университета, ввёл новый термин «карциноид», или «карциномоподобный» для описания новообразований, склонных, с одной стороны, к менее агрессивному, чем злокачественные опухоли, клиническому течению, а с другой стороны, обладающих признаками карциномы на микроскопическом уровне (Obendorfer S., 1907).

Открытие эндокриноподобных свойств карциноидных опухолей произошло намного позднее. В 1948 году М.М. Rapport с коллегами выделили и назвали серотонином вещество, которое изначально считалось вазоконстриктором (Rapport M.M. и соавт., 1948), а через четыре года было показано, что источником продукции данной субстанции являются клетки Кульчицкого (Erspramer V. и соавт., 1952). И ещё год спустя F. Lembeck обнаружил серотонин в карциноиде подвздошной кишки и подтвердил тот факт, что именно

указанный гормон определяет наличие карциноидного синдрома (Sippel R.S., Chen H., 2006).

В настоящее время термин «карциноид» заменён определениями «нейроэндокринная опухоль» и «эндокринная карцинома» (Емельянова Г.С., 2012). Только для НЭО лёгких и бронхов термин «карциноид» сохранён как исключение (Трахтенберг А.Х. и соавт., 2012), так как они представляют собой особый класс нейроэндокринных опухолей, занимающих промежуточное положение между доброкачественными новообразованиями и агрессивными неоплазмами, но обладающих свойством рано метастазировать (McMullan D.M., Douglas E., 2003).

### **Эпидемиология АКТГ-эктопического синдрома, патогенез, взаимосвязь локализации и клинических проявлений**

Эктопическая секреция АКТГ негипофизарными опухолями, определяемая как эктопический АКТГ-синдром, составляет приблизительно 10 % случаев возникновения синдрома Кушинга и 25 % АКТГ-зависимого варианта синдрома Кушинга (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Doi M. и соавт., 2010). Известно, что 49–79 % новообразований, продуцирующих АКТГ, располагается в грудной клетке (Ilias I. и соавт., 2005; Isidori A.M., Kaltsas G.A., 2006; Grossman A.V., 2006). При этом мелкоклеточный рак лёгких (МКРЛ), карциноид бронхов, опухоли тимуса и медуллярная карцинома щитовидной железы встречаются наиболее часто; общая клиническая картина такова: 3–50 %, 5–40 %, 4–42 % и 2–8 % случаев соответственно.

Бронхолёгочная локализация карциноидных опухолей составляет от 30 до 57 % всех случаев «скрытого» АКТГ-эктопического синдрома. Только 1 % бронхиальных карциноидов и 1,6–4,5 % случаев мелкоклеточного рака лёгких являются функционирующими и приводят к формированию синдрома Кушинга. Выявление же бронхопульмональной карциноидной опухоли как причины синдрома Кушинга охватывает до 10 % случаев (Beuschlein F. и соавт., 2002).

Бронхиальный карциноид встречается с частотой 1,57:100 000 общей популяции, при этом распределение среди европеоидной и негроидной раса

ми составляет 9:20, а азиатов к неазиатам – 13:25 (Gustafsson B.I. и соавт., 2008). Распространённость мелкоклеточного рака лёгких составляет примерно 9,8 % от всех опухолей лёгких и 20–25 % от всех бронхогенных опухолей лёгких и встречается с частотой 8,5 на 100 000 населения (Morgan L.C. и соавт., 2000).

Известно, что больные, страдающие АКТГ-эктопическим синдромом, в среднем на одно десятилетие старше, чем пациенты с болезнью Кушинга. При этом соотношение женщины:мужчины варьирует от 1:1 до 2:1, по данным разных авторов (Pias I. и соавт., 2005; Salgado L.R. и соавт., 2006; Bhanjali A. и соавт., 2009).

Нейроэндокринные опухоли тимуса, связанные с АКТГ-эктопическим синдромом, встречаются у людей в возрасте от 4 до 64 лет. Пик заболеваемости приходится на период от 20 до 40 лет с одинаковым распределением среди представителей мужского и женского пола (Vi Y.F. и соавт., 2008).

На сегодняшний день известно, что причиной АКТГ-эктопического синдрома является активация биологических функций в клетках, из которых произошла опухолевая ткань. Так, например, происходит активация гена проопиомеланокортина (*POMC*), который является предшественником АКТГ (Messenger M. и соавт., 2006). Кроме того, в клетках АКТГ-продуцирующих опухолей отмечено изменение процессов метаболизма *POMC* на уровне регуляции генов. Так, например, происходит повышение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) фермента PC2 (Vieau D. и соавт., 1994; Tateno T. и соавт., 2007), который, как известно, участвует в протеолитическом преобразовании АКТГ (1-39) в  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон. Данный феномен объясняет появление кожной пигментации у больных с АКТГ-эктопическим синдромом (Tani Y. и соавт., 2011). Также отмечена активация гена *IKZF1*, который способен связываться с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LDL-R) и промоутером *POMC* и активировать их (Ezzat S. и соавт., 2005; Loeper S., Asa S.L., Ezzat S. и соавт., 2008). Тот факт, что в АКТГ-продуцирующих опухолях эктопической локализации осуществляется

более активный и эффективный, чем в гипофизарных новообразованиях, трансмембранный транспорт, также объясняется экспрессией вышеупомянутого гена (Tani Y. и соавт., 2011).

Однако учёные задались вопросом о существовании различий между агрессивными АКТГ-продуцирующими опухолями, такими как мелкоклеточный рак лёгкого, и оккультными новообразованиями, такими как бронхиальный карциноид. При мелкоклеточном раке лёгкого благодаря особенностям транскрипции гена *POMC* образуется большая молекула мРНК, что приводит к высвобождению в кровотоки предшественников АКТГ с большим молекулярным весом. При бронхиальном карциноиде транскрипция гена *POMC* идёт обычным путём, в связи с чем в кровотоки высвобождается большое количество интактного АКТГ. Таким образом, данный феномен является специфичным для АКТГ-продуцирующих опухолей и является маркером для кортикотрофного клеточного фенотипа (Terzolo M. и соавт., 2001).

В настоящее время научная общественность активно обсуждает роль поверхностных белков в клетках АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации. Так, например, выявлен ген *KIAA1175*, кодирующий белок семейства кадгеринов, который, предположительно, вносит вклад в нейроэндокринную функцию гипофизарных клеток, которые также присутствуют в АКТГ-положительных карциноидах (Pascual-Le Tallec L. и соавт., 2002). В локусе 22.3 комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) АКТГ-продуцирующих клеток обнаружен повторяющийся sushi-домен, кодирующий синтез белка из класса селектинов (Dry K. и соавт., 1995; Meindl A. и соавт., 1995; Kurosawa H. и соавт., 1999), однако его роль в опухолевом процессе не до конца изучена. Таким образом, обнаружение всё большего количества поверхностных белков делает возможным внедрение антиген-специфических методов диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации (Paez-Pereda M. и соавт., 2000; Kuchenbauer F. и соавт., 2001).

Описывать клинические признаки и симптомы, присущие АКТГ-эктопическому синдрому, основываясь на данных ретроспективных исследо-



ваний, представляет определённые сложности, так как картина заболевания у пациентов данной нозологической группы неоднородна. Так, например, бронхогенный карциноид имеет длительное бессимптомное течение, в связи с чем к моменту появления клинических симптомов лёгочной патологии разворачивается классический синдром Кушинга (Deb S.J. и соавт., 2005). Однако масса опухоли не является универсальным индикатором секреторной активности опухоли или тяжести клинических признаков синдрома (Isidori A.M., Kaltsas G.A., Grossman A.B. и соавт., 2006).

Пациенты с мелкоклеточным раком лёгких на ранних стадиях заболевания имеют клинические проявления, сходные с другими, менее агрессивными, АКТГ-продуцирующими опухолями (Beuschlein F. и соавт., 2002). В отличие от других случаев АКТГ-эктопического синдрома наблюдается большая склонность к появлению пигментации кожи, отёка ног при незначительном увеличении массы тела (Isidori A.M., Kaltsas G.A.; Grossman A.B., 2006). Указанные различия могут быть результатом быстрого начала и степени выраженности гиперкортизолемии. Также отмечено, что среди больных с мелкоклеточным раком лёгких менее распространены психические расстройства (Isidori A.M. и соавт., 2007).

Период между появлением первых клинических симптомов гиперкортицизма и диагностированием эктопического синдрома Кушинга наиболее короток у больных с мелкоклеточной бронхиальной карциномой (3–4 мес.) и опухолями островковой части поджелудочной железы (6–8 мес.), в то время как при бронхиальном карциноиде данный период составляет в среднем 15 месяцев (Beuschlein F. и соавт., 2002).

Наиболее распространёнными симптомами гиперкортицизма являются периферическая мышечная слабость, истончение кожи и спонтанное появление гематом, а также артериальная гипертензия, нарушение метаболизма углеводов, гиперпигментация и психические расстройства (Hernandez I. и соавт., 2006; Isidori A.M., Kaltsas G.A., Grossman A.B., 2006; Salgado L.R. и соавт., 2006; Bhansali A. и соавт., 2009). Гипокалиемия развивается в среднем у 70 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (Putignano P. и соавт.,

2000; Weuschlein F., Hammer G.D., 2002). Показано также, что такие осложнения гиперкортицизма, как остеопороз и переломы, имеют распространённость более чем у половины больных данной нозологии (Pias I. и соавт., 2005).

Для пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом характерно наличие инфекционных осложнений (35 %) (Sarlis N.J. и соавт., 2000). Частота системных, локальных и даже сочетанных инфекций, а также развитие гиперкалиемии, психических расстройств, остеопороза, остеопении и/или переломов напрямую зависят от степени повышения уровня АКТГ (Sarlis N.J. и соавт., 2000; Pias I. и соавт., 2005; Hernandez I. и соавт., 2006; Isidori A.M., Kaltsas G.A., Grossman A.B., 2006). При этом выраженность гиперкортицизма в большей степени определяет развитие клинических симптомов синдрома Кушинга, чем её длительность (Isidori A.M. и соавт., 2006). Кроме того, развитие гиперкортицизма может быть ассоциировано с наличием таких осложнений, как панкреатит, перитонит, септицемия, в связи с чем контроль уровня кортизола является одной из первостепенных задач ведения пациентов с синдромом Кушинга (Arzt E. и соавт., 2006).

Лишь в незначительной доле случаев АКТГ-эктопический синдром манифестирует в виде явной гиперкортизолемии, ассоциированной с повышенной коморбидностью (Shepherd F.A. и соавт., 1992; Delisle L. и соавт., 1993; Orth D.N., 1995). Несмотря на тщательное обследование и длительное (до 10 лет) наблюдение, у значительного числа пациентов (8–32 %) источник АКТГ-эктопического синдрома в течение длительного времени остаётся не выявленным (Aniszewski J.P. и соавт., 2001; Weuschlein F., Hammer G.D., 2002; Salgado L.R. и соавт., 2006). В таких случаях должен быть применён максимум последовательных усилий для выявления локализации источника эктопической секреции АКТГ, даже если на это потребуются несколько лет, так как зачастую при аутопсии обнаруживаются ранее не подозреваемые источники (Isidori A.M. и соавт., 2007). Однако в последние годы отмечается тенденция к снижению частоты встречаемости «скрытых» форм заболевания,

главным образом благодаря появлению всё новых визуализирующих методов диагностики.

### **Трудности диагностики и дифференциального диагноза**

При возникновении подозрения на АКТГ-эктопический синдром его первичная диагностика сводится к двум основным шагам: верификации эндогенного гиперкортицизма путём комбинации однократного исследования свободного кортизола в слюне, собранной в 23.00, и малой дексаметазоновой пробы (МДП) (Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., 2012); дифференциальной диагностике между гипофизарными (болезни Иценко–Кушинга) и внегипофизарными источниками избыточной продукции АКТГ (Ма У. и соавт., 2010). В настоящее время билатеральная катетеризация нижних каменистых синусов (НКС) является золотым стандартом для проведения дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Bonelli F.S. и соавт., 2000; Swearingen B. и соавт., 2004; Марова Е.И. и соавт., 2013). Результаты забора крови оценивают на основании расчетного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до стимуляции десмопрессином и после внутривенного введения препарата. Градиент АКТГ  $\geq 2$  до стимуляции и  $\geq 3$  после стимуляции свидетельствует в пользу болезни Иценко–Кушинга, более низкие значения градиента расценивались как АКТГ-эктопия (Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и соавт., 2009; Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и соавт., 2013; Ситкин И.И. и соавт., 2013).

Клинически наиболее часто применяемым методом является определение уровня кортизола крови перед и после высокодозной (8 мг) нагрузки дексаметазоном. Большая дексаметазоновая проба (БДП) может сочетаться с тестом стимуляции КРГ для диагностики АКТГ-эктопического синдрома, демонстрируя высокую чувствительность и специфичность (соответственно 100 и 98 %) (Isidori A.M. и соавт., 2006).

После того как наличие АКТГ-эктопического синдрома подтверждено биохимически, дальнейшая тактика ведения больного заключается в опре-

делении локализации опухолевого очага с его последующим удалением (Newell-Price J. и соавт., 1999; Findling J.W., Raff H., 2001). Как можно более раннее обнаружение и удаление эктопического адренкортикотропинпродуцирующего новообразования является ключевым моментом в ведении пациентов данного профиля, так как в последующем это позволит избежать адреналэктомии и снизить риск возникновения метастазов (Raff H., Findling J.W., 2003). Топическая диагностика АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации является непростой задачей и требует тщательного обследования и наблюдения (Newell-Price J. и соавт., 1998).

В случае, если новообразование локализовано в брюшной полости, особенно в печени, применение ультразвукового исследования (УЗИ) может дать дополнительную информацию и облегчить процесс поиска опухолевого очага. Эндоскопическое УЗИ предпочтительно при подозрении на опухоль поджелудочной железы, так как чувствительность данного метода в отношении указанной локализации порой превышает таковую при использовании компьютерной томографии (Rösch T. и соавт., 1992; Scully R.E. и соавт., 2000).

Однако на сегодняшний день мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием является методом выбора в диагностике эктопического источника АКТГ-продуцирующих опухолей. МСКТ-сканирование всего тела выявляет локализацию секретирующего АКТГ новообразования в 81–87,5 % случаев. При этом сочетание МСКТ и МРТ повышает эффективность исследования до 91,8 % (Pias I. и соавт., 2005).

Нужно помнить, что при мелкоклеточном раке лёгкого, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и толстого кишечника, продуцирующих АКТГ, визуализирующие методы исследования часто выявляют признаки, характерные для других АКТГ-непродуцирующих новообразований (Sahdev A. и соавт., 2007). Так, например, карциноид тонкой кишки зачастую проявляет себя как изменение подслизистой. На МСКТ данный вид опухоли неотличим от других подслизистых образований, таких как лейо-

миома, липома, лимфома или метастазы. Чувствительность метода можно повысить, используя воду в качестве негативного контраста в процессе двойного контрастирования (Horton К.М. и соавт., 2004).

Магнитно-резонансная томография используется для разрешения спорных случаев при получении неоднозначных результатов с помощью других методов исследования, а также при повышенной настороженности по поводу новообразования в брюшной полости при отрицательных результатах компьютерной томографии. Что касается грудной клетки, то здесь возможности магнитно-резонансной томографии весьма ограничены в диагностике карциноида бронхов. В то же время данный метод исследования незаменим в диагностике опухолей тимуса, при сканировании брюшной полости. На МРТ также можно увидеть опухоль поджелудочной железы, которая не выявляется на МСКТ (Fasshauer М. и соавт., 2006).

Дифференциальная диагностика между болезнью Кушинга и эктопическим АКТГ-синдромом достаточно сложна. Это особенно очевидно в случае бронхиальных карциноидов, которые при манифестации могут дать картину, ничем не отличимую от болезни Кушинга и сопровождающуюся сомнительными результатами лабораторных исследований. Несмотря на то что магнитно-резонансная томография способна диагностировать от 51 до 70 % кортикотропных микроаденом, её специфичность ограничена тем, что до 10 % здоровых людей имеет структурные аномалии, визуально похожие на гипофизарную аденому (Марова Е.И., 1999; Isidori А.М. и соавт., 2007).

Во многих случаях выявление мелкоклеточного рака лёгких, приводящего к развитию АКТГ-эктопического синдрома, без труда диагностируется при помощи рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии или МРТ. Более того, до 80 % АКТГ-секретирующих нейроэндокринных опухолей тимуса превышают 2 см и чаще всего диагностируются компьютерной томографией (КТ) и МРТ-сканированием грудной клетки при первом же обследовании. Карцинома островков поджелудочной железы часто представлена опухолями размерами от 2,5 до 6 см в диаметре или метастазами в

печень, которые также успешно диагностируются при проведении МСКТ (Pias I. и соавт., 2005).

Карциноид бронхов – одна из самых сложных для диагностики визуализирующими методами исследования опухоль, так как имеет сравнительно небольшие размеры и часто располагается в толще лёгкого, где дифференцировать новообразование от сосудистого компонента или фиброзного очага представляется подчас трудной задачей (Shrager J.V. и соавт., 1997). Масштабные исследования показали, что в 67–86 % случаев рентгенография органов грудной клетки не визуализирует каких-либо отклонений у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. По последним данным, использование МСКТ и МРТ в диагностике карциноида бронхов равноценно, данные методы исследования выявляют опухоль в 80 % случаев (McDermott J.H. и соавт., 2008; Sugiyama M. и соавт., 2010). В то же время отмечено преимущество МРТ в дифференцировании карциноида от лёгочных сосудов (Torpy D.J. и соавт., 1999).

Чтобы определить источник эктопической секреции АКТГ и получить дополнительную полезную информацию для проведения возможного хирургического вмешательства, требуется использование высокочувствительных и специфических методов визуализации новообразований (Castellani M., Ambrosi B., 2002). В связи с тем что лишь в 65 % случаев локализация источника выработки АКТГ определяется с первого раза, рекомендуется использование МСКТ/МРТ в комбинации с другими методами исследования, включая позитронно-эмиссионную томографию, сцинтиграфию, ПЭТ/КТ, которые необходимо проводить повторно, так как однократное сканирование с отрицательным результатом ещё не является поводом для исключения диагноза (Tsagarakis S. и соавт., 2003; Pasak K. и соавт., 2004; Waintrop C. и соавт., 2006; Sookur P.A. и соавт., 2009).

Таким образом, в случае, если применение МСКТ и МРТ не даёт положительных результатов, используют сцинтиграфию рецепторов соматостатина, однако выявление опухолей относительно малых размеров зачастую

ограничено разрешающей способностью любого из названных методов (Javorsky B.R., Carroll T.B., Findling J.W., 2011).

Сцинтиграфия рецепторов соматостатина является надёжным методом визуализации нейроэндокринных опухолей. Рецепторы к соматостатину были обнаружены на поверхности большинства клеток, происходящих из нейроэндокринной ткани. Позже данный феномен стали использовать в визуализирующей методике – сцинтиграфии рецепторов соматостатина. В настоящее время известно множество пептидов, способных связываться с рецепторами соматостатина. Наиболее широко используемый аналог соматостатина – это октреотид, меченный радионуклеидом  $^{111}\text{In}$  (Sundin A. и соавт., 2007). Использование сцинтиграфии с октреотидом, меченным  $^{111}\text{In}$ , для выявления очага эктопической продукции АКТГ особенно актуально для случаев, когда опухоль целиком находится интрапаренхиматозно и представляет собой солитарный узел (Castellani M., Ambrosi B., 2002).

К. Расак с коллегами показал, что сцинтиграфия рецепторов соматостатина с октреотидом, меченным  $^{111}\text{In}$ , имеет схожую с МСКТ чувствительность (53 %) и более чувствительна по сравнению с МРТ (37 %) и ПЭТ (35 %). В связи с этим авторы предлагают использовать данный метод исследования в качестве дополнительного в тех случаях, когда результаты МРТ и компьютерной томографии в равной степени малоинформативны (Расак К. и соавт., 2004). Если проведение сцинтиграфии с применением стандартной дозы октреотида (200 MBq) не даёт результата, возможно повторное исследование с более высокой дозой меченого радионуклеидами аналога соматостатина.

Аналог катехоламинов метайодбензилгуанидин, меченный радионуклеидом  $^{123}\text{I}$  или  $^{131}\text{I}$ , достаточно успешно используется при сцинтиграфии. Было показано, что указанный индикатор чрезвычайно чувствителен к опухолям, происходящим из ткани надпочечников, в частности, к феохромоцитомам (Kaltsas G. и соавт., 2001), так как в норме данный реагент в надпочечниках практически не накапливается. Данный метод исследования обладает чрезвычайно низким показателем ложно-положительных результатов от 1 до

5 %. У пациентов с МСКТ/МРТ-признаками опухоли надпочечников скintiграфия с метайодбензилгуанидином применяется с целью подтверждения того, что опухоль действительно является феохромоцитомой. В отношении данного вида опухолей скintiграфия с метайодбензилгуанидином имеет более высокую чувствительность, чем скintiграфия с октреотидом (соответственно 90 % против 25 %) (van der Harst E. и соавт., 2001).

Согласно проведённому метаанализу, скintiграфия с октреотидом способна выявлять АКТГ-продуцирующие опухоли, не визуализируемые другими методами исследования в 13 из 16 случаев. Более того, скintiграфия позволяет увидеть достаточно мелкие бронхиальные карциноиды размером 0,6 см, которые не регистрируются ни компьютерной, ни магнитно-резонансной томографией. В то же время некоторые работы показывают, что в диагностике карциноида бронхов скintiграфия с октреотидом имеет меньшую чувствительность, чем тонкосрезовая компьютерная томография (de Herder W.W., Jamberts S.W., 1999).

D.J. Torpy с коллегами обследовали 18 пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом различной локализации. Применение традиционных методов диагностики продемонстрировало отрицательные результаты, что в дальнейшем было подтверждено скintiграфией рецепторов соматостатина. Таким образом, авторы сделали вывод, что скintiграфия с октреотидом имеет сопоставимую с традиционными методами исследования специфичность. Более того, отрицательные результаты скintiграфии при первичном обследовании остаются негативными и при повторном сканировании, в связи с чем нет необходимости включать данный метод исследования в дальнейший план динамического наблюдения за больным (Torpy D.J. и соавт., 1999).

Два крупных исследования показали, что проведение скintiграфии с октреотидом полезно только в целях подтверждения результатов МСКТ/МРТ (Pias I. и соавт., 2005; Isidori A.M. и соавт., 2007). Более того, скintiграфия с октреотидом зачастую даёт ложно-положительные результаты, на которые



нельзя опираться без подтверждения компьютерной или магнитно-резонансной томографией (Krakoff J. и соавт., 2001).

Использование радиоизотопной медицины способствует существенному снижению количества ложно-положительных результатов, так как данные методы оценивают специфические свойства опухоли, а не только её анатомические характеристики. В то же время низкий уровень экспрессии рецепторов соматостатина (сцинтиграфия с октреотидом), снижение метаболизма (ПЭТ с дезоксифторглюкозой) или захват предшественников аминов (ПЭТ с дигидрофенилаланином) приводят к получению ложно-отрицательных результатов. Показано, что позитронно-эмиссионная томография с дезоксифторглюкозой более чувствительна к метаболически активным опухолям или феохромоцитомам. Ввиду того, что «скрытые», т.е. не обнаруженные другими методами топической диагностики опухоли, как правило, имеют низкую метаболическую активность, ПЭТ с дезоксифторглюкозой целесообразнее использовать в отношении опухолей, выявленных при МСКТ или МРТ (Rufini V. и соавт., 2006).

Позитронно-эмиссионная томография – метод визуализации, который активно используется для диагностики при подозрении на феохромоцитому. Показано, что дезоксифторглюкоза является единственным изотопом, который обладает наименьшей чувствительностью и крайне не рекомендован для подтверждения феохромоцитомы. Другие метки, такие как  $^{18}\text{F}$  и  $^{11}\text{C}$ , показывают весьма высокую чувствительность (до 90 %) и специфичность, сопоставимую с таковой при проведении сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином (Kumar J. и соавт., 2006; Moraes A.V. и соавт., 2009). В настоящее время МСКТ и ПЭТ используются вместе, что существенно увеличивает разрешающую способность метода и позволяет визуализировать даже очень маленькие новообразования (Ху Н. и соавт., 2009).

С каждым годом ПЭТ стала приобретать всё большую важность в диагностике новообразований. Однако отмечено, что данный метод исследования не имеет каких-либо преимуществ по сравнению с другими в диагностике нейроэндокринных опухолей (Расак К. и соавт., 2004).

M.S. Zemskova с коллегами попытались сравнить точность сцинтиграфии с октреотидом, позитронно-эмиссионной томографии с дезоксифторглюкозой и дигидрофенилаланином, а также МСКТ и МРТ в диагностике эктопических очагов АКТГ-продуцирующих опухолей. В исследовании участвовал 41 пациент. У 18 пациентов новообразование было выявлено уже при первичном обращении, у 12 опухоль была диагностирована во время повторного обследования. У 11 пациентов, по итогам исследования, опухоль так и осталась невыявленной. Чувствительность МСКТ, МРТ, сцинтиграфии, ПЭТ с дезоксифторглюкозой и ПЭТ с дигидрофенилаланином составила соответственно 93, 90, 50, 64 и 55 %, а положительная предикторная способность достигала соответственно 66, 79, 89, 53 и 100 %. Сцинтиграфия и ПЭТ смогли визуализировать только те поражения, которые были выявлены посредством МСКТ/МРТ; отклонения, выявленные на сцинтиграфии или ПЭТ с дигидрофенилаланином, заметно улучшали положительную предикторную способность МСКТ/МРТ. Соотношение пациентов с одним или более ложноположительными результатами, полученными различными методами визуализации, составило 50 % по данным КТ; 31 – по данным МРТ; 18 – по данным сцинтиграфии; 18 % – по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Таким образом, авторы сделали вывод, что наибольшую чувствительность и специфичность имеют сочетание МСКТ/МРТ со сцинтиграфией (Zemskova M.S. и соавт., 2010). Определённые надежды даёт применение новых радиоизотопов. Так, например, ПЭТ с использованием  $^{68}\text{Ga}$ , пока ещё по немногочисленным исследованиям, имеет некоторые преимущества в топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей (Sookur P.A., Sahdev A. и соавт., 2009).

Следует учитывать, что исследование нейроэндокринных опухолей тимуса может быть затруднено у детей, так как остаточная ткань тимуса может быть ошибочно расценена как новообразование. В то же время обнаружение в переднем средостении объёмного образования у пожилых пациентов должно повлечь за собой настороженность врачей в отношении наличия нейроэндокринной опухоли тимуса. В таких случаях обычно прибегают к сцин-

тиграфии с октреотидом для подтверждения диагноза (de Perrot M. и соавт., 2002). По данным отечественных исследователей, нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ, лишь в 54% случаев могут экспрессировать рецепторы к соматостатину разных подтипов (Воронкова И.А., 2013).

### **Особенности и трудности лечения АКТГ-эктопического синдрома**

Цель лечения – удаление опухоли как источника АКТГ и нормализация функции коры надпочечников. Выбор метода лечения при синдроме эктопической продукции АКТГ зависит от локализации опухоли, обширности опухолевого процесса и общего состояния больного. В случаях неоперабельности опухоли применяют лучевую терапию, химиотерапевтическое лечение или их комбинацию (Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я., 2010).

Методом выбора в лечении АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации является хирургический. По данным зарубежных авторов, у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом вероятность излечения составляет 40 %, а длительной ремиссии – 80 %, в особенности в случае доброкачественных опухолей (Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. и соавт., 2006). В последние годы наблюдается рост числа пациентов, у которых радикальное удаление первичного опухолевого очага позволило добиться многолетней ремиссии (Aniszewski J.P. и соавт., 2001). Однако хирургическое лечение не всегда целесообразно для пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, так как к моменту операции опухоль уже может метастазировать. Кроме того, нередки случаи, когда источник секреции АКТГ так и остается не найденным несмотря на тщательно проведенный диагностический поиск (Carlotta P. и соавт., 2012).

Двусторонняя адреналэктомия, как правило, – последняя мера для пациентов, которые не отвечают на лучевую терапию или у которых очаг эктопии так и остался ненайденным. Двусторонняя адреналэктомия обеспечивает быстрое устранение гиперкортицизма у больных с новообразованиями без установленной топики, а также опухолями, которые не могут быть радикально удалены в силу распространённости процесса (Zeiger M.A. и соавт., 1993; Hawn M.T. и соавт., 2002), и сопровождается минимальным числом по-

слеоперационных осложнений (Vella A. и соавт., 2001). Кроме того, указанный вид оперативного лечения используется у планирующих беременность женщин с оккультными опухолями; у больных с неудовлетворительными результатами длительной терапии препаратами, контролирующими гиперкортизолемию, а также у тех, кому противопоказана данная медикаментозная терапия (Wajchenberg B.L. и соавт., 1994). Адреналэктомия требует проведения пожизненной стероидзамещающей терапии. Адекватно подобранная дозировка глюкокортикоидов предотвращает развитие синдрома Нельсона, который возникает у 5–10 % прооперированных пациентов (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Assie G. и соавт., 2004; Biller В.М.К. и соавт., 2008).

Пятилетняя выживаемость больных, перенесших билатеральную адреналэктомию, варьирует от 39 до 70 % (Zeiger M.A. и соавт., 1993; O’Riordain D.S. и соавт., 1994; Porterfield J.R. и соавт., 2008). При этом средняя выживаемость пациентов без хирургического вмешательства составляет не более одного года (O’Riordain D.S. и соавт., 1994; Aniszewski J.P., Young W.F. Jr, Thompson G.B., 2001). В настоящее время билатеральная адреналэктомия проводится в 30–37 % случаев, а лапароскопическое проведение операции значительно уменьшает риски, связанные с ней, обеспечивая быстрый контроль уровня кортизола в крови. У пациентов с распространённым опухолевым процессом билатеральная адреналэктомия является единственным патогенетически обоснованным видом лечения, исключая рецидив гиперкортицизма (Gagner M. и соавт., 1992; Вах Т.В. и соавт., 1996; Chapuis Y. и соавт., 1996, 1997; Ferrer F.A. и соавт., 1997; Chapuis Y., 1998; Takata M.C. и соавт., 2008).

Пациенты с неустановленной локализацией опухоли рано или поздно подвергаются адреналэктомии по жизненным показаниям. Это может произойти за 10–20 лет до постановки топического диагноза. Данная группа пациентов требует длительного наблюдения с постоянным использованием визуализирующих методов исследования для раннего выявления даже самых

маленьких опухолей, которые могут оказаться крайне агрессивными (Isidori A.M. и соавт., 2007).

Одним из возможных осложнений, возникающим после хирургического вмешательства, при сохранении очагов эктопической секреции АКТГ, является изменение продуцируемого гормона (Miehle К. и соавт., 2004). В исследовании М.А. von Mach с коллегами описан пациент с АКТГ-эктопическим синдромом и медуллярным раком щитовидной железы, которому по данному поводу 11 лет назад была произведена тиреоидэктомия (von Mach М.А. и соавт., 2002). Не было никаких данных за рецидив заболевания, а эктопическая секреция АКТГ была отнесена к множественным метастазам в печени. Однако иммуногистохимическое определение АКТГ оказалось отрицательным как в первичной опухоли, так и в биопсийном материале из метастазов в печени. Более того, селективная венозная катетеризация не подтвердила фокальной периферической или гипофизарной продукции АКТГ. Исследователи отнесли отсутствие иммуногистохимического определения АКТГ к возможной дедифференцировке опухолевых клеток. Из-за невозможности локализации места паранеопластической секреции АКТГ пациенту была выполнена билатеральная адреналэктомия, которая привела к регрессу симптомов гиперкортицизма (Miehle К. и соавт., 2004). Другой авторской группой было описано изменение гормональной секреции – с КРГ на АКТГ при локализации опухоли в вилочковой железе через два года после резекции новообразования (Ozawa Y. и соавт., 1996).

Роль адъювантной химио-, радиотерапии или их комбинации на сегодняшний день мало изучена, редко публикации на эту тему (Newell-Price J. и соавт., 1998; Pias L. и соавт., 2005). Лучевая и химиотерапия самостоятельного значения в лечении заболевания не имеют. Сообщается о целесообразности послеоперационной лучевой терапии при метастазах в лимфатические узлы средостения. Химиотерапия имеет ограниченные возможности и применяется только при генерализованных формах заболевания (Трахтенберг А.Х. и соавт., 2010). Однако в 30–40 % случаев возможен местный рецидив после хирургического лечения независимо от применения послеоперацион-

ной лучевой или химиотерапии (Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я., 2010).

Целью медикаментозного лечения АКТГ-эктопического синдрома является нормализация уровня АКТГ в плазме и кортизола в сыворотке крови и уменьшение размеров опухоли. Медикаментозное лечение также может способствовать улучшению клинического состояния как у пациентов с тяжёлым гиперкортицизмом, ожидающих хирургического вмешательства во время острых состояний (инфекции, психоз), так и у больных, проходящих курс лечения радиотерапией, в ожидании эффекта от последней. Кроме того, медикаментозное лечение применяется у пациентов на стадии поиска источника эктопической секреции АКТГ; при наличии множественных метастазов и в случаях, когда пациенту по каким-то причинам противопоказано оперативное вмешательство (Colaço A. и соавт., 2012).

При лечении АКТГ-эктопических опухолей применяют биотерапию – синтетические аналоги соматостатина: октреотид, ланреотид, пролонгированную форму октреотида (октреотид-депо, сандостатин-ЛАР);  $\alpha$ -интерферон (ИФН), РЕГ-интерферон; агонисты дофамина; химиотерапию; глюкокортикоидный антагонист мифепристон; комбинированную терапию: биотерапию + химиотерапию. При высокодифференцированных карциноидах с низкой пролиферативной активностью ( $Ki-67 < 3\%$ ) в качестве терапии первого ряда рекомендуется использовать биотерапию: аналоги соматостатина  $\pm$   $\alpha$ -ИФН; в качестве терапии второго ряда — химиотерапию. При низкодифференцированных карциноидах с высокой степенью пролиферативной активности ( $Ki-67 > 10\%$ ) в качестве терапии первого ряда рекомендуется использовать химиотерапию; в качестве терапии второго ряда — биотерапию (Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е., 2005; Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я., 2010). При наличии карциноидного и нейроэндокринных синдромов химиотерапия применяется вместе с аналогами соматостатина. При низкодифференцированном карциноиде и мелкоклеточном раке лёгких применяют адъювантную химио- или лучевую терапию (Penezic Z. и соавт., 2004). В случаях, когда хирургическое лечение невозможно или противопоказано,

используют ингибиторы стероидогенеза: кетоконазол (200–400 мг 2–3 раза в сутки (Kamenicky P. и соавт., 2011). Длительное применение данного класса препаратов пациентами с синдромом Кушинга, вызванным АКТГ-эктопическим синдромом, приводило к спонтанной и стойкой ремиссии заболевания (Sharma S.T., Nieman L.K., 2012).

Обсуждается потенциальное преимущество использования агонистов соматостатина и дофамина, применение которых патогенетически оправдано. Так, нейроэндокринные опухоли, являющиеся причиной АКТГ-эктопического синдрома, в частности, карциноид бронхов, часто экспрессируют на своей поверхности рецептор SSTR-2 (de Herder W.W. и соавт., 2003) и SSTR-5 (Batista D.L. и соавт., 2006). Была показана взаимосвязь между активной экспрессией рецепторов к соматостатину и приверженности пациентов к лечению: при болезни Иценко–Кушинга экспрессия указанных рецепторов была ниже, чем при АКТГ-эктопическом синдроме, что коррелировало с положительными результатами лечения в последнем случае (Doi M. и соавт., 2010; Tani Y. и соавт., 2011).

В недавнее время появились данные о лечении пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом агонистами дофаминовых рецепторов (Pivonello R. и соавт., 2004; Petrossians P. и соавт., 2010). При АКТГ-эктопическом синдроме происходит более активная экспрессия рецепторов к дофамину, чем при болезни Иценко–Кушинга, что обуславливает возможность лимитированного использования агонистов дофаминовых рецепторов в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ (Pivonello R. и соавт., 2005, 2007; Tateno T. и соавт., 2009). Таким образом, выявление активности экспрессии клеточных рецепторов в новообразованиях, вырабатывающих АКТГ, позволит с большей точностью предугадать приверженность пациента к проводимой терапии (Tani Y. и соавт., 2011). Однако в настоящее время агонисты соматостатина и дофамина используются лишь в качестве адъювантной терапии (Hearn P.R. и соавт., 1988; Pivonello R. и соавт., 2005).

### **Прогноз, выживаемость пациентов и качество жизни**

Успехи в лечении пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом улучшили общую выживаемость тех из них, чей прогноз на сегодняшний день зависит от локализации и гистологической картины первичного очага. Худший прогноз имеют больные с мелкоклеточным раком лёгких, которые, как правило, умирают в течение 12 месяцев с момента постановки диагноза (в среднем 6–8 месяцев). Пациенты с бронхиальными карциноидами имеют лучший прогноз по сравнению с больными с нейроэндокринными опухолями другой локализации. Опухоли вилочковой железы и феохромоцитомы занимают промежуточное положение. Опухоли островков Лангерганса поджелудочной железы и медуллярный рак щитовидной железы являются агрессивными и в 80 % случаев имеют метастазы уже на момент постановки диагноза (Dorрман J.L. и соавт., 1994). У пациентов с метастазирующими АКТГ-продуцирующими опухолями данной локализации двухлетняя выживаемость составляет 60 %, а пятилетняя – около 16 % (Doi M. и соавт., 2003). Пациенты с неясной локализацией опухоли при адекватном лечении имеют благоприятный прогноз (Isidori A.M. и соавт., 2006). В целом уровень смертности при АКТГ-эктопическом синдроме варьирует от 18 до 73 % в зависимости от длительности наблюдения. От метастазов умирает 81 % пациентов (Isidori A.M. и соавт., 2005, 2006).

Пациенты с АКТГ-эктопическим синдромом имели более высокие значения стандартизированного отношения смертности, чем больные с болезнью Иценко–Кушинга, аденомой надпочечников и АКТГ-независимой двусторонней гиперплазией надпочечников. Данный параметр зависел от активности заболевания к моменту смерти, возраста, пола и общей продолжительности заболевания в активной стадии. Наиболее частыми причинами смерти являлись сосудистые события – 40 %, в т.ч. сердечно-сосудистые – 29 и цереброваскулярные – 11 %; а также инфекции – 12 % (Yaneva M. и соавт., 2013).

Проведение адреналэктомии у больных с АКТГ-эктопическим синдромом позволяет существенно улучшить клиническое течение заболевания:



удаётся добиться снижения артериального давления, массы тела, восстановления мышечной силы, уровня калия в сыворотке крови, нормализации углеводного обмена (Alberda W.J. и соавт., 2012; Ritzel К. и соавт., 2013). При проведении адреналэктомии уровень смертности и осложнений сравнительно невысок – в 3 и 18 % случаев соответственно. Синдром Нельсона возникает у 21 % больных. Послеоперационная смертность составляет 17 % в течение 41 месяца, при этом 46 % всех смертей происходит в первый год после проведения операции (Ritzel К. и соавт., 2013).

На сегодняшний день существует несколько шкал оценки здоровья пациентами с синдромом Кушинга: CushingQoL, Tübinger, а также краткий неспецифический опросник по качеству жизни SF-36. По методикам опросников CushingQoL и SF-36, было выявлено, что у пациентов данного профиля существенно снижается уровень качества жизни. При этом, по результатам анкетирования, отмечалась прямая корреляция между повышением уровня кортизола и ухудшением качества жизни. Линейный регрессионный анализ показал, что женский пол и гиперкортизолемиа являются основными предикторами ухудшения качества жизни у пациентов с синдромом Кушинга (Webb S.M. и соавт., 2008).

В послеоперационный период у больных с АКТГ-эктопическим синдромом отмечается улучшение показателей опроса, что однако не свидетельствует о нормализации качества жизни больных (Lindsay J.R. и соавт., 2006). При этом показатели анкетирования не коррелировали с давностью операционного вмешательства даже при условии длительного контроля над гиперкортизолемией. И, напротив, в течение первого года после операции отмечалось улучшение психических параметров (более 60 % больных). Под влиянием высоких доз кортизола происходит ухудшение когнитивных функций пациента, в частности, способности к запоминанию, что объясняет деморализацию и физиологический стресс даже во время ремиссии синдрома Кушинга, а следовательно, и к ухудшению качества жизни. Отмечено, что вероятность формирования суицидального мышления и панических атак может возрастать с рецидивом гиперкортизолемии (Arnaldi G. и соавт., 2003). Кроме того,

имеются данные о прямой корреляции предоперационного уровня кортизола в моче с дальнейшим прогнозом и качеством жизни у пациентов в послеоперационный период (Milian M. и соавт., 2012).

Качество жизни больных в послеоперационный период может оставаться неудовлетворительным даже при условии адекватного гормонального контроля. АКТГ-эктопический синдром оказывает глубокое действие на физическое и эмоциональное здоровье пациента, поэтому послеоперационное восстановление происходит чрезвычайно медленно. Скорость восстановления может зависеть от множества факторов, в частности, от адекватности заместительной терапии. Вот почему оценка физиологического благополучия и функциональных способностей должны рутинно оцениваться у таких больных наряду с традиционными гормональными и клиническими исследованиями (Mishra A.K., Agarwal A., 2007).

В течение 3–12 месяцев после оперативного вмешательства у пациентов наблюдается улучшение витальных и психических показателей, в то время как при консервативном лечении качество жизни остаётся стабильно низким (Iacobone M. и соавт., 2012). При этом происходит не только статистически достоверное улучшение результатов опроса, но и существенное смещение уровня качества жизни в сторону нормализации данного показателя (Lindsay J.R. и соавт., 2006; Psaras T. и соавт., 2010; Santos A. и соавт., 2012). Однако полного восстановления не происходит: согласно проведённым исследованиям, у 34 % больных в послеоперационный период сохраняется депрессия, что существенно влияет на качество жизни больных, а следовательно, и на результаты анкетирования (Pikkarainen L. и соавт., 1999).

Таким образом, несмотря на то что в последние годы достигнут значительный прогресс в области диагностики и лечения опухолей, АКТГ-эктопический синдром до сих пор остаётся камнем преткновения для эндокринологов всего мира. Диагностика источника эктопической продукции АКТГ является ключевой проблемой в ведении пациентов данного профиля. И это неслучайно, ведь от того, насколько быстро будет локализована опухоль, зависит прогноз и качество жизни пациента в дальнейшем. К сожалению,

нию, даже комбинирование нескольких самых современных методов диагностики не позволяет добиться положительных результатов. В нашей практике нередки случаи, когда новообразования выявляют уже на стадии метастазирования, когда обширная топонимика опухоли делает применение радикальных методов лечения запоздалым.

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что ведение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом требует особой слаженности в работе и профессионализма от врачей различных специальностей. Проявление настойчивости при диагностировании синдрома гиперкортицизма позволит предотвратить метастазирование опухоли и своевременно начать лечение, что приведёт к улучшению прогноза и повышению качества жизни данной категории больных.

## ГЛАВА 2. Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и хирургического лечения 70 пациентов с АКТГ- продуцирующими опухолями различной локализации, которым выполнялось хирургическое лечение в период с 2000 по 2014 гг. Возраст больных варьировал от 17 до 64 лет; практически равное соотношении мужчин и женщин. С целью сравнительной оценки клинико-функционального состояния пациентов и качества их жизни в отдалённом послеоперационном периоде в ходе работы проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, подвергшихся хирургическому лечению, а также обследование пациентов с АКТГ-продуцирующими опухолями до и после проведённого хирургического лечения (удаление первичного источника, билатеральная адреналэктомия). Общая характеристика обследуемых на момент установления диагноза представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика больных с АКТГ-эктопическим синдромом на момент установления диагноза

Параметр	Значение
Количество пациентов, n	70
Соотношение мужчины:женщины, %	1:1,7
Возраст мужчин, Me (Q25-Q75)	30,5 (24,0–55,5) года
Возраст женщин, Me (Q25-Q75)	43 (30,5–53,5) года
Длительность заболевания, Me (Q25-Q75)	24 (12–54) месяца

Большая часть пациентов обследована и наблюдается на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр (директор – академик РАН и РАМН, д.м.н., проф. И.И. Дедов; зав. отделением – д.м.н., проф. Л.Я. Рожинская). Хирургическое удаление нейроэндокринной опухоли, продуцирующей АКТГ, было выполнено 69 пациен-

там, с последующим морфологическим исследованием удалённой ткани. Различные виды оперативных вмешательств выполнены в отделении эндокринной хирургии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. Н.С. Кузнецов), в хирургическом торакальном отделении Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (руководитель – д.м.н., проф. А.Ю. Аблицов), в торакальном отделении Института хирургии им. А.В. Вишневского (руководитель – к.м.н. А.А. Печетов.), в отделении эндокринной хирургии ПГМУ им. И.М. Сеченова (руководитель – к.м.н. Л.И. Ипполитов), на базе отделения торакальной онкологии торакоабдоминального отдела Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (руководитель – д.м.н., проф. Б.Е. Полоцкий).

Период наблюдения пациентов после проведения хирургического лечения составил от одного года до 13 лет.

Пациенты поступали по направлениям эндокринологов по месту жительства с клинической картиной гиперкортицизма. Было проведено клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб и анамнестических данных, физикальный осмотр (степень и тип ожирения, цвет и состояние кожных покровов лица, туловища и конечностей, наличие или отсутствие стрий, гирсутизма), лабораторные исследования и топический поиск очага эктопической секреции АКТГ после исключения центральной продукции АКТГ.

Наличие эндогенного гиперкортицизма устанавливали на основании повышенного уровня кортизола в суточном анализе мочи, нарушения ритма кортизола крови и отрицательной малой дексаметазоновой пробы (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Марова Е.И., 1999; Nieman L.K. и соавторы, 2008). АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм диагностировали при нормальном или повышенном уровне АКТГ крови и повышенном кортизоле в крови и моче. Для подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма наблюдался суточный ритм секреции адренокортикотропного гормона в цельной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (*EDTA*) и кортизола в сыворотке крови в 8.00 и 23.00 часа.

Гормональные исследования крови и слюны проводились стандартными наборами на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 601 (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Сбор слюны производился в 23.00 два дня подряд с использованием системы Salivette (Sarstedt, Германия). Исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии (рук. отделения – А.В. Ильин). Забор крови из периферической вены выполнялся утром натощак в период с 8.00 до 10.00, за исключением вечернего кортизола и АКТГ, определение которых проводили в промежутке между 21.00 и 23.00 часами. Определение свободного кортизола в суточной моче проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате VitrosECi (Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson, США) с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром. Сбор суточной мочи проводили по стандартной методике. Исследования выполнялись в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – д.м.н., проф. Н.П. Гончаров). Избыточными считали уровни АКТГ выше 66,0 пг/мл в 8.00 и выше 30,0 пг/мл в 23.00, кортизола – выше 626,0 нмоль/л в 8.00 и выше 270,0 нмоль/л в 23.00 часа. Избыточным считали уровень кортизола в слюне выше 9,4 нмоль/л (Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и соавт., 2011). Избыточным считали уровень свободного кортизола в суточной моче более 413 нмоль/сутки.

Малую дексаметазоновую пробу выполняли по стандартной методике. Для этого в 23.00 пациент принимал 1 мг дексаметазона, после чего в 8.00 следующего дня проводили забор крови с последующим определением концентрации кортизола. Пробу считали положительной в случае снижения уровня кортизола < 50 нмоль/л (принятая точка разделения для выявления эндогенного гиперкортицизма по современным клиническим рекомендациям (Nieman L.K. и соавт., 2008). Отрицательные результаты пробы подтверждали наличие эндогенного гиперкортицизма. Ночной большой подавляющий тест проводили по аналогичному протоколу, с тем отличием, что доза дексаметазона составляла 8 мг (16 таблеток). Снижение уровня кортизола крови после приёма 16 таблеток дексаметазона более чем на 60 % от исходного расценивали как центральную форму гиперкортицизма, отсутствие снижения

уровня АКТГ менее чем на 60 % свидетельствовало в пользу АКТГ-эктопического синдрома.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином проводили на васкулярной рентгеновской системе визуализации для инвазивных и диагностических процедур AlluraXper FD20 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Нидерланды). После стандартной подготовки больного и премедикации катетеры поочерёдно проводили через бедренные вены и устанавливали в нижних каменистых синусах. Положение катетеров оценивали с помощью венографии. Забор крови для определения АКТГ проводили одновременно из нижних каменистых синусов и периферической вены два раза до стимуляции и затем через 3, 5 и 10 минут после внутривенного введения десмопрессина в дозе 8 мкг (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл) для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций Ferring Pharmaceuticals, Швейцария). Результаты забора крови оценивались на основании расчётного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до и после стимуляции десмопрессином. Градиент АКТГ  $\geq 2$  до и  $\geq 3$  после введения препарата свидетельствовал о наличии болезни Иценко–Кушинга, более низкие значения градиента – АКТГ-эктопического синдрома (Дедов И.И., Белая Ж.Е. и соавт., 2009).

## **2.2. Методы исследования**

На всех этапах топической диагностики и лечения общий анализ крови и мочи, биохимический анализ, гормональное исследование, оценку электролитного состава и гемостаза крови пациентов проводили по стандартной методике. Полученные данные использовались и для оценки тяжести симптомов и осложнений гиперкортицизма с целью последующей их коррекции. В рамках обследования и оценки тяжести осложнений гиперкортицизма с целью последующей их коррекции пациентам проводили регистрацию ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, денситометрию, рентгенографию тазобедренных суставов и позвоночника.

Для исключения наличия опухоли гипофиза всем пациентам проводили МРТ головного мозга с введением контрастных препаратов по показаниям на

магнитно-резонансном томографе Magnetom Harmony (Siemens, Германия) в отделении магнитно-резонансной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. А.В. Воронцов). В случае отсутствия опухоли в гипофизе, наличия градиента концентрации АКТГ более двух при проведении селективного забора крови из кавернозных синусов инициировали дальнейший поиск нейроэндокринной опухоли, секретирующей АКТГ.

Во время исследования сочетали различные методы топической диагностики. Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение рентгенографии органов грудной клетки (Axiom Icons R200, Siemens, Германия), УЗИ щитовидной железы, молочных желёз, почек, органов брюшной полости и малого таза (Voluson E8 General Electric, APLIO 500, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), видеофиброгастродуоденоскопии или ректосигмоколоноскопии (Olimpus GIF Type 1 TQ 160, Olympus CF Type Q160 AL).

На следующем этапе топической диагностики, согласно современным стандартам ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями неизвестной локализации, приступали к выполнению МСКТ/МРТ (Ricke J., Klose K.J., 2000). На базе отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. О.В. Ремизов) проводили МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с введением контрастного препарата «Оптирей 300» (Тайко Хэлскэа, Канада) на аппарате Aquilion One (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). МРТ-исследования выполняли на аппаратах Magnetom Harmony (Siemens, Германия). Стандартная программа обследования пациента на магнитно-резонансном томографе состояла из получения МР-изображений в трёх плоскостях как минимум в режимах T1 и T2.

Сцинтиграфия всего тела/брюшной полости и забрюшинного пространства проводилась при помощи однофотонного эмиссионного компьютерного томографа (гамма-камера) (LFOV Searl). В качестве радиофармпрепарата использовались октреотид, меченный радионуклеидом  $^{111}\text{In}$  (Фарм Синтез, Россия), метайодбензилгуанид, меченный радионуклеидом  $^{123}\text{I}$



(«Медрадиопрепарат», Россия) или  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех (Диамед, Россия). Данный метод исследования применяли в качестве дополнительной визуализации опухоли в случаях, когда КТ/МРТ давали сомнительные результаты, требующие подтверждения.

ПЭТ проводилась на аппарате Biograph-64 (Siemens, Германия) в режиме 3D-сканирования с внутривенным контрастированием  $^{18}\text{F}$ дезоксифторглюкозой. Данный метод также применяли при получении сомнительных результатов МСКТ/МРТ-исследований.

В случае, если применение визуализирующих методов лечения позволяло выявить источник эктопической продукции АКТГ, и в отсутствие противопоказаний прибегали к хирургическому лечению.

Исходя из размеров опухоли лёгких, её локализации и наличия сопутствующей патологии определялся объём резекции лёгочной паренхимы. Были выполнены лобэктомии, бронхотомия с бронхопластической реконструкцией, анатомические резекции лёгких в объёме сегментэктомии. При обнаружении опухоли слепой кишки и червеобразного отростка выполнены лапароскопические гемиколэктомии, при выявлении НЭО печени проведена гемигепатэктомия, при обнаружении опухоли надпочечников осуществляли адреналэктомию. При локализации НЭО в тимусе удаляли новообразования переднего средостения. В послеоперационном периоде при развитии признаков надпочечниковой недостаточности проводили заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Критерием эффективности лечения являлось падение уровня утреннего АКТГ ниже референсного диапазона (7,0–66,0 пг/мл) в течение первых суток после операции.

После оперативного вмешательства всем пациентам рекомендована ежегодная госпитализация по месту жительства или в ФГБУ ЭНЦ с прохождением полного инструментального и лабораторного обследования.

Морфологический анализ послеоперационного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Исследования проводились в отделении патоморфологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением

– А.Ю. Абросимов) и на базе отделения патологической анатомии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского (рук. отделения – д.м.н., проф. И.А. Казанцева). Изготовление и окраска препаратов проводились по стандартной методике. Морфологическая оценка образцов проводилась в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ для опухолей лёгочной локализации (2004) и органов желудочно-кишечного тракта (2010).

Для иммуногистохимического исследования материала использовались моно- и поликлональные мышиные и кроличьи антитела к общим маркерам нейроэндокринных опухолей (хромогранин А, синаптофизин, CD56), АКТГ и АКТГ-подобным гормонам (соматотропный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, кортиколиберин), гормонам, участвующим в фосфорно-кальциевом обмене (паратиреоидный гормон и кальцитонин), а также к маркеру клеточной пролиферации Ki-67, цитокератину-19. Производители антител – NovoCastra (Leica Microsystems, Германия), ABD serotec (Bio-Rad Laboratories, Inc., США), Dako (Dako Inc., Дания), Epitomics (Epitomics, США), Gramsch Laboratories (Gramsch Laboratories, Германия), Novus Biological (Novus Biological, США). Также использовался набор антител к рецепторам соматостатина различных классов и рецепторам дофамина 2 типа.

Индекс пролиферативной активности (ИПА) рассчитывали как процентное отношение числа Ki-67-позитивных клеток ( $\times 400$ ) к общему числу опухолевых клеток в проанализированных полях зрения.

Осложнений после хирургических вмешательств не было.

Из 69 больных, которым предстояло оперативное лечение, случайным образом было отобрано 27 участников анкетирования по оценке качества жизни на дооперационном этапе. Оценка качества жизни проводилась непосредственно самими больными, отвечавшими на вопросы, включённые в анкеты. Перед анкетированием каждому пациенту разъяснялось, что в опросе нет правильных либо неправильных ответов, он сам должен отметить именно те пункты, которые, на его взгляд, соответствуют его состоянию, самочувст-

вию, проблемам. Через шесть месяцев после оперативного вмешательства анкетирование повторили, что позволило провести сравнительную оценку состояния пациентов до и после проведения хирургического лечения. Контрольный опрос проводился в рамках повторной госпитализации либо удалённо – по телефону. Оценка качества жизни также давалась непосредственно самим пациентом, поскольку только в этом случае можно получить наиболее взвешенное заключение. При этом способе интервьюирования исключается возможность влияния эксперта на выбор ответа пациентом.

Оценку качества жизни пациентов проводили при помощи универсального опросника SF-36 (см. Приложение 1) и специализированных опросников Tübingen CD-25 (см. Приложение 2) и CushingQoL (см. Приложение 3), разработанных для пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.

Опросник SF-36 предназначен для оценки качества жизни пациентов с различными хроническими заболеваниями. Он включает в себя 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, оценивающих следующие показатели: физическое функционирование (PF) и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); интенсивность боли (P); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и психологическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100, где 100 соответствует полному здоровью. Первые четыре шкалы характеризуют физический компонент здоровья, остальные – психический компонент здоровья. Результаты представляются в виде оценок в баллах по восьми шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Опросник Tübingen CD-25 представляет собой пятиранговую шкалу, содержащую варианты ответа «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «всегда», соответствующие значениям от 0 до 4. Анкета предназначена для оценки качества жизни пациентов в связи с длительной экспозицией гиперкортицизма. Опросник содержит специфические для данной патологии вопросы, затрагивающие такие сферы жизни, как психическое здоровье, сексуальная

активность, взаимодействие с окружающим миром, особенности пищевого поведения, толерантность к физическим нагрузкам и когнитивные способности. Результаты опроса оценивали отдельно для каждой подгруппы вопросов, а также суммарно по итогам всего анкетирования. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где 0 баллов соответствует полному благополучию, а 100 баллов – полному неблагополучию.

CushingQoL представляет собой пятиранговую шкалу, предназначенную для оценки качества жизни пациентов в связи с длительной экспозицией гиперкортицизма. Ответы оцениваются по следующим категориям: «всегда», «часто», «иногда», «редко», «никогда» или «очень много», «немало», «в некоторой степени (отчасти)», «очень мало» и «нет вообще». Шкала ответов варьирует от 1 до 5. Единице соответствует «всегда» или «очень много», пятерке – «никогда» или «нет вообще». Опросник состоит из 12 вопросов, которые позволяют получить информацию о субъективной оценке пациентом его функциональных способностей, психического состояния, о влиянии заболевания на самочувствие, взаимодействие с окружающим миром и самооценку пациента, а также о выраженности симптомов заболевания. Результаты опроса варьируют от 0 до 100 баллов, где 0 баллов характеризует полное неблагополучие, а 100 баллов – полное благополучие пациента.

До операции оценку качества жизни больных с АКТГ-эктопическим синдромом проводили при помощи специализированных опросников Tübingen CD-25 и CushingQoL. Послеоперационный сбор данных осуществлялся при помощи универсальной анкеты SF-36 и специализированного опросника CushingQoL. Во время опроса также учитывали последние результаты гормонального анализа (АКТГ, кортизол).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statisticafor Windows 6.0 (StatSoft, США) и MedCalc 7.0 (MedCalc Software, Бельгия). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я процентиль – Q25-Q75). При наличии нормального распределения результаты представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD). Для представления качественных параметров использовались

абсолютные значения и доли, выраженные в процентах. Для сравнения двух зависимых групп использовали W-критерий Уилкоксона. Для выявления различий между несколькими независимыми группами использовали тест Краскела–Уоллиса. При сравнении двух независимых групп для нормального распределения по непрерывным признакам использовали критерий Манна–Уитни. Зависимость одной переменной от другой рассчитывалась при помощи регрессионного анализа. Наличие корреляции между двумя выборками для ненормального распределения оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для расчёта чувствительности и специфичности методов топической диагностики применяли ROC-анализ. Результаты представлены в виде показателя *AUC* и доверительного интервала (CI). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты анкетирования с помощью опросника SF-36 рассчитывали в соответствии с инструкцией по обработке полученных данных (<http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>).

Результаты опроса Tübingen CD-25 оценивали отдельно для каждой подгруппы вопросов, а также суммарно по итогам всего анкетирования по формуле:

$$Y = X / (\max - \min) \times 100, \text{ где}$$

*Y* – суммарный показатель качества жизни пациента по шкале от 0 до 100 баллов;

*X* – сумма баллов, полученных при ответе на вопросы определённой подгруппы/всей анкеты;

*max* – максимальное количество баллов, возможное при ответе на вопросы подгруппы/всей анкеты;

*min* – минимальное количество баллов, возможное при ответе на вопросы подгруппы/всей анкеты.

Полному благополучию соответствует 0 баллов; полному неблагополучию – 100 баллов.

Результаты опроса CushingQoL для каждого конкретного больного рассчитывались по формуле:

$$Y = (X - \min) / (\max - \min) \times 100, \text{ где}$$

Y – показатель качества жизни пациента по шкале от 0 до 100 баллов;

X – сумма ответов на все вопросы анкеты, выраженная в баллах в соответствии с инструкцией;

max – максимальное количество баллов, возможное при ответе на вопросы анкеты;

min – минимальное количество баллов, возможное при ответе на вопросы анкеты.

Полное неблагополучие характеризуется как 0 баллов. 100 баллов характеризуют полное благополучие пациента.

### ГЛАВА 3. Сравнение различных методов лабораторной и топической диагностики при АКТГ-эктопическом синдроме

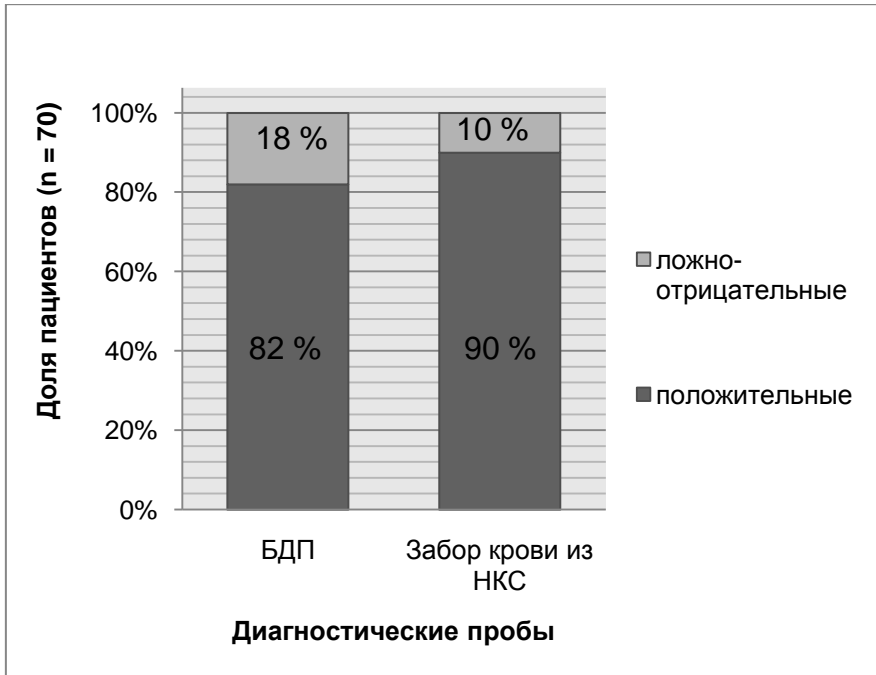
#### Лабораторная диагностика АКТГ-продуцирующих опухолей

Нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола отмечалось у всех исследуемых. В вечерние часы уровни АКТГ и кортизола у 100 % пациентов превышали референсные значения. В утренние часы это отмечалось в 94 % случаев для кортизола и 85 % для АКТГ. Уровень свободного кортизола в суточной моче и слюне был значительно повышен ( $n = 47$  и  $n = 15$  соответственно). Медиана для кортизола в моче превысила верхнюю границу нормы в 7 раз, в слюне – в 6 раз (табл. 2).

**Таблица 2.** Результаты гормонального исследования у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на момент установления диагноза

Параметр	Результат Me (Q25-Q75)	Норма
АКТГ, утро (пг/мл)	144,9 (94,6–227,8)	7,0–66,0
АКТГ, вечер (пг/мл)	160,0 (95,7–226,5)	0,0–30,0
Кортизол, утро (нмоль/л)	1180 (867–1470)	123,0–626,0
Кортизол, вечер (нмоль/л)	1101 (730–1389)	46,0–270,0
Свободный кортизол суточной мочи (нмоль/сут) ( $n = 47$ )	2780 (1700–4500)	60,0–413,0
Свободный кортизол слюны в 23.00 (нмоль/л) ( $n = 15$ )	54,5 (31,8–132,5)	0,5–9,4

С целью подтверждения наличия эндогенного гиперкортицизма пациентам проводили ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. Результаты данной пробы в нашем исследовании оказались достоверными в 100 % случаев. Как видно из представленного ниже графика (рис. 1), двусторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином 8 мкг внутривенно позволяет добиться чувствительности – 90,2 % для диагностики АКТГ-эктопического синдрома среди пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом.



**Рис. 1.** Чувствительность результатов проведения стимулирующих проб у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

С целью дифференциальной диагностики между болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопическим синдромом всем пациентам проводились большая дексаметазоновая проба и селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином.

Статистическая обработка данных продемонстрировала, что забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином обладает высокой точностью в отношении дифференциальной диагностики АКТГ-эктопического синдрома, давая достоверный результат в 90 % наблюдений. Проведение БДП также даёт удовлетворительные результаты, однако доля ложно-отрицательных заключений при применении данной пробы значительно выше, чем при стимуляции десмопрессином с последующим забором крови из нижних каменных синусов (18 и 10 % соответственно). При селективном заборе крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином и оценкой градиента пролактина чувствительность метода составила 100 %.

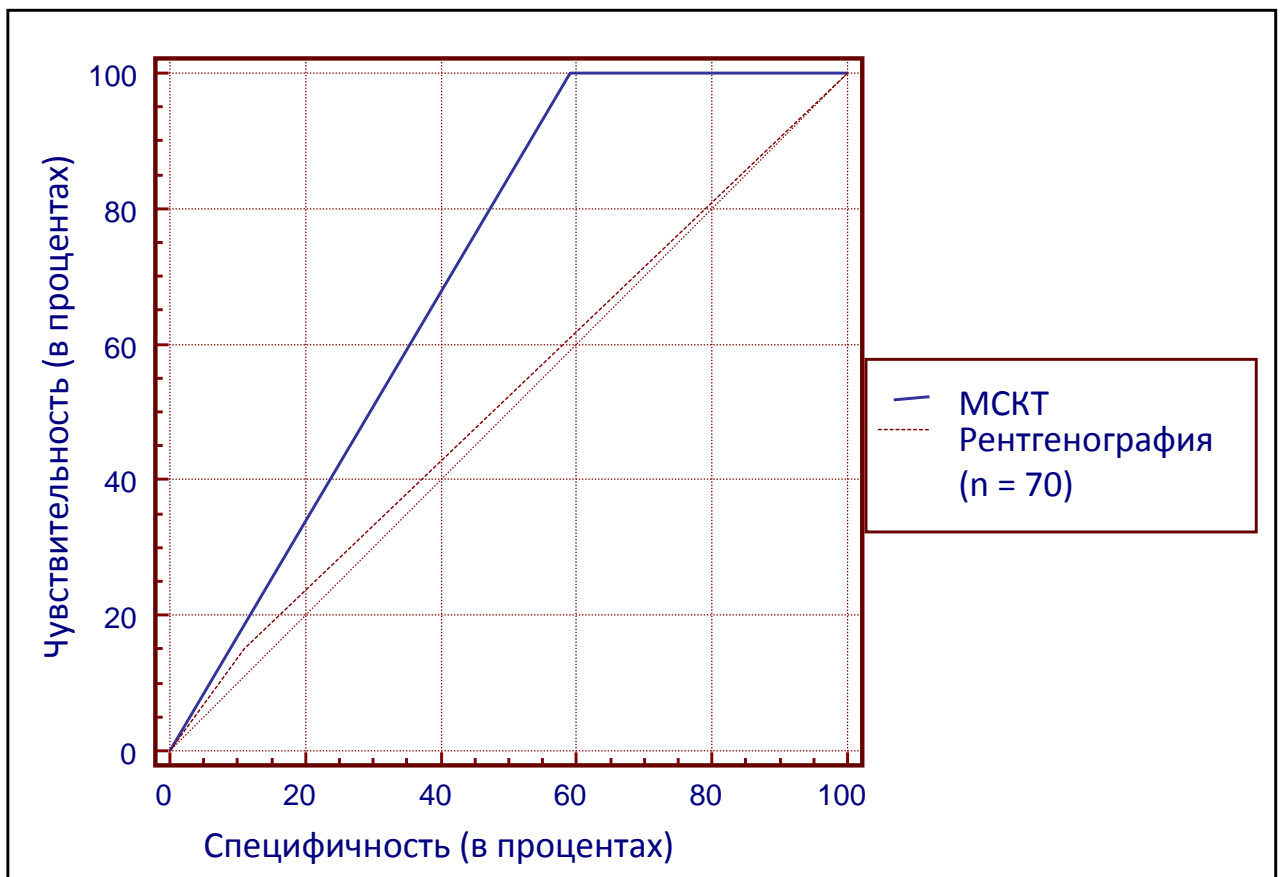
Результаты проведённого исследования сопоставимы с данными мировой литературы.



## Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии для АКТГ-продуцирующих опухолей лёгочной локализации

При проведении топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей лёгочной локализации чувствительность и специфичность мультиспиральной компьютерной томографии составляют соответственно 83 и 40,7 % (рис. 2).

Анализ полученных данных также продемонстрировал, что рентгенография органов грудной клетки обладает значительно меньшей чувствительностью, но значительно большей специфичностью, чем МСКТ (15,2 и 81,9 % соответственно). Однако статистическая обработка результатов установила, что показатель площади под *ROC*-кривой (*AUC*) для МСКТ органов грудной клетки был значительно выше такового для рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей лёгочной локализации – соответственно 0,704 (95 %, доверительный интервал (CI) 0,585–0,805) против 0,521 (95 % CI 0,400–0,639), что по шкале значений *AUC* можно интерпретировать как метод «хорошего» и «неудовлетворительного» качества. При этом различия в точности методов были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ; 95 % CI 0,003–0,364).



**Рис. 2.** Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в лёгких

**Клиническое наблюдение № 1: АКТГ-продуцирующая опухоль лёгкого**

В ФГБУ ЭНЦ обратился пациент Д. 16 лет с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость, увеличение массы тела на 12 кг в течение 6 месяцев, головокружение, повышение артериального давления до 170/120 мм рт. ст., боли и слабость в нижних конечностях, боли в поясничном отделе позвоночника, нервозность, раздражительность.

Из анамнеза: считает себя больным с января 2012 года, когда отметил выраженную прибавку массы тела (8 кг за 2 месяца), появление стрий на коже живота и бёдер. К врачу не обращался, связывая изменение массы тела с возросшим аппетитом. В июне 2012 года находился на стационарном обследовании в Национальном институте эндокринологии г. Тбилиси. По данным проведённого обследования отмечено повышение уровня кортизола вечером до 218,9 нг/мл (референсный диапазон 47–98) при нормальных утренних показателях 235,8 нг/мл (24–290); отмечено также повышение уровня АКТГ утром >150 пг/мл (7–63) и вечером 78,6 пг/мл (<19). По данным МРТ головного мозга и надпочечников, патологии не выявлено.

В июле 2012 года пациент был госпитализирован в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ. При поступлении объективно: рост 175 см, масса тела 84 кг, ИМТ 27,4. Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы: диффузно гиперпигментированы. На коже подмышек, передней брюшной стенки, спины, ягодиц, бёдер и голени множественные стрии багрово-синюшной окраски. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена по диспластическому типу (рис. 3). АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 75 ударов в минуту.





**Рис. 3.** Пациент Д., 16 лет. Диагноз: АКТГ-эктопический синдром

При обследовании в биохимическом анализе крови отмечалась гипокалиемия до 3,1 ммоль/л (3,5–5,1); по данным гормонального обследования: АКТГ утром 104 пг/мл (7,0–66,0), вечером 113,8 пг/мл (0,0–30,0); кортизол крови утром 1469 нмоль/л (123,0–626,0), вечером 1390 нмоль/л (46,0–270,0); кортизол в слюне утром 42,4 нмоль/л (6,8–25,9). Малая проба с дексаметазоном отрицательная: кортизол – 705,4 нмоль/л (менее 50). Большая дексаметазоновая проба (с 8 мг дексаметазона) сомнительная: кортизол 765,8 нмоль/л (снижение более чем на 60 % от исходного уровня).

По МРТ головного мозга с контрастированием (08.2012) определяется выраженная неоднородность структуры аденогипофиза. Гипофиз имеет размеры: вертикальный 5 мм, поперечный 14 мм, переднезадний 12 мм. Убедительных данных за наличие аденомы гипофиза не получено. МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии, сообщающейся гидроцефалии. МР-признаки воспалительных изменений в придаточных пазухах носа.

При МСКТ-исследовании органов грудной клетки (08.2012) на полученных изображениях в переднем (S8) сегменте нижней доли правого лёгкого у передне-нижней стенки артериальной ветви 2-го порядка определяется узелок овоидной формы, размерами (вер-

тикальный-поперечный-сагиттальный)  $3,5 \times 6,0 \times 4,0$  мм, неоднородной зернистой структуры, средней нативной плотностью 20–24 НУ, не накапливающий контрастное вещество ни в одну из фаз контрастирования. Заключение: единичный аваскулярный узелок в нижней доле правого лёгкого, наиболее вероятно – локальный фиброз. КТ-признаки реактивного перикардита.

По результатам МСКТ (08.2012), данных за патологические изменения органов брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

Во время стационарного пребывания, по результатам проведённого комплексного лабораторно-инструментального обследования, установлено наличие АКТГ-эктопического синдрома, эндогенного гиперкортицизма тяжёлой степени, однако локализации очага АКТГ-эктопии выявить не удалось. Из осложнений у пациента имелась стероидная остеопения проксимального отдела бедренной кости, симптоматическая артериальная гипертензия I ст., II ст., риск 3. Пациенту была назначена терапия блокаторами стероидогенеза (кетоконазол 200 мг  $\times$  3 раза в сутки); препаратами калия; гипотензивная терапия, на фоне которой отмечено улучшение состояния: достигнуты целевые показатели АД, нормализовались показатели калия в крови, уменьшились проявления депрессивного синдрома.

Следуя рекомендациям стандарта поиска источника продукции АКТГ, пациента повторно госпитализировали в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ через один месяц.

У пациента с выраженной клинической картиной гиперкортицизма на основании повторно проведённых обследований не получено чётких данных за наличие аденомы гипофиза по МРТ головного мозга (исследование в августе и сентябре 2012 г. показало неоднородную структуру аденогипофиза). Учитывая тяжёлое и прогрессирующее течение гиперкортицизма, наличие гипокалиемии в анамнезе, высокий уровень АКТГ, отсутствие суточного ритма секреции АКТГ (153/167 пг/мл), отрицательный результат большой пробы с дексаметазоном и отсутствие аденомы гипофиза (по данным МРТ), а также отсутствие градиента концентрации, по результатам селективного забора крови из нижних каменистых синусов, диагностирован АКТГ-эктопический синдром. Проведён поиск источника эктопии с применением различных визуализирующих методов – МСКТ лёгких и средостения, МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ простаты, щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия. Пациент консультирован заведующим отделением торакальной хирургии больницы им. Филатова, образование в лёгком расценено как вариант нормы. Источник эктопической продукции АКТГ на дооперационном этапе не выявлен. Таким образом, учитывая резуль-

*таты обследований, аваскулярную характеристику образования в лёгком, тяжесть состояния больного, принято решение о проведении двусторонней адреналэктомии по жизненным показаниям, с последующим поиском нейроэндокринной опухоли.*

*В октябре 2012 года под общим обезболиванием первым этапом выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным гистологического исследования (10.2012): гистоархитектоника надпочечника сохранена, отмечена гиперплазия пучковой и сетчатой зон коры, полнокровие; дистрофические изменения со стороны клеточных элементов пучковой зоны.*

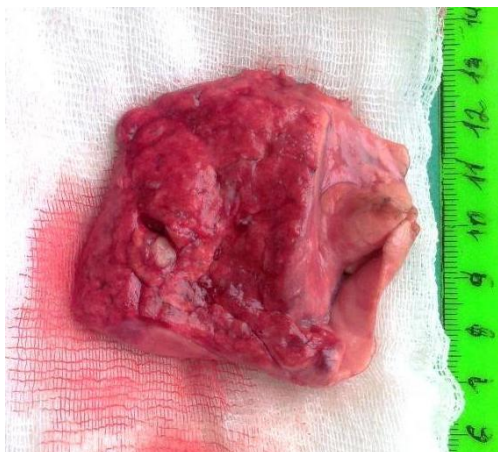
*В послеоперационном периоде сохранялся повышенный уровень кортизола. По данным гормонального анализа крови (10.2012): уровень кортизола утром 1227 нмоль/л, вечером – 1373,0 нмоль/л (46–270). АКТГ утром 163,6 пг/мл (7,0–66,0), вечером – 175,4 пг/мл (0,0–30,0).*

*Продолжен топический поиск АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли. По данным повторного МСКТ-исследования органов грудной клетки (10.2012): на фоне застойных изменений на границе VIII–IX сегментов правого легкого визуализируется новообразование, размерами 4,8 × 5,1 × 5,6 мм, накапливающее контрастное вещество. Заключение: опухоль правого лёгкого.*

*Для уточнения характера узлового образования правого лёгкого данные МСКТ-исследования органов грудной клетки и брюшной полости были проконсультированы в отделении рентгенодиагностики РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Заключение: наличие у пациента выраженной клинической картины АКТГ-зависимого гиперкортицизма не позволяет исключить нейроэндокринную природу очагового образования в нижней доле правого лёгкого. После этого пациент проконсультирован в институте хирургии им. А.В. Вишневского. Рекомендовано оперативное вмешательство в объёме правосторонней нижнедолевой лобэктомии.*

*Учитывая изменение характеристик объёмного образования правого лёгкого (от аваскулярного до активно накапливающего контрастное вещество после адреналэктомии), принято решение о проведении операции по удалению опухолевидного образования правого лёгкого.*

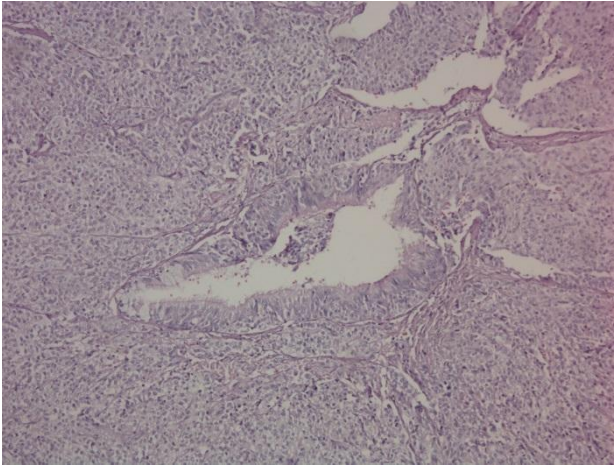
*10.2012 выполнена атипичная сублобарная резекция (сегментэктомия S-7) нижней доли правого лёгкого (рис. 4).*



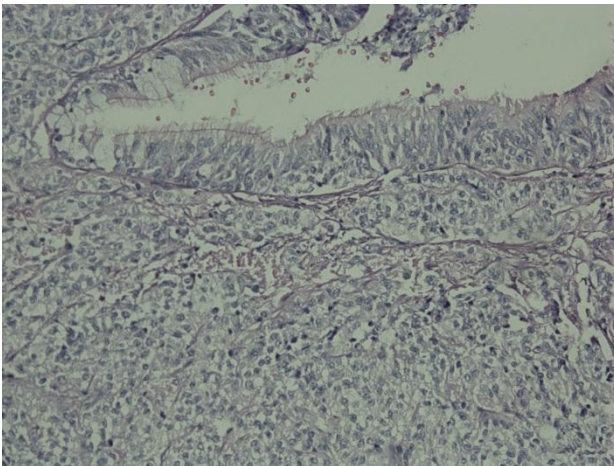
**Рис. 4.** Макропрепарат удалённой нижней доли правого лёгкого

*По данным гистологического исследования, препарат представлен инкапсулированным типичным карциноидом трабекулярного строения (рис. 5, 6). При проведении иммуногистохимического исследования определяются клетки типичного карциноида лёгкого с интрабронхиальным типом роста, экспрессирующие хромогранин А, синаптофизин, АКТГ; экспрессии КРГ, Ki-67 не выявлено.*

*Послеоперационный период протекал без осложнений. По лабораторным данным отмечено выраженное снижение уровня АКТГ утром до 13,8 пг/мл (7,0–66,0). В связи с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде проводилась парентеральная заместительная терапия гидрокортизоном (гидрокортизона натрия сукцинат 150 мг в сутки), с последующим переходом на пероральный приём (гидрокортизон в суточной дозе 35 мг). В послеоперационном периоде клинически отмечено улучшение состояния: уменьшение выраженности гиперемии кожных покровов, уменьшение пастозности лица, слабости в мышцах голени. АД 110/70 мм рт. ст. Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Мы наблюдаем этого пациента в течение года.*



**Рис. 5.** Микропрепарат удалённой нижней доли правого лёгкого  
(окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение в 10 раз)



**Рис. 6.** Микропрепарат удалённой нижней доли правого лёгкого  
(окрашивание гематоксилином и эозином; увеличение в 20 раз)

*В течение года состояние пациента оставалось удовлетворительным. Масса тела 80 кг, ИМТ 26. На коже живота, подмышек, бёдер и спины бледно-розовые стрии.*

*По данным лабораторного обследования: АКТГ утром 49,4 нг/мл (7,0–66,0), вечером – 16,14 нг/мл (0,0–30,0); кортизол сыворотки утром 406 нмоль/л (123,0–626,0), вечером 23,9 нмоль/л (46,0–270,0); уровень калия 4 ммоль/л (3,5–5,1).*

*По результатам МСКТ, данных за рецидив опухолевого процесса не получено.*

*Спустя 14 месяцев после оперативного лечения у пациента вновь возникли характерные жалобы. При обследовании в ФГБУ ЭНЦ по данным гормонального обследования: АКТГ утром 170 нг/мл (7,0–66,0), вечером – 113 нг/мл (0,0–30,0); кортизол крови утром 1200 нмоль/л (123,0–626,0), вечером – 1090 нмоль/л (46,0–270,0). Поиск эктопического очага секреции АКТГ с применением МСКТ, сцинтиграфии, колоноскопии результатов не дал. По жизненным показаниям выполнена лапароскопическая адреналэктомия единственного надпочечника.*

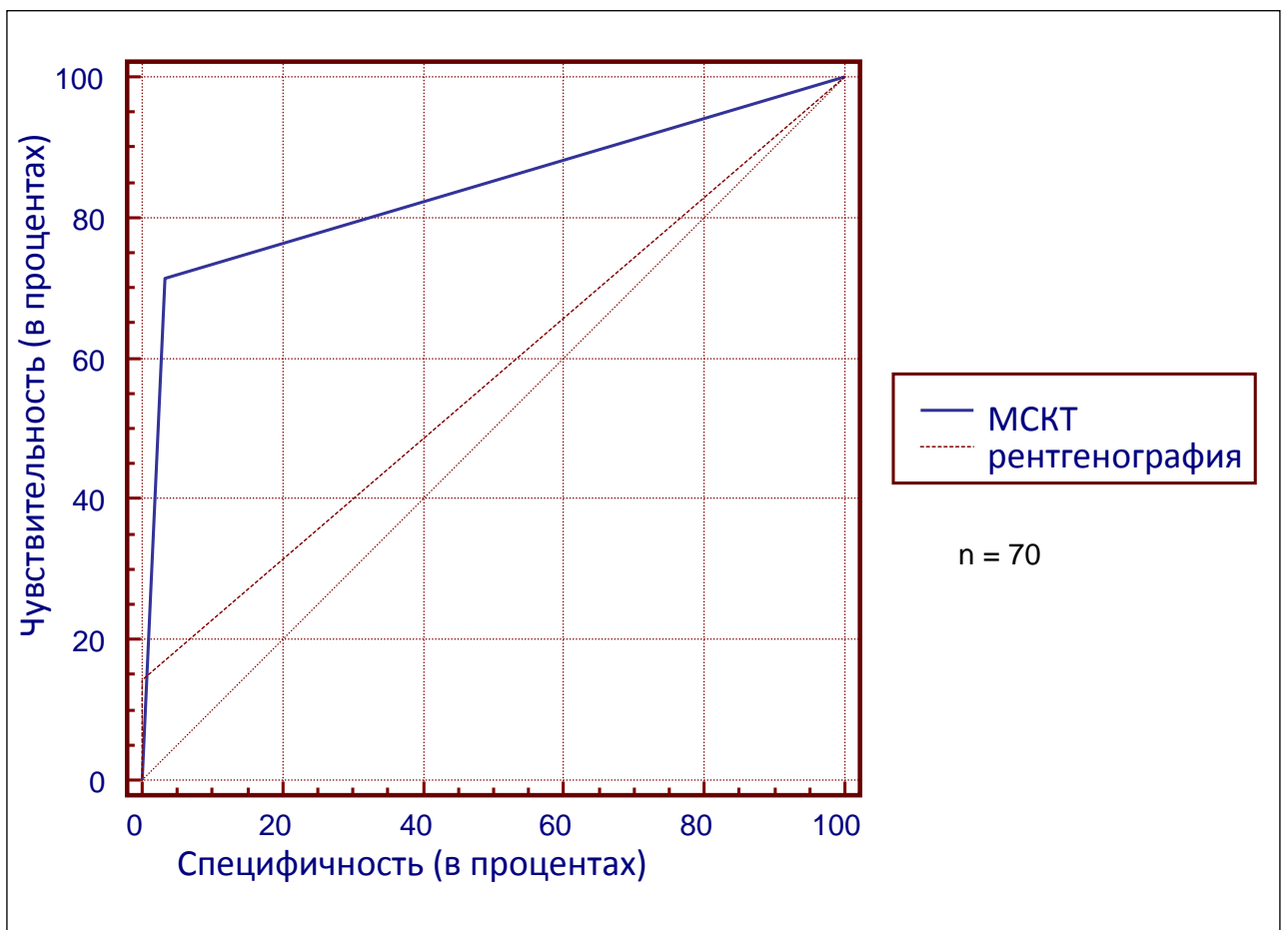
*В настоящее время продолжается динамическое наблюдение пациента, ежегодная госпитализация в ФГБУ ЭНЦ.*

*Таким образом, особенностью данного клинического случая стала невозможность топической диагностики в течение длительного времени, в связи с отсутствием характерных признаков нейроэндокринной опухоли по данным МСКТ.*

*Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния больного, было принято решение о двусторонней адреналэктомии по жизненным показаниям, однако наличие настороженности у лечащих врачей, а также огромный опыт ведения пациентов с гиперкортицизмом позволили через определённое время визуализировать и удалить АКТГ-продуцирующую опухоль нижней доли правого лёгкого.*

**Чувствительность и специфичность МСКТ для АКТГ-продуцирующих опухолей при локализации в тимусе составили соответственно 71,4 и 86,7 % (рис. 7).**

Использование рентгенографии с целью выявления/исключения АКТГ-продуцирующих опухолей средостения демонстрирует значительно более низкую чувствительность (14,3 %) и сопоставимую с МСКТ специфичность (79 %).





**Рис. 7. Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии**

При топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в тимусе

Статистическая обработка данных также установила, что показатель *AUC* для МСКТ органов грудной клетки в отношении топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в тимусе был значительно выше, чем для рентгенографии – 0,840 (95 % CI 0,699–0,933) против 0,571 (95 % CI 0,690–0,928), что, согласно шкале значений данного параметра, можно интерпретировать как метод «высокого» и «неудовлетворительного» качества соответственно. Различия между точностью указанных методов были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ; 95 % CI 0,050%–0,488).

***Клиническое наблюдение № 2: АКТГ-продуцирующий злокачественный карциноид  
вилочковой железы, осложнённый аспирационной пневмонией  
и абсцессом правого лёгкого***

*Пациентка 23 лет экстренно госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в сопорозном состоянии, обусловленном тяжелой энцефалопатией. При поступлении 10.08.2007 в контакт не вступала. С начала марта 2007 года на фоне беременности (12 недель) стала отмечать повышение АД до 170/80 мм рт. ст. По медицинским показаниям (артериальная гипертензия, тяжёлый гестоз) выполнено прерывание беременности. В анамнезе в конце марта отметила угревую сыпь на лице, плечах, предплечьях, избыточный рост волос на лице. Специалистами гинекологического стационара впервые выявлена гипергликемия натощак – 9,8 ммоль/л. После выписки состояние постепенно ухудшалось: нарастала общая слабость, мышечная слабость в ногах, появились отёки ног, учащённое мочеиспускание. С 15 апреля родственники заметили неадекватность поведения: галлюцинации, бред, гипертермию до 37,5°. С 18.04. по 19.04. стационарное лечение в неврологическом отделении в связи с острым полиморфным психическим расстройством. Неврологический статус, исследование спинномозговой жидкости, осмотр окулиста, рентгенография черепа, грудной клетки – без отклонений от нормы. Выявлена гипокалиемия – 1,47 ммоль/л. С 19.04 пациентка перестала передвигаться самостоятельно вследствие выраженной слабости в ногах. На фоне ухудшения состояния переведена в психиатрический стационар, где диагностировано соматически обусловленное полиморфное психотическое расстройство, заподозрены сепсис, пневмония, острая токсическая почка. 24.04 – острая задержка мочи. 25.04 переведена в реанимационное отделение с острой почечной недостаточностью, токсической почкой. Заподозрена цитомегаловирусная ин-*

фекция. В общем анализе крови гемоглобин 95 г/л, СОЭ 15 мм/час, лейкоцитов  $10 \times 10^9$ /л. Посев крови – роста нет. УЗИ живота: без патологических изменений. Диагностирована энцефалополирадикулонейропатия. Продолжена антибиотикотерапия. Заподозрено системное заболевание, назначен преднизолон 90 мг/сут.

С 30 апреля по 14 июня находилась в отделении неврологии ГКБ, где выявили гипокалиемию до 1,5 ммоль/л, гипопротеинемия, нарастание уровня трансаминаз, глюкозы; АКТГ – 387 пг/мл, кортизол – 1592 нмоль/л. При КТ отмечены диффузное увеличение и отёчность надпочечников, выпот в брюшной и плевральных полостях, в черепе – умеренные дистрофические изменения головного мозга; объёмного образования гипофиза нет. С 10 мая отметила кашель с мокротой жёлто-зелёного цвета.

Врачами заподозрен АКТГ-эктопированный синдром, и 14.06 пациентка переведена в отделение эндокринологии УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В анализах крови: гемоглобин 99,6 г/л, СОЭ 66 мм/час, АлАТ 247 МЕ/л, АсАТ 148 МЕ/л,  $K^+$  2,4 ммоль/л, общий белок 4,9 г/дл, альбумин 2,8 г/дл, кортизол 1523 нмоль/л (119–618). КТ органов грудной клетки: двусторонняя полисегментарная плевропневмония, правосторонний плеврит, объёмное образование в переднем средостении.

На фоне проводимой терапии (низорал, мамомит, К-нормин, хумулин Р и Н, альбумин, фортум, метрогил, фраксипарин) тем не менее нарастала энцефалопатия. Переведена в отделение интенсивной терапии, где к лечению добавлен верошпирон, микосист, антибактериальная (амикацин, клиндамицин, ровамицин, зивокс, меронем) и инфузионная терапия, начато парентеральное питание. Состояние прогрессивно ухудшалось. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии УКБ № 1.

При поступлении состояние тяжёлое. Пассивна (не может присесть в постели без посторонней помощи), неадекватна, контакту практически не доступна, не реагирует на обращённую речь, говорит «о своём». Лицо лунообразное. Кожный покров горячий, пигментные пятна на коже подбородка, на плечах, груди, акне на лице, теле, полиморфная сыпь на лице, шее, теле. Голени пастозны, стопы отёчны. Дыхание в лёгких везикулярное, над верхними отделами лёгких с обеих сторон ослаблено, справа в надлопаточной не проводится, над нижними отделами справа также ослаблено. Мелкопузырчатые звонкие хрипы в нижних отделах слева. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумов нет. ЧСС и пульс 90 ударов в минуту, ритмичный. АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, перитонеальных симптомов нет. Печень +3 см, уплотнена. Селезёнка не пальпируется, перкуторно не увеличена. В анализах крови гемоглобин 90,8 г/л, лейкоцитов  $12,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 55 мм/час, цветной показатель 0,97, гипокалиемия, гипергликемия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия. ПЦР на *M. tuberculosis* – отрицательная.

При КТ в 1-м и 2-м сегментах правого лёгкого обнаружена полость  $92,5 \times 61,5 \times 91$  мм с толстыми стенками, неровным, лакунарным внутренним контуром и горизонтальным уровнем жидкости. В окружающей легочной ткани перибронхиально множество септических очагов. Увеличенные лимфоузлы в переднем средостении – парааортальные, паратрахеальные и паразофагеальные. В переднем средостении патологическое образование  $23 \times 19$  мм округлой формы с множеством точечных кальцинатов. Диагностирован абсцесс верхней доли правого лёгкого с признаками аспирационной пневмонии, медиастинальная лимфаденопатия, карциноид вилочковой железы. В динамике: выявленная полость в верхней доле правого лёгкого увеличивалась в размерах, появилось диффузное уплотнение лёгочной ткани типа «матового стекла», прогрессировала медиастинальная лимфаденопатия, увеличился правосторонний гидроторакс.

Проведён консилиум специалистов УКБ № 1. Установлено, что дальнейшее консервативное лечение не имеет перспектив. Единственным шансом, позволяющим спасти жизнь больной, является сочетанная операция – удаление гнойного очага в правом лёгком (лобэктомия или пульмонэктомия) и тимэктомия. Вмешательство сопряжено с чрезвычайно высоким риском фатальных осложнений и должно быть выполнено по жизненным показаниям.

Предоперационный диагноз. Эндогенный гиперкортицизм, АКТГ-зависимая форма. АКТГ-эктопированный синдром тяжёлого течения. АКТГ-продуцирующий карциноид вилочковой железы. Вторичный сахарный диабет. Стероидная миокардиодистрофия. Артериальная гипертензия III ст. повышения АД. Стероидная энцефалопатия, миопатия, остеопороз. Реактивный гепатит. Хронический абсцесс правого лёгкого, двусторонняя полисегментарная плевропневмония тяжёлого течения. Правосторонний плеврит. Синдром системного ответа на воспаление.

30 июля больная оперирована. При ревизии нижние отделы плевральной полости свободны от спаек. В верхней доле воспалительный инфильтрат 10 см. Верхняя доля в области инфильтрата по задней поверхности и в области верхушки плотно спаяна с костальной плеврой. Междолевые и бронхопульмонарные лимфоузлы мягкие, увеличены до 1 см. Вилочковая железа обычных размеров, в толще её найдены две опухоли  $3 \times 2 \times 2$  см и  $1 \times 0,8$  см плотной консистенции с гладкой поверхностью, без признаков инвазии в окружающую ткань. Выполнена верхняя лобэктомия справа, тимомтимэктомия. Гистологическое исследование: в лёгком хронический абсцесс, карнификация. Опухоль вилочковой железы имеет строение мелкоклеточной нейроэндокринной опухоли альвеолярно-солидного строения, без капсулы, с инвазией в жировую клетчатку и наличием опухолевых эмболов в кровеносных сосудах. Иммуногистохимическое исследование: все клетки опухоли дают положительную реакцию с маркёрами нейроэндокринной дифференцировки

– антителами к хромогранину А, синаптофизину, CD56, а также с АКТГ. С антителами к другим исследованным гормонам – глюкагону, соматостатину, гастрину и серотонину – реакция клеток опухоли отрицательная. Индекс пролиферации опухолевых клеток Ki-67 14 %. Заключение: злокачественная АКТГ-секретирующая нейроэндокринная опухоль (злокачественный карциноид).

В послеоперационном периоде отмечена положительная динамика. Регрессировала энцефалопатия, нормализовалось АД, углеводный обмен и водно-электролитный баланс. Пациентка активизирована. Рана зажила первичным натяжением.

Клинически, а также при динамической рентгеноскопии и КТ отмечено разрешение пневмонии в правом и левом лёгком. Уровень кортизола и АКТГ в периферической крови, суточная экскреция кортизола с мочой в пределах допустимых значений. Выписана в удовлетворительном состоянии. Продолжено лечение в онкологическом стационаре.

С октября 2007 года по апрель 2008 года проведено 6 курсов профилактической химиотерапии: цисплатином  $80 \text{ мг/м}^2$  (140 мг) в первый день + этопозид 200 мг 1-е–4-е сутки, перерыв 3 недели. Кроме того, пациентка получала мамомит 750 мг / сут (до января 2008) + октреотид-депо 20 мг в/м (с сентября 2007 по январь 2008 г.).

В январе 2009 года клинически и по результатам гормонального исследования картина рецидива гиперкортицизма на фоне беременности (11–12 недель). 28.01.09 проведено инструментальное удаление плодного яйца на сроке 12 недель. Вновь начата терапия ингибиторами стероидогенеза, препаратами калия, верошпироном, альбумином. Достигнута компенсация имевшихся метаболических расстройств.

02.02.2009. По данным МСКТ органов грудной клетки с контрастированием («Омнипак»), состояние после верхней лобэктомии справа, тимомэктомии. При сравнении данных, полученных 14.02.2009 и 02.02.2009, отмечается увеличение размеров ранее определявшихся лимфатических узлов. Ретростернально на уровне восходящего отдела аорты определяется узловое образование в клетчатке средостения до 1,2 см в диаметре. Заключение: увеличение размеров лимфатических узлов в средостении.

17.03.2009. В РОНЦ им. Блохина проведена медиастинальная лимфаденэктомия. При иммуногистохимическом исследовании медиастинальной клетчатки: клетки опухоли позитивны по экспрессии синаптофизина, хромогранина A+++ , AE1/AE3++ , CD 56+++ , TTF-1++ , очагово экспрессируют кальцитонин, СК 7, СК 20, пролиферативная активность по Mib – не менее 10 %. Заключение: морфоиммуногистохимическая картина соответствует метастазам в лимфоузлах атипичного карциноида. В послеоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии: доксорубицин + араноза, возобновлена терапия октреотидом-депо. После окончания химиотерапии начато лечение рофероном 3 млн ед

три раза в неделю – продолжен приём октреотид-депо 20 мг / сут. Приём мамомита, низорала не возобновлялся.

24.09.2009 сцинтиграфия с <sup>111</sup>In-октреотидом: на сцинтиграммах всего тела, выполненных дважды, с интервалом в 24 часа, очагов патологического накопления радиофармпрепарата не определяется; отмечается его физиологическое накопление почками, печенью, селезёнкой, мочевым пузырем, по ходу толстой кишки.

В дальнейшем продолжена терапия рофероном 3 млн ед 3 раза в неделю + октреотид-депо 20 мг / сут, с последующим увеличением дозы октреотида-депо до 30 мг / сут.

Несмотря на проводимое лечение постепенно нарастали клинические проявления гипекортицизма.

К июлю 2012 года при КТ органов грудной клетки и брюшной полости отмечена лимфаденопатия с вовлечением параэзофагеальных, правых и левых югулярных, поднижнечелюстных, надключичных лимфоузлов, отмечено метастатическое поражение IV сегмента печени.

Учитывая распространённость онкологического процесса, отсутствие эффекта от консервативного лечения, в июле 2012 года в УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова пациентке выполнена двусторонняя адреналэктомия.

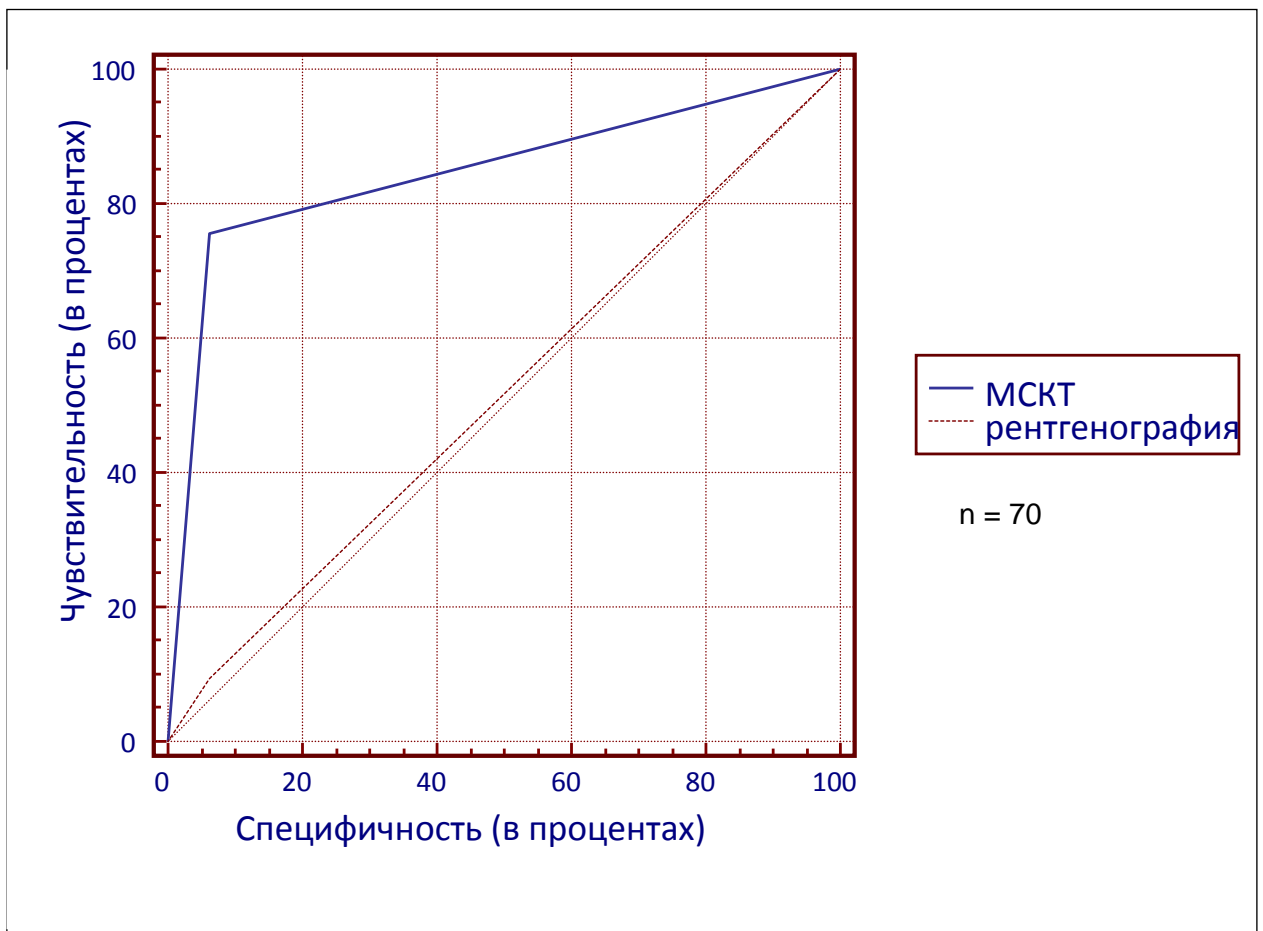
При гистологическом исследовании надпочечников выявлена гиперплазия пучкового слоя коры. На фоне заместительной гормональной терапии выписана из клиники для дальнейшего наблюдения и лечения у онколога и эндокринолога. В настоящее время пациентка чувствует себя удовлетворительно, имеет семью, ребёнка, работает.

### **Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии для АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в грудной клетке (лёгкие, средостение)**

Представленный ниже график (рис. 8) наглядно демонстрирует, что точность рентгенографии значительно уступает таковой для мультиспиральной компьютерной томографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в грудной клетке. Чувствительность и специфичность рентгенографии органов грудной клетки составляют 9,5 и 93,7 % соответственно; для МСКТ органов грудной клетки данные показатели достигают 75,7 и 93,7 % соответственно.

Как показывают статистические данные, при одинаковой специфичности, чувствительность МСКТ значительно превышает таковую для рентгенографии в отношении НЭО грудной клетки.

Полученные данные подтверждает и показатель  $AUC$ , который составил 0,847 (95 % CI 0,771– 0,906) для МСКТ и 0,516 (95 % CI 0,424– 0,607) для рентгенографии органов грудной клетки. Указанные результаты можно интерпретировать следующим образом: согласно шкале значений  $AUC$ , МСКТ и рентгенография представляют собой соответственно методы «высокого» и «неудовлетворительного» качества в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в грудной клетке ( $p < 0,05$ ; 95 % CI 0,242–0,420).



**Рис. 8.** Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в органах грудной клетки

**Клиническое наблюдение № 3: АКТГ-продуцирующая опухоль тимуса.****Распространённый метастатический процесс**

В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка С. 33 лет с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, боли в позвоночнике с иррадиацией в нижние конечности, заложенность носа, отёчность век.

Из анамнеза: считает себя больной с января 2009 года, когда на фоне приёма комбинированных оральных контрацептивов отметила увеличение массы тела, округление лица, нечистоту кожи.

При обследовании по месту жительства в июле 2009 года выявлено повышение уровня кортизола крови в утренние часы до 24 мкг/дл (4,3–22,4), кортизола в суточной моче – до 1742,4 мкг/сут (28–213,7). В ноябре 2009 года была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГУ ЭНЦ. По данным клинико-инструментального обследования: кортизол в 8.00 – 635,5 нмоль/л (123–626), в 23.00 – 641,0 нмоль/л (46–389); АКТГ в 8.00 – 86,7 пг/мл (8,0–66,0), в 23.00 – 110,8 пг/мл.; свободный кортизол мочи – 4608 нмоль/сутки (59,2–413); кортизол слюны утром – 51,8 нмоль/л (3,6–41,3), вечером – 63,9 нмоль/л (0,8–8,3). Большая дексаметазоновая проба отрицательная. По данным селективного венозного забора крови из нижних каменистых синусов, на фоне стимуляции десмопрессином исключен центральный генез гиперкортицизма, установлен диагноз – АКТГ-эктопический синдром с гиперкортицизмом тяжёлого течения. По данным УЗИ щитовидной железы: в передне-верхнем средостении определяется гипоехогенное образование с чёткими контурами размерами 2,5 × 2,0 × 0,8 см (тимомма?). По данным МСКТ органов грудной клетки: в ложе вилочковой железы определяется овоидной формы образование с латерелизацией влево, с чёткими ровными контурами, несколько оттесняющее ткань левого лёгкого и вдавливающее восходящую часть аорты, размерами 2,7 × 3,1 × 3,6 см. Данное новообразование умеренно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу (до 75 Н) – тимомма.

В ноябре 2009 года проведена тимом-, тимэктомия.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования: в препарате высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль тимуса (карциноид) солидно-трабекулярного и альвеолярного строения. Индекс метки маркера пролиферации Ki-67 не превышает 2 %.

В послеоперационном периоде развились клинические проявления надпочечниковой недостаточности. В гормональном анализе крови на седьмые сутки после хирургического лечения: АКТГ утром 12,9 пг/мл (7–66,0), АКТГ (плазма) вечером 10,7 пг/мл (0,0–30,0). Была назначена заместительная терапия препаратами с глюкокортикоидной активно-

стью, которую пациентка получала в течение пяти месяцев после операции (кортеф в суточной дозе 15 мг).

Через три месяца после операции восстановился нормальный менструальный цикл, вес снизился на 15 кг, нормализовалось АД, постепенно исчез матронизм и перераспределение подкожно-жировой клетчатки.

Через шесть месяцев была подтверждена клинико-гормональная ремиссия с восстановлением нормального ритма АКТГ. Через год и три месяца после удаления первичного очага диагностирован рецидив клинической картины гиперкортицизма: больная стала отмечать изменение внешности по кушингоидному типу, прибавку в весе, нарастание общей слабости.

По данным МСКТ от марта 2011 года, подтверждён рецидив нейроэндокринной опухоли переднего средостения. В апреле 2011 года выполнена повторная операция: респираторная, удаление опухоли переднего средостения. Медиастенальная плевроэктомия. При ревизии обнаружено: на перикарде кпереди от восходящего отдела аорты два опухолевидных образования, не связанных между собой, размерами  $1,5 \times 2 \times 0,8$  см, плотной консистенции, без признаков прорастания в окружающие структуры.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований: картина атипичного карциноида G2.

В послеоперационном периоде улучшения состояния отмечено не было: сохранялась клиническая и лабораторная картина гиперкортицизма. В связи с появившейся болью в костях проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела с дигидрофторглюкозой, по результатам которой получены данные о наличии активной специфической ткани в лимфоузле верхнего средостения, а также в левых отделах костей таза: в боковой массе крестца, гребне подвздошной кости, дне вертлужной впадины и в седалищной кости.

После подготовки пациентки блокаторами стероидогенеза в январе 2012 года выполнена третья операция: удаление опухоли переднего средостения. По результатам гистологического исследования, в препарате нейроэндокринная карцинома, в опухоли признаки сосудистой инвазии с наличием опухолевых эмболов в просветах сосудов.

В послеоперационном периоде снова отсутствовала клиническая и гормональная картина ремиссии гиперкортицизма, в связи с чем, учитывая сохраняющееся тяжёлое течение гиперкортицизма, в феврале 2012 года выполнена одномоментная двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде начата заместительная терапия препаратами с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью, на фоне которой признаков надпочечниковой недостаточности не возникло.



*В дальнейшем назначена терапия аналогами соматостатина длительного действия с целью остановки прогрессирования опухолевого и метастатического процессов. Таким образом, после двусторонней адреналэктомии пациентка с метастатическим поражением костей находилась в ремиссии более двух лет.*

*В ноябре 2014 года пациентка планово госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ с диагнозом: АКТГ-эктопический синдром с тяжёлым течением гиперкортицизма, активная стадия. Нейроэндокринная опухоль переднего средостения. Состояние после тимом-, тимэктомии (2009), рестернотомии, неполного удаления рецидивирующей НЭО переднего средостения (2011, 2012); после лапароскопической одномоментной двусторонней адреналэктомии (2012). Хроническая надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация.*

*Стероидная кардиопатия. Стероидный остеопороз. Множественное метастатическое поражение костей таза, Th II, 4-го, 7-го, 9-го ребра справа, переднего отрезка 6-го ребра слева, задних отрезков 5-го, 6-го, 7-го ребра слева, крыла левой подвздошной кости. Железодефицитная анемия. Желчнокаменная болезнь. Хронический панкреатит, ремиссия. Мочекаменная болезнь, ремиссия.*

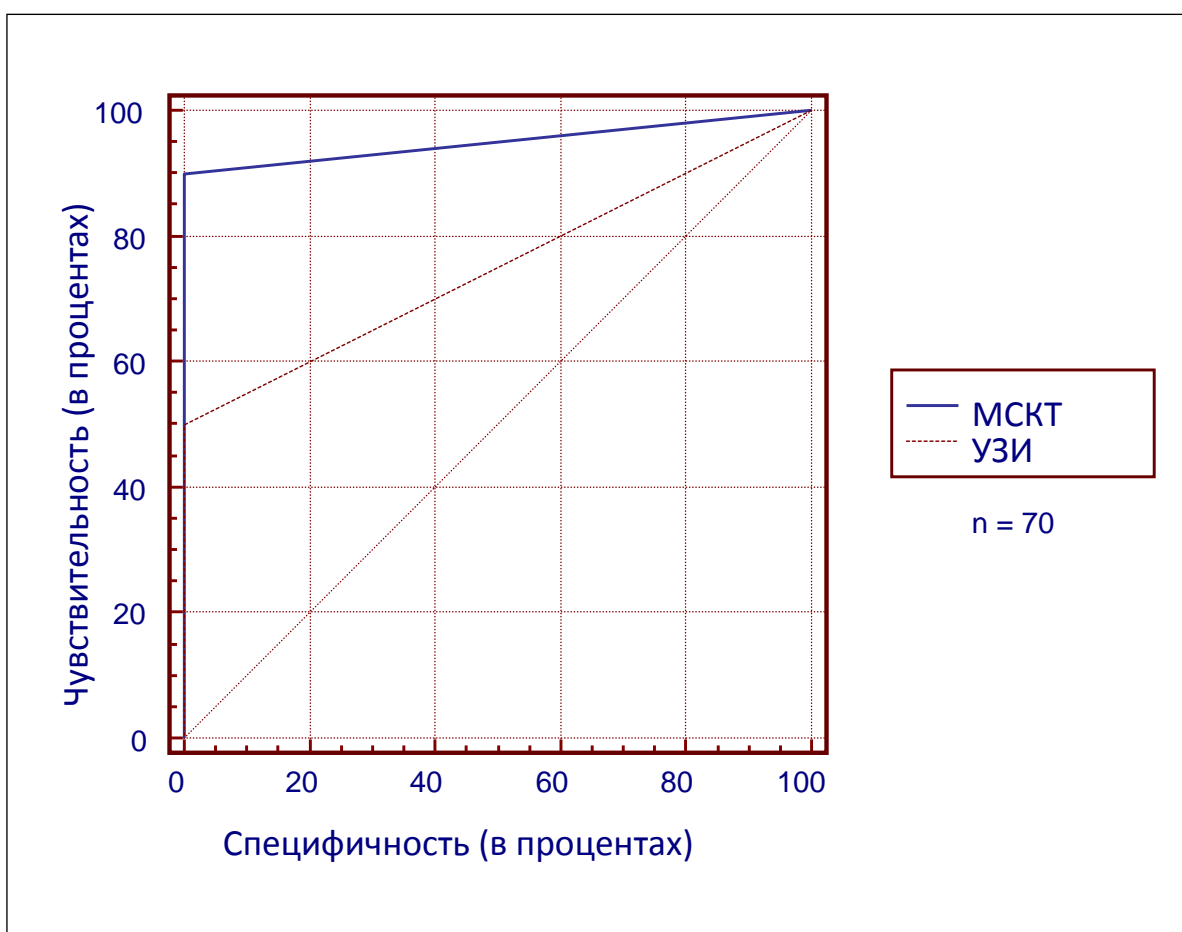
*По данным проведённого клинко-лабораторно-инструментального обследования, выявлена активная стадия АКТГ-эктопического синдрома. АКТГ в 8.00 более 2000 мг/мл (7,0–66,0); НЭО с множественными метастазами в правое лёгкое, средостение, а также в кости таза, Th II, 4-е, 7-е, 9-е ребра справа, передний отрезок 6-го ребра слева, задние отрезки 5-го, 6-го, 7-го ребра слева, в крыло левой подвздошной кости.*

*Учитывая результаты иммуногистохимического исследования удалённой опухоли (март, 2012), пациентке рекомендовали увеличить дозу аналогов соматостатина длительного действия, а также консультацию онколога с целью решения вопроса о назначении полихимиотерапии и биотерапии.*

*Данный случай иллюстрирует, что, к сожалению, нейроэндокринные опухоли тимуса резистентны к стандартному режиму химиотерапии, и на данный момент ни один режим дозирования химиопрепаратов не имеет доказанного постоянного ответа. Клиническая практика в большинстве наблюдений подтверждает тот факт, что даже своевременная диагностика, адекватное хирургическое лечение пациентов с АКТГ-продуцирующей опухолью тимуса не обеспечивают выздоровления или стойкого безрецидивного улучшения состояния.*

## Чувствительность и специфичность МСКТ и УЗИ для АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в брюшной полости и забрюшинном пространстве

Анализ полученных данных показал, что чувствительность и специфичность МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей указанной локализации составляет 89 и 87 % соответственно. При сравнении точности мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового исследования в ходе топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в брюшной полости и забрюшинном пространстве было установлено, что УЗИ обладает сопоставимой с МСКТ специфичностью (88 %), но значительно уступает МСКТ по чувствительности (50 %) (рис. 9).



**Рис. 9.** Чувствительность и специфичность МСКТ и УЗИ при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в брюшной полости, забрюшинном пространстве

Статистическая обработка данных также продемонстрировала, что показатель *AUC* для мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства был значительно выше такового для ультразвукового исследования (0,950 (95 % CI 0,838–0,992) против 0,750 (95 % CI 0,793–0,978), что, согласно шкале значений *AUC*, можно интерпретировать как метод «отличного» и «хорошего» качества соответственно). Различия в точности методов были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ; 95 % CI 0,001–0,401).

***Клиническое наблюдение № 4: АКТГ-продуцирующая опухоль редкой локализации (слепая кишка)***

*В марте 2012 года в Эндокринологический научный центр обратилась пациентка Г. 52 лет с жалобами на изменение внешности, периодическую головную боль, общую слабость, повышение АД максимально до 160/100 мм рт. ст., потливость, отсутствие менструального цикла, избыточный рост волос на лице.*

*Анамнез: считает себя больной в течение 2011 года, когда стала отмечать изменение внешности, отёки рук и ног, повышение АД, общую слабость, увеличение живота, выпадение волос, в связи с чем обследовалась в поликлинике по месту жительства; была назначена антигипертензивная терапия с умеренным эффектом.*

*В декабре 2011 года, по данным обследования по месту жительства, отмечено повышение уровня кортизола в сыворотке до 718,12 нмоль/л, заподозрена болезнь Иценко–Кушинга. В январе 2012 года при обследовании в эндокринологическом отделении ОКБ № 1 г. Волгограда у пациентки также отмечалось повышение уровня кортизола в сыворотке крови до 855 нмоль/л, малая дексаметазоновая проба – отрицательная. По данным МРТ головного мозга и забрюшинного пространства, патологических изменений гипофиза и надпочечников не выявлено.*

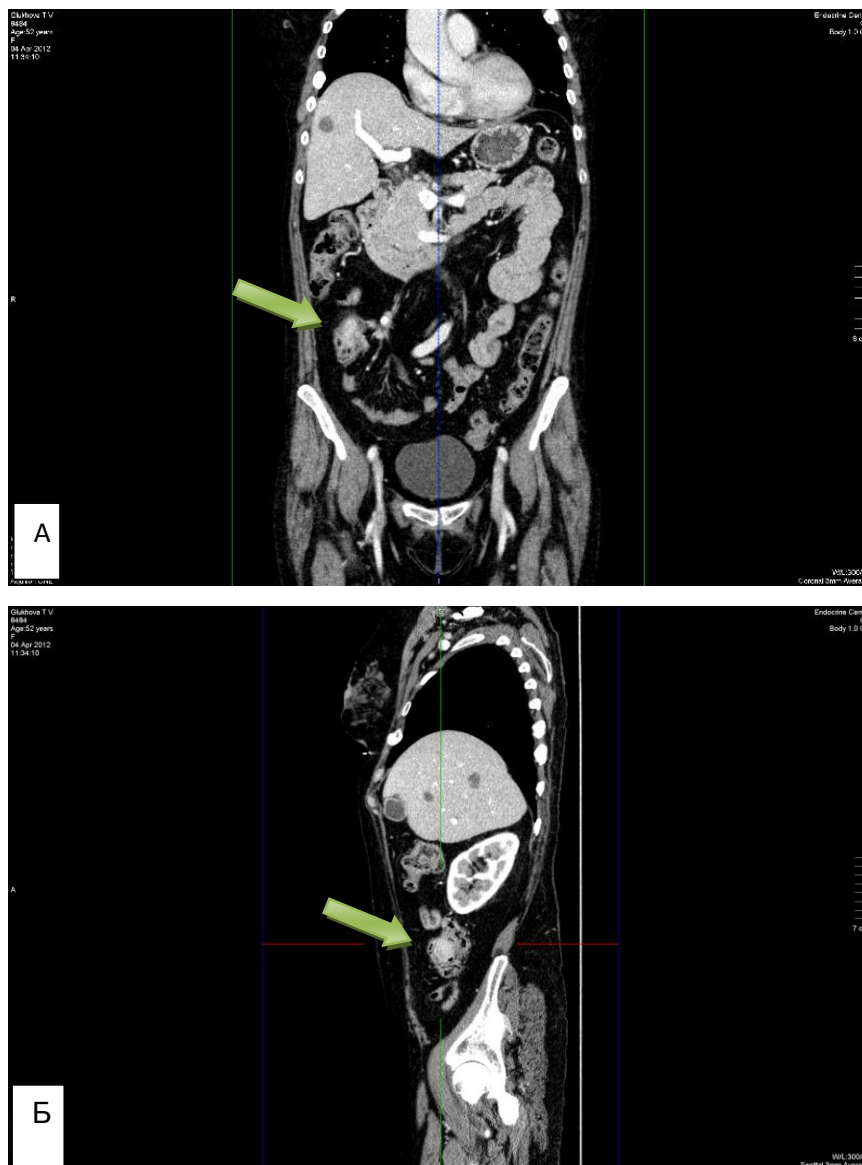
*При поступлении в ЭНЦ объективно: рост 165 см, масса тела 63 кг, ИМТ 23,14. Общее состояние удовлетворительное, отмечается истончение кожных покровов, гиперпигментация локтей, выраженная гиперемия в области «декольте», петехиальные высыпания на нижних конечностях. Подкожная жировая клетчатка перераспределена по абдоминальному типу. Стриий нет. АД 140/110 мм рт. ст., ЧСС 80 ударов в минуту.*

*При обследовании у пациентки с клиническими симптомами гиперкортицизма отмечено повышение экскреции кортизола до 1512 нмоль в сутки, нарушение ритма АКТГ – утром 41,7 и вечером 81,8 пг/мл, уровень кортизола утром 708,9 нмоль/л и вечером – 970 нмоль/л.*

По данным МРТ головного мозга, размеры гипофиза: вертикальный – 5 мм, поперечный – 17 мм, передне-задний – 11 мм. Структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. При контрастном усилении гипофиз накапливает контрастное вещество неоднородно, зон патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Данных за наличие аденомы гипофиза не получено. Имеются МРТ-признаки энцефалопатии, умеренной сообщающейся (наружной) гидроцефалии.

Пациентке проведена колоноскопия, по результатам которой в куполе слепой кишки в районе Баугиневой заслонки определено опухолевидное образование диаметром около 3 см, плотное, с неровными контурами и прорастанием в подвздошную кишку. В области восходящей кишки обнаружен полип 0,5 см на ножке.

По данным проведённого МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, печень не увеличена, контур ровный. Плотность: 53 НУ. Вне- и внутривенные протоки не расширены. В V сегменте видна одиночная киста диаметром 18 мм. Кроме указанного, в различных сегментах печени визуализируются очаги диаметром до 2,2 см. Воротная вена не расширена. Правый надпочечник типично расположен, с наличием в нём округлой формы образования с чёткими и ровными контурами, однородной структуры (плотностью 10 Н), размерами 1,6 × 1,7 × 1,8 см. Левый надпочечник типично расположен, с наличием в нём округлой формы образования, с чёткими и ровными контурами, однородной структуры (плотностью 9 Н), размерами 1,4 × 1,5 × 1,5 см. Левая и правая почки типично расположены, обычной формы и величины. В правой почке видны одиночные очажки диаметром до 2 мм, а также в нижнем полюсе этой же почки визуализируется микроангиомиелома размерами 10,0 × 10,0 мм. В червеобразном отростке визуализируется солидной структуры новообразование с участком кальцификации, интенсивно накапливающее контрастное вещество (рис. 10,11). Размер новообразования составляет 1,6 × 3,1 × 6,5 см. Видна также периневральная киста на уровне S 2 диаметром в пределах 2 см.



**Рис. 10.** МСКТ нейроэндокринной опухоли слепой кишки в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

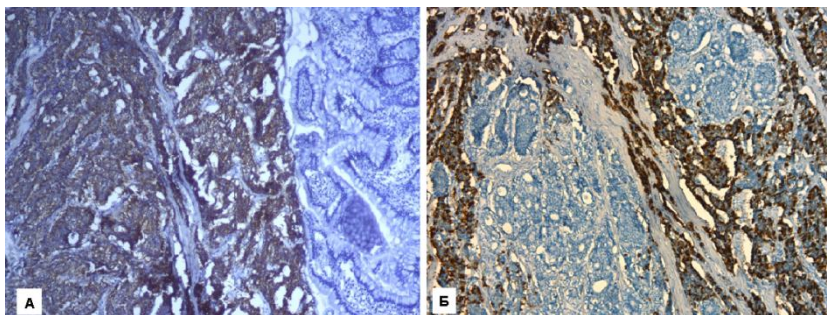
*В ходе проведённого обследования пациентке поставлен диагноз «АКТГ-эктопированный синдром». Артериальная гипертензия II ст. 2 ст. Остеопороз поясничного и грудного отделов позвоночника.*

*25.04.2012 выполнена лапароскопическая гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза "бок в бок", левосторонняя аднексэктомия.*

*Проведённое гистологическое исследование слепой кишки и подвздошной с брыжейкой показало нейроэндокринную карциному слепой кишки с прорастанием всех её слоев, врастанием в Бургиниеву заслонку, брыжейку толстой кишки, с наличием четырёх метастазов в регионарные лимфатические узлы брыжейки.*

*При проведении иммуногистохимического исследования НЭО слепой кишки выявлена интенсивная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, АКТГ и серотонина (рис. 11). Причём наблюдалось два типа клеток: один – экспрессирующий серотонин, а другой – АКТГ. Экспрессии других гормонов, таких как КРГ, СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, кальцитонин, не*

отмечено. И несмотря на агрессивное поведение опухоли индекс Ki-67 был равен 0. Вот почему в данном случае мы не указали степень злокачественности (grade, G) НЭО.



**Рис. 11.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к серотонину (А) и АКТГ (Б) (увеличение в 10 раз)

В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось стабильным, по лабораторным данным, АКТГ снизился до 1,0 пг/мл. В связи с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности начата заместительная терапия (кортеф 10 мг утром, 10 мг в обед, преднизолон 2,5 мг в 21.00). В послеоперационном периоде клинически отмечено улучшение состояния: уменьшение выраженности гиперемии кожных покровов, пастозности лица, слабости в мышцах голени. АД 120/70 – 140/80 мм рт. ст.

В дальнейшем мы наблюдали пациентку в течение одного года с клинико-гормональной ремиссией заболевания.

#### **Клиническое наблюдение № 5: АКТГ-продуцирующая феохромоцитома**

В сентябре 2013 года в Эндокринологический научный центр обратилась пациентка Б. 49 лет с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость (преимущественно в проксимальных отделах конечностей); на изменение внешности (округление и гиперемию лица с гипертрихозом, относительное увеличение объёма талии при похудении конечностей, гиперпигментация кожных покровов), подъёмы температуры тела до 37,2–37,5°. При этом пациентка отмечала значительную потерю веса (10 кг в течение последних двух месяцев).

Из анамнеза: впервые в октябре 2011 года возникли эпизоды повышения АД максимально до 220/100 мм рт.ст. (кризовое течение). Назначена комбинированная антигипертензивная терапия с удовлетворительным клиническим эффектом.

С весны 2012 года повышение уровня гликемии до 8–9 ммоль/л, в связи с чем назначался метформин 500 мг в сутки.

Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным вплоть до начала сентября 2012 года, когда через две недели после отдыха в Испании, где пациентка подвергалась значительной инсоляции, в течение нескольких дней появились и начали быстро

прогрессировать следующие симптомы: общая и мышечная (преимущественно в мышцах бёдер и плеч) слабость, одышка, снижение толерантности к повседневной физической нагрузке, отёки ног до уровня верхней трети голени, потеря веса, составившая примерно 7 кг за один месяц, изменение внешности (округление и гиперемия лица с гипертрихозом, относительное увеличение объёма талии при похудении конечностей), диффузная гиперпигментация кожных покровов.

28.09.2012. Пациентка планово госпитализирована в стационар. При обследовании выявлена гипокалиемия – 2,31 ммоль/л (при допустимых значениях 3,5–5,3), снижение уровня альбумина до 28 г/л (38–51). Также отмечалось повышение гликемии до 15 ммоль/л. Диагностирована генерализованная инфекция вирусом простого герпеса: двусторонний герпетический кератит, лабиально-фасциальный рецидивирующий герпес, двусторонний инфильтративный процесс в лёгких (вирусная пневмония?). Инициирована противовирусная (валацикловир 1000 мг × 2 раза в сутки), антибактериальная терапия (амоксциллин с клавулановой кислотой 1000 мг × 2 раза в сутки), терапия аналогами инсулина длительного действия (детемир 28 Ед/сут). Дефицит калия восполнялся препаратами для внутривенного введения. При выписке (03.10.2012) уровень калия в пределах нормы, также сохранялся умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты  $15,3 \times 10^9$  кл/л, нейтрофилы  $10,2 \times 10^9$  кл/л).

В ходе обследования уровень кортизола в вечернее время составлял 1335,0 ммоль/л (46–270), АКТГ утром 152,0 пг/мл (7,0–66,0).

По данным проведённого МРТ гипофиза, нельзя исключить наличие микроаденомы, в связи с чем было рекомендовано повторное исследование с введением контраста. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, объёмных образований не выявлено. При выполнении МСКТ органов брюшного пространства обнаружено объёмное образование левого надпочечника (размеры 18 × 28 мм).

На фоне симптоматической терапии купированы проявления вирусной инфекции. 04.10.2012 пациентка выписана с рекомендациями продолжения инсулинотерапии, антигипертензивной и противовирусной терапии.

08.10.2012 вновь госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с целью определения генеза и тактики лечения эндогенного гиперкортицизма.

При поступлении объективно: рост 168 см, вес 57 кг, общее состояние средней тяжести, конституция астеническая. Кожные покровы: диффузно гиперпигментированы, симптом "грязных локтей", множественные петехиальные высыпания на коже, избыточное оволосение по типу усов, бороды, бакенбардов. Подкожная жировая клетчатка: развита недостаточно, отмечается тенденция к центральному распределению.

*Стрий нет. Наблюдалась выраженная мышечная слабость: пациентка с трудом вставала с постели, не могла самостоятельно подниматься по лестнице. Колебания АД на фоне приёма ренитека 20 мг/сут, эгилока 50 мг/сут в пределах 130–145/90 мм рт. ст., без тахикардии.*

*По данным биохимического анализа крови (08.10.12), отмечалось снижение уровня калия до 2,3 ммоль/л); в динамике на фоне перорального приёма и парентерального введения препаратов калия его уровень 12.10.12 составлял 3,1 ммоль/л; через три – дня 3,7 ммоль/л (3,5–5,1).*

*По данным гормонального анализа крови (08.10.12), уровень кортизола в 8.00 составлял 1488 ммоль/л (123,0–626,0), в 23.00 – 1672 ммоль/л (46–270). АКТГ в 8.00 – 178,7 мг/мл (7,0–66,0), в 23.00 – 179,8 мг/мл (0,0–30,0). Пролактин в норме.*

*17.10.2012 кортизол на фоне подавляющей пробы с 8 мг дексаметазона более 1750 ммоль/л (проба отрицательная).*

*Анализ крови на маркёры нейроэндокринной опухоли (09.10.2012): гастрин-17 – 56,0 пмоль/л (< 100); серотонин – 12,6 нг/мл (30–200); хромогранин А – 69,3 Ед/л (2–18).*

*Экскреция 5-оксииндолуксусной кислоты – 63 мкмоль в сутки (до 53).*

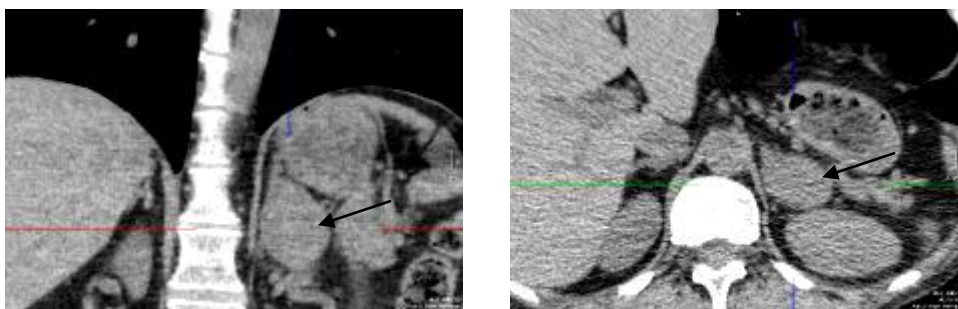
*В связи с декомпенсацией углеводного обмена (гликированный гемоглобин 8,6%), пациентка переведена на интенсифицированную инсулинотерапию (лантус, апидра), на фоне чего показатели гликемии стабилизировались в пределах 5–7 ммоль/л натощак, 7–9 ммоль/л через 2 часа после еды.*

*По данным МРТ головного мозга с контрастированием (12.10.2012): умеренная диффузная неоднородность структуры аденогипофиза. Данных за наличие микроаденомы гипофиза не получено.*

*У пациентки с очень быстрым развитием клинической симптоматики тяжёлого гиперкортицизма, крайне высокой секрецией кортизола, высокими показателями и отсутствием ритма секреции АКТГ, наличием гипокалиемии в анамнезе, отрицательным результатом большой пробы с дексаметазоном и отсутствием аденомы гипофиза на МРТ диагностирован АКТГ-эктопический синдром. Проведён поиск источника эктопии с применением различных визуализирующих методов: МСКТ лёгких и средостения, МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства; УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ щитовидной железы; эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. Подтверждено ранее выявленное образование в левом надпочечнике размерами 2,7 × 3,0 × 4,6 см, плотностью 38 Н (рис. 12), предварительно расценённое как очаг эктопической секреции АКТГ. В ходе обследования решено было исключить редкую возможность секреции АКТГ хромафинной опухолью надпочечника, несмотря на имевшиеся*



ранее данные о нормальных уровнях адреналина, норадреналина в крови. При исследовании в суточной моче метанефринов и норметанефринов выявлены высокие значения метилированных производных катехоламинов – норметанефрин 830 мкг/сут (30–44), метанефрин 1481 мкг/сут (20–345), что позволило расценить выявленную опухоль надпочечника как феохромоцитому с эктопической продукцией АКТГ. Для подготовки к оперативному вмешательству было проведено лечение альфа-адреноблокаторами (кардура в дозе 16 мг в сутки) для исключения возникновения неуправляемой гемодинамики при удалении хромаффинной опухоли. Для снижения явлений гиперкортицизма кетоконазол не назначался, т.к. обнаружено существенное увеличение активности печёночных ферментов, уровень которых длительно сохранялся повышенным несмотря на проведение гепатопротекторной терапии. Был назначен мифепристон в дозе 400 мг ежедневно для снижения клинических проявлений гиперкортицизма (принят FDA для симптоматического лечения гиперкортицизма в сочетании с вторичным диабетом).



**Рис. 12.** МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (стрелкой указано объёмное новообразование в левом надпочечнике)

Учитывая тяжесть состояния, наличие объёмного гормонально-активного образования высокой плотности в левом надпочечнике, больной по жизненным показаниям после подготовки альфа-адреноблокаторами в течение двух недель проведена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия под общей анестезией. Удалён атрофичный надпочечник, распластанный на новообразовании размером  $3 \times 5$  см. На разрезе опухоль серо-вишнёвого цвета (рис. 13).

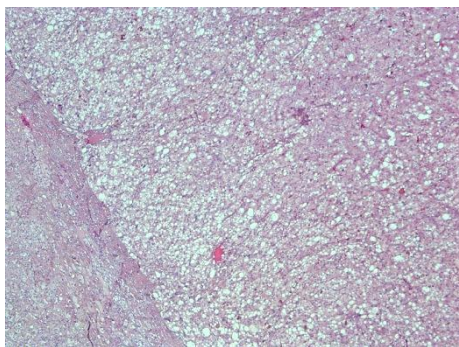


**Рис. 13.** Макропрепарат удалённого левого надпочечника

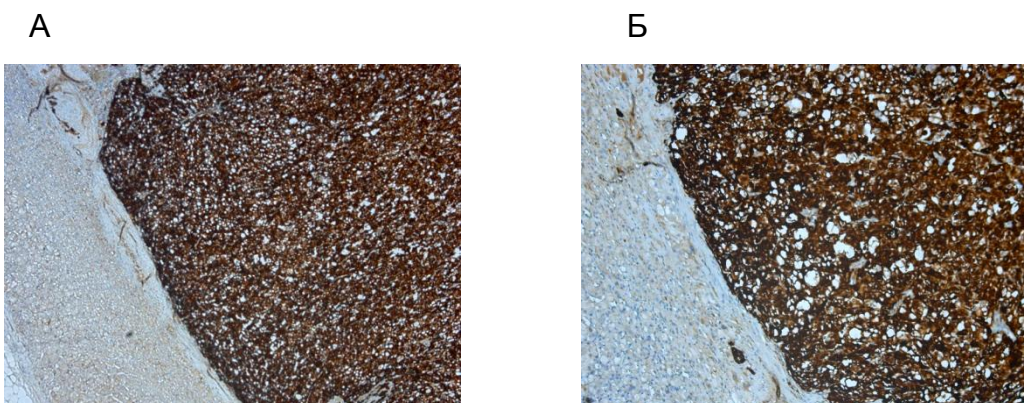
В первые послеоперационные сутки уровень АКТГ в 8.00 – 1 мг/мл (7,0–66,0), появились признаки надпочечниковой недостаточности (выраженная слабость, тошнота, снижение АД до 80/40 мм рт. ст.), купированной препаратами с глюкокортикоидной активностью. В ранний послеоперационный период для поддержания АД в целевом диапазоне подключены препараты дофамина.

Нормализовался уровень метилированных производных катехоламинов в суточной моче. В первый же день после оперативного вмешательства в связи с тенденцией к гипогликемии были отменены аналоги инсулинов длительного и ультракороткого действия, на фоне чего уровень гликемии натошак, по данным регулярного самоконтроля, не более 5,5 ммоль/л, через два часа после еды – не более 7,5 ммоль/л.

По данным гистологического исследования удалённого образования, имеется феохромоцитома без признаков инвазивного роста, в сочетании с микроузловой гиперплазией коры надпочечника (рис. 14). При проведении иммуногистохимического исследования выявлена положительная экспрессия хромогранина А (рис. 15), синаптофизина (рис. 16), очаговая экспрессия S100, единичные клетки экспрессируют АКТГ (рис. 17). Не отмечено экспрессии КРГ, цитокератинов А1/3 и Ki-67 клетками опухоли.



**Рис. 14.** Микропрепарат удалённого левого надпочечника с гематоксилином + эозином; слева – здоровая ткань (кора надпочечника), справа – ткань феохромоцитомы (увеличение в 10 раз)



**Рис. 15.** Иммуногистохимический препарат с хромогранинном А;

слева на изображениях – здоровая ткань; справа – ткань феохромоцитомы  
(А – увеличение в 5 раз; Б – увеличение в 10 раз)

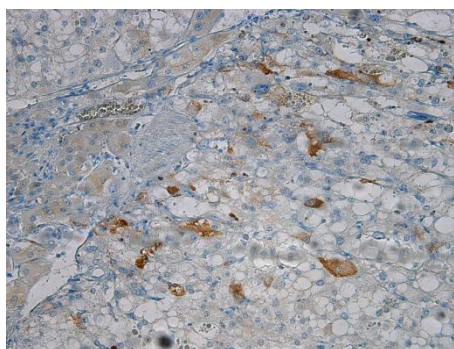
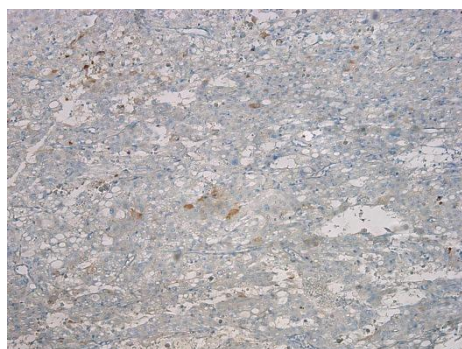


**Рис. 16.** Иммуногистохимический препарат с синаптофизином;

слева – здоровая ткань; справа – ткань феохромоцитомы (увеличение в 10 раз)

А

Б



**Рис. 17.** Иммуногистохимический препарат с АКТГ. Единичные клетки менее 30 %,

продуцирующие АКТГ (коричневое окрашивание).

А – увеличение в 10 раз; Б – увеличение в 20 раз

*Послеоперационный период осложнился правосторонней прикорневой бронхопневмонией, по поводу чего проводилась комбинированная антибактериальная терапия препаратами из группы цефалоспоринов третьего поколения и метронидазола с удовлетворительным эффектом.*

*Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с сохраняющимися признаками вторичной хронической надпочечниковой недостаточности, компенсируемой приёмом 30 мг кортефа в сутки. За три недели после операции посветлели кожные покровы, уменьшился гирсутизм, значительно уменьшилась гиперемия лица, значительно снизилась мышечная слабость. Нормализовался уровень глюкозы крови на фоне полной отмены сахароснижающей терапии; уровень АД сохранялся в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст. без применения гипотензивных препаратов.*

## **Опыт применения ПЭТ и сцинтиграфии в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации**

Такие дорогостоящие исследования, как позитронно-эмиссионная томография и сцинтиграфия проводились пациентам только в спорных случаях, когда результаты выполненных ранее МСКТ или МРТ представлялись недостаточными или сомнительными. Сцинтиграфия была выполнена только у 20 % пациентов ( $n = 14$ ), ПЭТ – лишь у 6 % ( $n = 4$ ), поэтому анализ точности методов в зависимости от локализации опухоли не представлялся возможным.

По итогам статистической обработки полученных в исследовании данных, чувствительность и специфичность сцинтиграфии для АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации составляет лишь 30 и 75 % соответственно (рис. 18). Неудовлетворительные результаты применения данного метода исследования подтверждаются также расчётом показателя *AUC*, который не превышал 0,525 (95 % CI 0,251–0,788).

Выполнение нами ПЭТ с целью топической диагностики НЭО не дало положительных результатов ни в одном из случаев, что не позволяет возможности рекомендовать позитронно-эмиссионную томографию в качестве надёжного метода выявления АКТГ-продуцирующих опухолей. Но не будем забывать о перспективах использования иных позитрон-излучающих изотопов в технологии ПЭТ, потенциальные преимущества которых внушают оптимизм. В нашем исследовании во всех случаях исследование проводилось с дезоксифторглюкозой.

Помимо отдельных, рассмотренных методов топической диагностики, в ходе исследования использовали сочетание нескольких методик, в частности, такую сочетанную топическую диагностику АКТГ-эктопической опухоли проводили трём пациентам. У одного больного по результатам МСКТ брюшной полости было выявлено образование в печени с неоднородной жидкостно-мягкотканной структурой. Проведение МРТ брюшной полости с гепатотропным контрастом позволило установить у другого пациента наличие карциномы печени. В третьем случае выполнение МРТ грудной полости дало возможность провести дифференциальную диагностику между опухо-

левым образованием и лёгочными сосудами у пациента с АКТГ-продуцирующей опухолью лёгкого. Данные мировой литературы подтверждают тот факт, что в некоторых случаях сочетание МСКТ и МРТ позволяет повысить эффективность исследования до 91,8 %. Особенно это касается опухолей лёгких (в случае необходимости дифференцировки новообразования с сосудистым компонентом) и опухолей брюшной полости (Pias I. и соавт., 2005).

В случае, когда проведение эндоскопического исследования позволило выявить изменение слизистой устья червеобразного отростка, МСКТ брюшной полости с контрастированием подтвердило наличие новообразования в илеоцекальном углу. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что использование компьютерной томографии в дополнение к эндоскопическому исследованию позволяет повысить точность выявления опухолей кишечника. Дополнительно повысить эффективность метода можно применением двойного контрастирования (Horton К.М. и соавт., 2004).

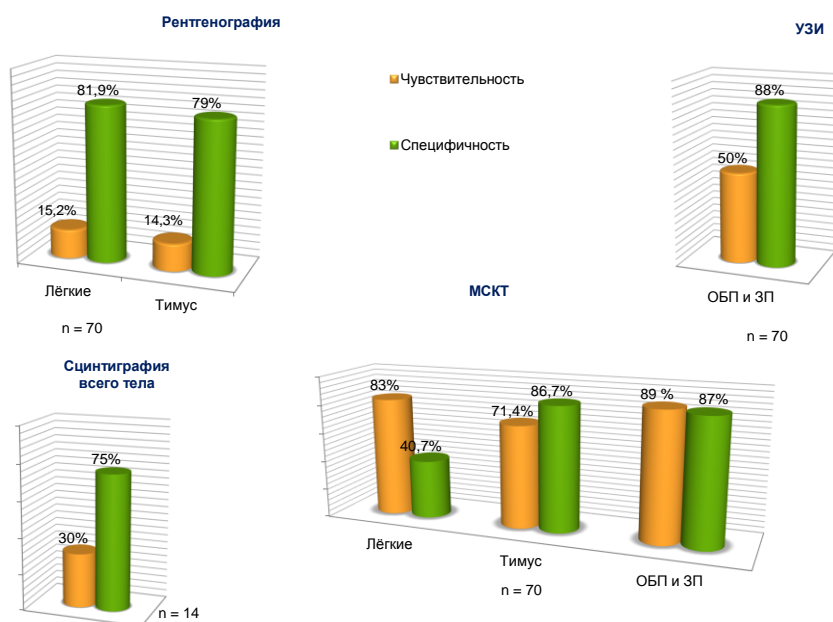
**Чувствительность и специфичность МСКТ органов  
грудной клетки и брюшной полости в отношении метастазов  
АКТГ-продуцирующих опухолей**

Оценка точности мультиспиральной компьютерной томографии в отношении выявления локализации метастазов АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей продемонстрировала неудовлетворительные результаты, что было подтверждено при анализе показателя *AUC*, который составил 0,500 (95 % CI 0,201-0,799). В ходе исследования по результатам проведения ПЭТ также однократно были выявлены метастазы НЭО. Кроме того, дважды проводилась сцинтиграфия, по результатам которой у одного пациента были достоверно обнаружены метастазы в лимфатические узлы, лёгкое и плевру, в то время как у другого больного с метастазами в лимфатические узлы при помощи данного метода исследования отмечено отсутствие накопления радиофармпрепарата в области метастазирования.

Результаты оценки точности методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей представлены в табл. 3 и рис. 18.

**Таблица 2. Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики**

Метод исследования	Локализация опухоли	Чувствительность	Специфичность	AUC (95 % CI)
Рентгенография (n = 70)	Лёгкие	15,2 %	81,9 %	0,521 (0,400–0,639)
	Тимус	14,3 %	79 %	0,571(0,690–10,928)
МСКТ (n = 70)	Лёгкие	83 %	40,7 %	0,704 (0,585–0,805)
	Тимус	71,4 %	86,7 %	0,840 (0,699–0,933)
	ОБП и ЗП	89 %	87 %	0,950 (0,838–0,992)
УЗИ (n = 70)	ОБП и ЗП	50 %	88 %	0,750 (0,793–0,978)
<sup>111</sup> In скintiграфия всего тела (n=14)	Любая	30 %	75 %	0,525 (0,251–0,788)



*ОГК – органы грудной клетки; ОБП и ЗП – органы брюшной полости и забрюшинного пространства*

**Рис. 18.** Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей

В мировой литературе данные по чувствительности и специфичности методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей чрезвычайно разнородны. Особенно это касается сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии. Некоторые ученые указывают на чрезвычайно высокую точность данных методов исследования (Orlefors Н. И соавт., 2005; Gabriel М. и соавт., 2007), в других работах утверждается, что чувствительность и специфичность ПЭТ и сцинтиграфии не превышает таковых при выполнении МСКТ или МРТ (Kaltsas G. и соавт., 2004; Pasak К. и соавт., 2004; Pias I. и соавт., 2005).

Неудовлетворительные результаты применения сцинтиграфии и ПЭТ у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом в нашем исследовании можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, в рамках этой работы представлены данные по сравнительно малой выборке больных, которым проводился указанный тип дорогостоящих исследований. Во-вторых, в некоторых публикациях описаны результаты применения сцинтиграфии и ПЭТ у пациентов с уже известной локализацией АКТГ-продуцирующей опухоли. При применении тех же методов исследования у больных с оккультными опухолями результативность исследования значительно падает. Вероятно, это связано с влиянием психологического фактора, когда реальные результаты исследования заранее известны (Zemskova M.S. и соавт., 2010).

Полученные результаты относительно эффективности применения компьютерной и магнитно-резонансной томографии согласуются с данными мировой научной литературы.

***Клиническое наблюдение № 6: Трудности диагностики АКТГ-эктопических опухолей  
(длительно неустановленный источник)***

*В ФГБУ ЭНЦ обратилась пациентка К. 62 лет с жалобами на округление лица, покраснение кожных покровов, одышку при ходьбе, эпизоды сердцебиения, усиливающиеся в положении лёжа, осиплость голоса (с осени 2012), сухой кашель, боли в позвоночнике, в правых тазобедренном и коленном суставах, боли в ступнях при ходьбе.*

*Из анамнеза: считает себя больной в течение 12 лет, когда впервые заметила округление лица, покраснение кожных покровов. Около 10 лет назад впервые зафиксировала*

повышение артериального давления до максимальных цифр 220/120 мм рт. ст. Беспокоили также нарушения ритма сердца, одышка при физической нагрузке, чувство тяжести в левой половине грудной клетки. Неоднократно обращалась за помощью по месту жительства, однако подозрения на гиперкортицизм у врачей не возникало.

В июне 2011 года амбулаторно обследована в ЭНЦ. По данным гормонального обследования, свободный кортизол в суточной моче составлял 5271 нмоль/сут (60–413); АКТГ утром – 45,8 пг/мл (7–66), вечером – 13,8 пг/мл (0–30); кортизол утром – 1750 нмоль/л (123–626), кортизол вечером – 1386 нмоль/л (46–270). При проведении МСКТ органов брюшной полости в июне 2011 года выявлены объёмные новообразования в обоих надпочечниках (справа 1,5 × 1,9 × 2,1 см, слева 2 × 4,6 × 2,3 см) плотностью 9 НУ. Диагностирован эндогенный гиперкортицизм, пациентка была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ.

По данным обследования, положительная проба с 8 мг дексаметазона: кортизол исходно – 1750 нмоль/л (123–626), на фоне ночного подавляющего теста – 442,1 нмоль/л (подавление более 60 % от исходного уровня); суточная экскреция кортизола с мочой – 2632 нмоль/сутки (до 413).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением: зон патологического накопления контрастного вещества гипофизом не выявлено. В правой теменной кости выявлено образование размерами 14 × 10 × 12 мм. Определяется очаг деструкции костной ткани, размерами 15 × 14 × 9 мм, заподозрен остеолитический метастаз в правую теменную кость.

На МСКТ грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (сентябрь 2011): правый и левый надпочечники типично расположены, значительно увеличены, с наличием гиподенсных (плотностью 3 НУ), аденоматозных узлов, диаметром до 1,78 см в правом и до 3,5 см в левом надпочечнике; в лёгких – без патологических изменений.

Учитывая положительный результат большой пробы с дексаметазоном, отсутствие аденомы гипофиза, по данным МРТ, больной провели селективный забор крови из нижних каменистых синусов (сентябрь 2011), однако максимальный градиент между центром и периферией до и после стимуляции оказался менее двух, что свидетельствовало против центрального генеза гиперкортицизма. Учитывая тяжёлое течение гиперкортицизма, наличие выраженных осложнений основного заболевания, неподтверждённый центральный генез заболевания, не выявленный источник продукции АКТГ, больной по жизненным показаниям (сентябрь, 2011) выполнили лапароскопическую двустороннюю одномоментную адреналэктомию. На следующий день в связи с развитием внутрибрюшного кровотечения была проведена лапароскопия, ревизия брюшной полости, тампонирование, остановка кровотечения. По данным планового гистологического исследования:



светлоклеточные аденомы коры правого и левого надпочечников. В послеоперационном периоде у пациентки возникли выраженные электролитные расстройства (гипокалиемия), отмечались нарушения сердечного ритма по типу желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. На фоне нормализации показателей электролитного обмена нарушения ритма не рецидивировали.

В связи с выявленным, по данным МСКТ и МРТ головного мозга, объёмным новообразованием в теменной кости и невозможностью полностью исключить метастатический его характер, в сентябре 2011 года выполнена резекционная трепанация в правой теменной области, удаление опухоли правой теменной кости, пластика костного дефекта. Гистологическое заключение: кавернозная ангиома.

При выписке из стационара пациентке назначена терапия препаратами с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью (гидрокортизон 30 мг/сут, преднизолон 2,5 мг на ночь, флудрокортизон 0,1 мг утром). Также за время госпитализации назначена интенсифицированная инсулинотерапия (инсулин детемир 10 ЕД утром и 4 ЕД вечером, аспарт по 6–8 ЕД перед основными приёмами пищи).

В дальнейшем при амбулаторном обследовании в марте 2012 года уровень АКТГ составлял 418,1 пг/мл (7,2–63,3), гликированный гемоглобин – 6,8%.

По данным сцинтиграфии всего тела (июль 2012), ОФЭКТ-КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с I-123-МИБГ: в лёгких, миокарде, слюнных железах, щитовидной железе, печени, кишечнике и мочевом пузыре – физиологическое накопление радиофармпрепарата. Изменений в ложе надпочечников, лимфатических узлах, лёгких не обнаружено. На серии МСКТ-снимков без внутривенного контрастирования: надпочечники не визуализируются. В ложе надпочечников с обеих сторон очаговой патологии не выявлено. В паренхиме правого лёгкого в S5 определяется узел размерами 6 × 7 мм, не накапливающий туморотропную метку. Заключение: состояние после адреналэктомии. Узел в правом лёгком. Рекомендуется КТ в динамике через 6 месяцев.

В декабре 2012 года пациентка с целью топического поиска АКТГ-продуцирующей опухоли находилась на стационарном обследовании в отделении нейроэндокринологии ФГБУ ЭНЦ. По данным гормонального исследования крови, АКТГ утром 380,9 пг/мл (7,0–66,0), АКТГ вечером 180,5 пг/мл (0,0–30,0). Проведён топический поиск нейроэндокринной опухоли с применением различных визуализирующих методов исследования: МРТ головного мозга; МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов грудной клетки; ЭГДС; ректосигмоколоноскопия; УЗИ органов малого таза и щитовидной железы. Однако очаг эктопической секреции АКТГ не выявлен.

В январе 2013 года проведено МСКТ-исследование органов грудной клетки с консультацией торакального хирурга в институте хирургии им. А.В. Вишневского. образо-

вание в правом лёгком было снова расценено как вариант нормы, рекомендовано динамическое наблюдение.

В июле 2013 года после проведения очередного МСКТ-исследования органов грудной клетки в III сегменте правого лёгкого визуализируется овоидной формы образование, размерами 5,2 × 6,4 × 6,6 мм, суживающее просвет субсегментарной ветви правого верхнедолевого бронха, с явлениями локальной гипервентиляции вокруг него. Пациентка повторно консультирована в институте хирургии им. А.В. Вишневского: рекомендовано оперативное вмешательство в объёме правосторонней верхнедолевой лобэктомии.

В сентябре 2013 года после проведения предоперационной подготовки, пациентке выполнена торакотомия, атипичная резекция верхней доли правого лёгкого.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования: в лёгочной ткани определяются два неинкапсулированных атипичных микрокарцинома лёгкого с наличием двух митозов, интрабронхиальным ростом и интенсивной экспрессией большей частью клеток синаптофизина, CD 56, АКТГ; индекс маркера пролиферации Ki-67 0,5 %.

Послеоперационный период осложнился развитием правосторонней пневмонии, подтверждённой рентгенологическим исследованием грудной клетки, в связи с чем пациентке проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия с положительным эффектом. По данным гормонального исследования крови, в послеоперационном периоде отмечено выраженное снижение уровня утреннего АКТГ до 2,0 пг/мл. На фоне получаемой заместительной гормональной терапии признаков надпочечниковой недостаточности отмечено не было.

## ГЛАВА 4. Результаты хирургического лечения пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

Клиническая характеристика больных с АКТГ-эктопическим синдромом на момент установления диагноза такова. В исследование включено 70 пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Соотношение мужчин и женщин 1:1,7. Заболевание встречалось чаще среди людей наиболее трудоспособного и репродуктивного возраста. Медиана распределения по возрасту среди женщин была несколько выше, чем у мужчин, и составляла соответственно 43 (Q25–Q75; 30,5–53,5) и 30,5 (Q25–Q75; 24,0–55,5) года. Медиана длительности заболевания на момент проведения исследования – 24 месяца.

Медиана длительности периода от момента появления клинической симптоматики до постановки диагноза у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом составила 13 месяцев (Q25–Q75; 6–38 месяцев). На момент установления диагноза выяснены и проанализированы наиболее распространённые симптомы и жалобы обследуемых пациентов (рис. 19).



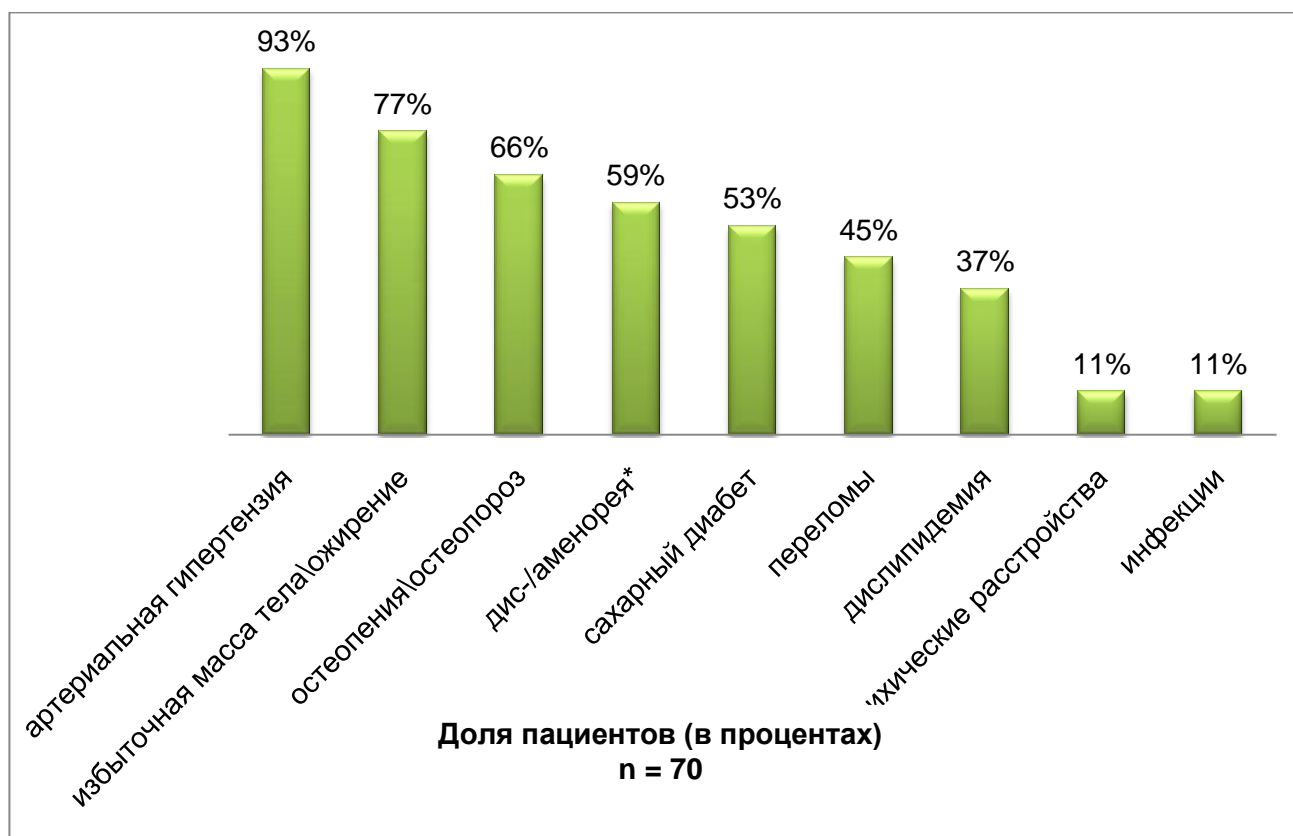
\* ПОК - периферические отделы конечностей

**Рис. 19.** Распространённость жалоб у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

Статистическая обработка данных показала, что наиболее распространёнными симптомами при АКТГ-эктопическом синдроме в порядке сниже-

ния частоты встречаемости являются повышение артериального давления, увеличение массы тела, гиперпигментация, утомляемость, мышечная слабость периферических отделов конечностей, головная боль, округление лица. Указанные симптомы встречаются более чем у половины больных с данным диагнозом. Как видно из представленной диаграммы, наиболее часто пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом беспокоит изменение внешности и снижение переносимости привычных физических нагрузок.

В ходе исследования проводилась оценка распространённости осложнений гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Результаты представлены на рис. 20.



\* для данного признака указана доля пациентов среди женщин

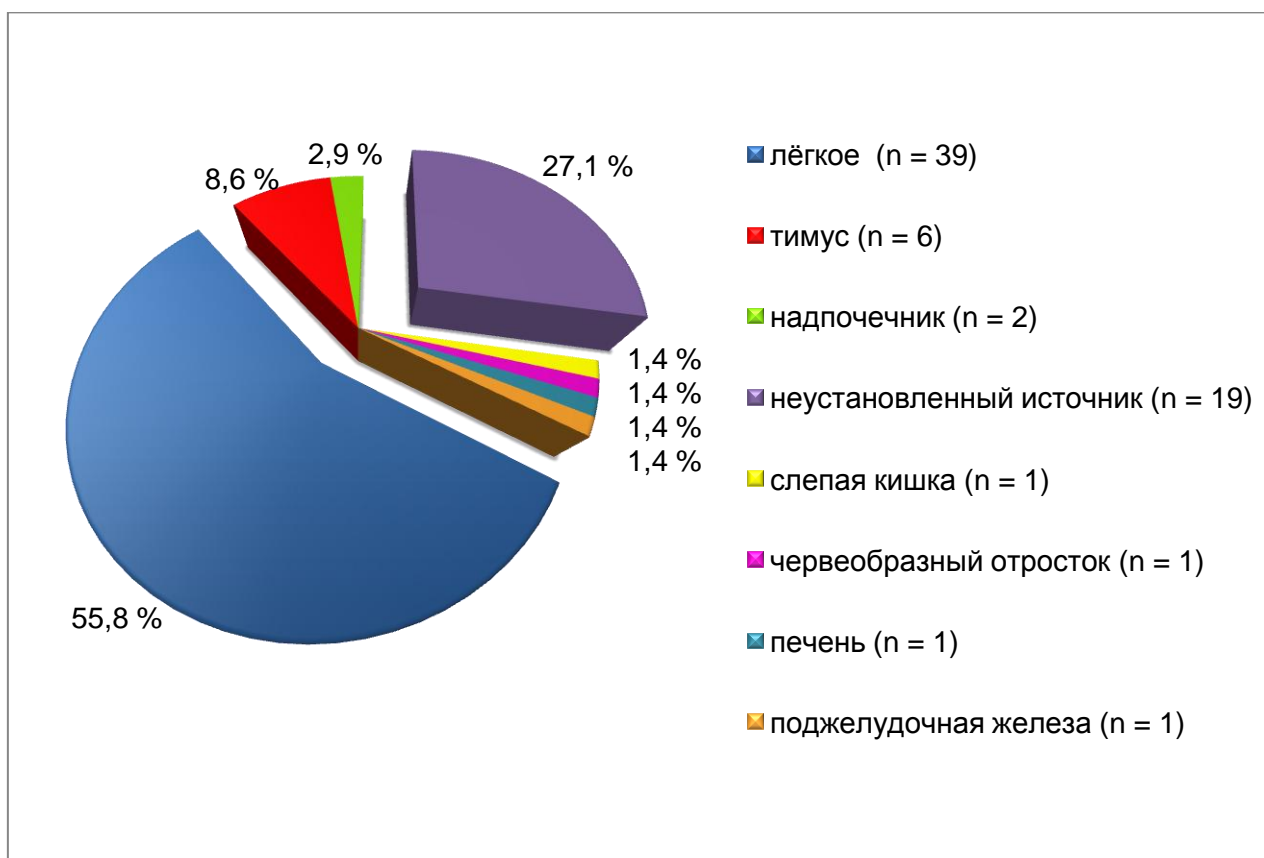
**Рис. 20.** Распространённость осложнений гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

Как видно из диаграммы, наиболее распространёнными осложнениями гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом в порядке снижения частоты встречаемости являются артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, нарушение костного обмена и сахарный диабет. Необходимо также выделить ассоциированное с гиперкортицизмом наруше-

ние менструального цикла, которое встречается почти у 60 % женщин с АКТГ-эктопическим синдромом, а также депрессивные расстройства. В трёх случаях заболевание имело циклическое течение, что было подтверждено анамнестически и лабораторно. Длительность эпизодов гиперкортицизма составила в среднем около 6 месяцев, периоды нормокортизолемии продолжались от 3 недель до 34 месяцев.

### Локализация АКТГ-продуцирующих опухолей у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

На рис. 21 представлена диаграмма соотношения основных источников эктопической продукции АКТГ у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.



**Рис. 21.** Локализация источника АКТГ-продуцирующей опухоли у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

В нашем исследовании наиболее часто источником эктопической продукции АКТГ являлись новообразования органов грудной клетки. АКТГ-продуцирующие опухоли лёгкого выявлены более чем у половины пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (n = 39). АКТГ-продуцирующие опухоли средостения диагностированы в 8,6 % случаев (n= 6).

АКТГ-продуцирующая опухоль надпочечника встречалась у 2,9 % пациентов ( $n = 2$ ), при этом в каждом случае новообразование данной локализации являлось редким вариантом АКТГ-продуцирующей опухоли хромозинной ткани надпочечника. АКТГ-продуцирующие опухоли органов брюшной полости встречались сравнительно редко (5,6 %,  $n = 4$ ). Их распространённость не превышала 1,5 % для каждого из источников в отдельности, среди которых можно выделить печень, поджелудочную железу, слепую кишку и червеобразный отросток.

У 27,1 % пациентов ( $n = 19$ ) источник эктопической продукции АКТГ так и не был установлен.

С момента постановки диагноза все пациенты получали терапию ингибиторами стероидогенеза. У трёх пациентов из этой группы были выявлены метастазы, что ухудшало прогноз заболевания. Эти пациенты получали лечение аналогами соматостатина. Однако в связи с ухудшением состояния по жизненным показаниям 94,7 % больных ( $n = 18$ ) была выполнена двусторонняя адреналэктомия. В одном случае (у пациента с наличием множественных метастазов в кости) тяжесть состояния, обусловленная выраженным гиперкортицизмом, не позволила выполнить адреналэктомию и, несмотря на проведение активной консервативной терапии, больной скончался.

### **Локализация и распространённость метастазирования АКТГ- продуцирующих опухолей**

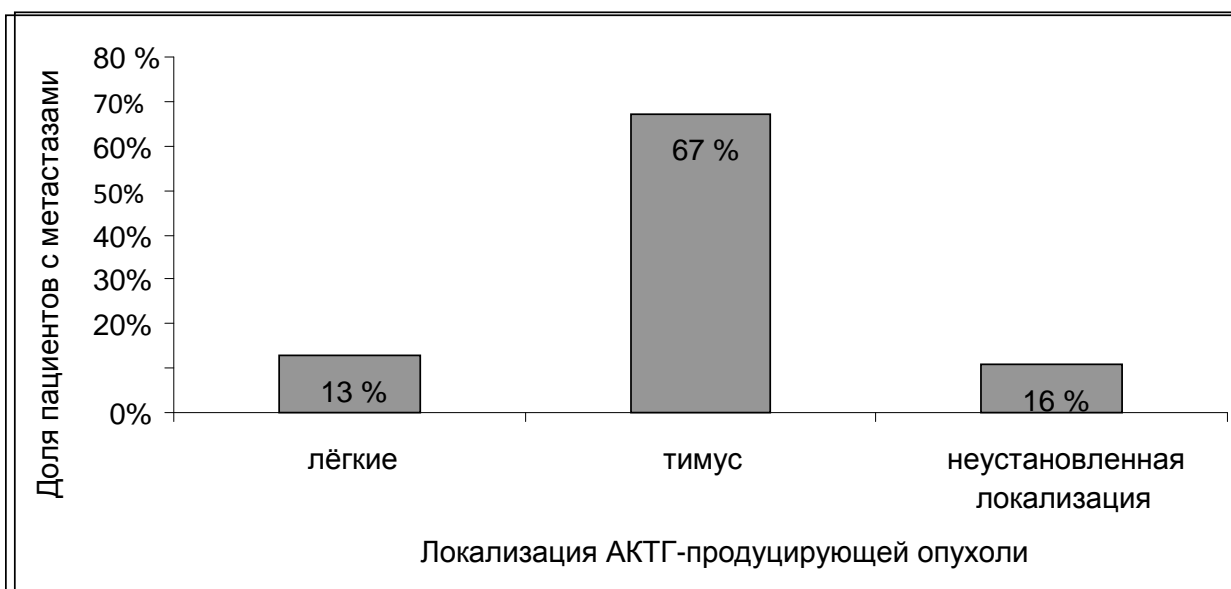
Метастазирование АКТГ-продуцирующих опухолей было выявлено у 18,6 % пациентов ( $n = 13$ ), среди них доля больных с метастатическим поражением одного или нескольких органов составила 61,5 и 38,5 % соответственно. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы было зафиксировано у 54 % пациентов, отдалённые метастазы – у 76,9 % больных. Среди последних можно выделить следующие виды локализации метастазов: печень, лёгкие, плевра, кости, мышцы и брюшина.

Метастазы обнаружены в среднем через 57 ( $SD \pm 45,7$ ) месяцев после появления первых симптомов заболевания и через 7–48 месяцев после постановки диагноза. У трёх пациентов наличие метастазов было установлено од-

новременно с первичным очагом; еще у троих – во время операции по удалению первичного очага (в двух случаях метастазы в лимфатические узлы, в одном – в плевру). У четырёх больных метастазы выявили во время динамического наблюдения через 12–57 месяцев после проведения оперативного вмешательства по поводу АКТГ-продуцирующей опухоли, при этом у трех из них метастазирование сопровождалось рецидивом АКТГ-эктопического синдрома. Еще у трёх пациентов с неустановленной локализацией опухоли были обнаружены метастазы в лимфатические узлы, кости, брюшину, лёгкие, печень и мышцы, в то время как источник эктопической продукции АКТГ к моменту завершения исследования так и не был установлен.

Интересными представляются результаты оценки частоты встречаемости метастазирования в зависимости от локализации АКТГ-продуцирующей опухоли, наглядно представленные на рис. 22. Статистическая обработка данных продемонстрировала, что АКТГ-продуцирующие опухоли с локализацией в тимусе сопровождаются метастазированием в большинстве случаев (67 %), при этом чаще всего обнаруживались множественные метастазы различной локализации (лимфатические узлы, лёгкие, плевра, кости, печень). По нашим данным, при АКТГ-продуцирующих опухолях лёгких метастазы встречаются всего у 13 % пациентов. Спектр локализации метастазов при данной патологии ограничивается плеврой, печенью и регионарными лимфатическими узлами. Выявлен единственный случай метастазирования АКТГ-продуцирующей опухоли слепой кишки в регионарные лимфатические узлы.

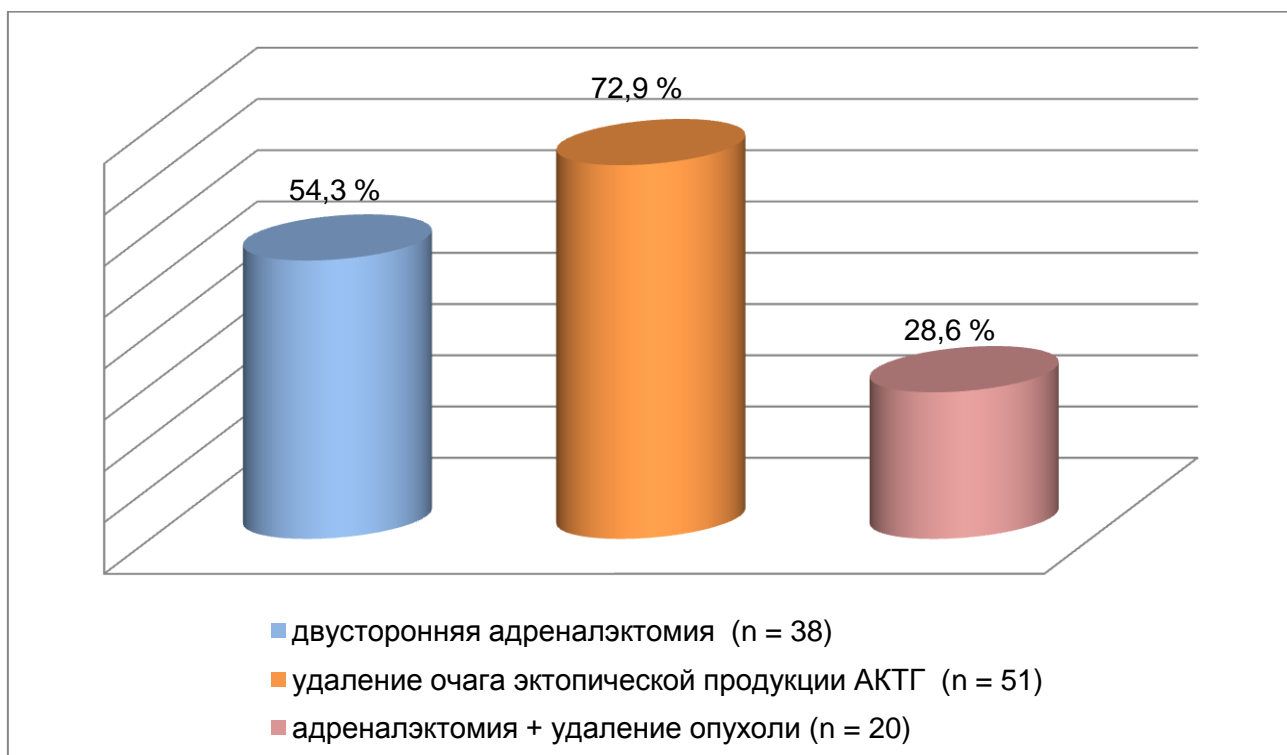
Примечательно, что АКТГ-продуцирующие опухоли прочих локализаций, по результатам нашего исследования, не метастазировали за все время наблюдения.



**Рис. 22.** Частота метастазирования АКТГ-эктопических опухолей в зависимости от различной локализации

### Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома

Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома провели у 98,6 % пациентов ( $n = 69$ ) с АКТГ-эктопическим синдромом, среди них лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия была выполнена у 54,3 % больных ( $n = 38$ ), удаление очага эктопической продукции АКТГ у 72,9 % ( $n = 51$ ), оба вида оперативного лечения метахронно были применены у 28,6 % пациентов ( $n = 20$ ) (рис. 23).

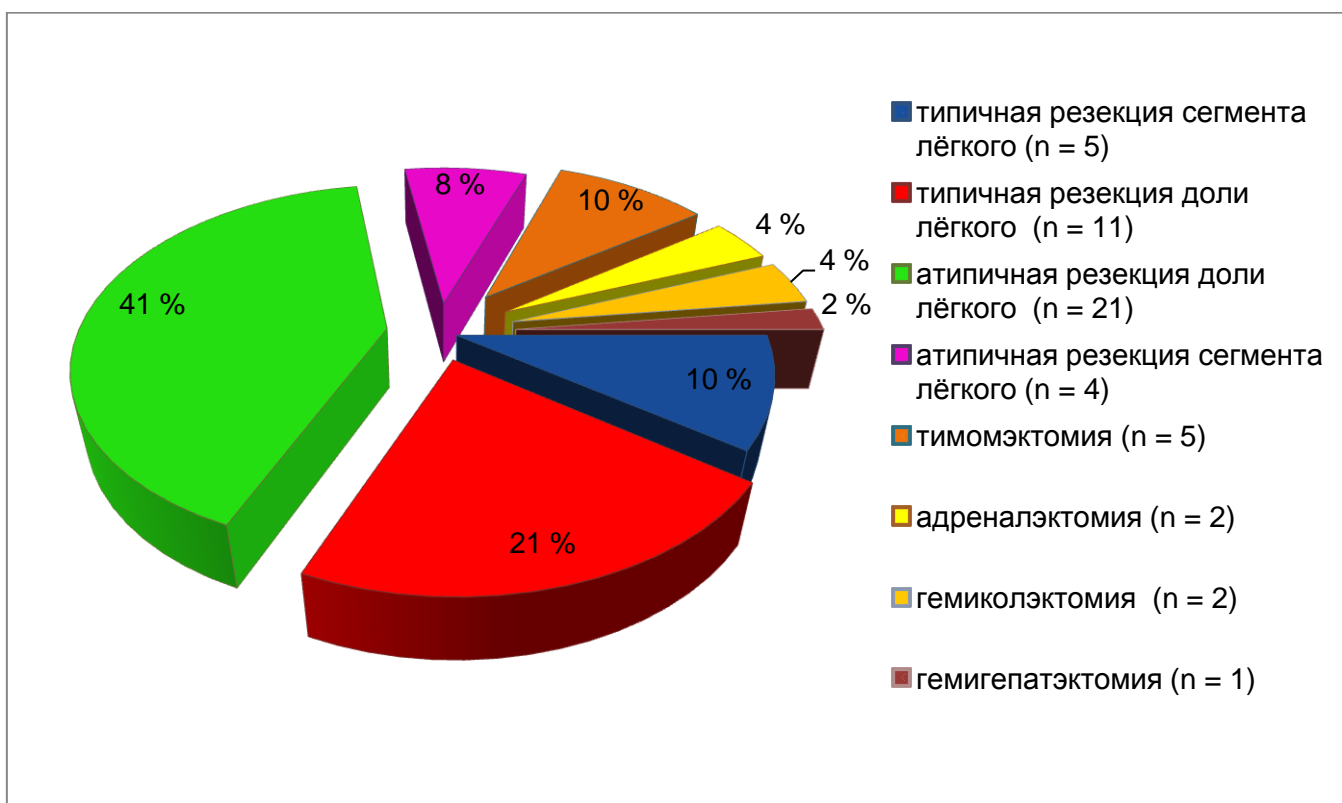




**Рис. 23.** Частота применения различных видов хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома

В рамках удаления первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли пациентам были выполнены несколько видов хирургического лечения, подавляющее большинство из которых – на лёгких (79,8 %). В структуре операций на лёгких можно выделить типичную и атипичную резекцию доли лёгкого – 22,9 % (n = 11) и 42,7 % (n = 21) соответственно; типичную и атипичную резекцию сегмента лёгкого – 10,2 % (n = 5) и 4 % (n = 2) соответственно (рис. 24).

На долю других оперативных вмешательств приходится 20,2 % всех операций по поводу удаления первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли. В их структуре можно выделить тимомэктомию (10,2 %, n = 5), адреналэктомию (4 %, n = 2), гемиколэктомию (4 %, n = 2) и гемигепатэктомию (2 %, n = 1).

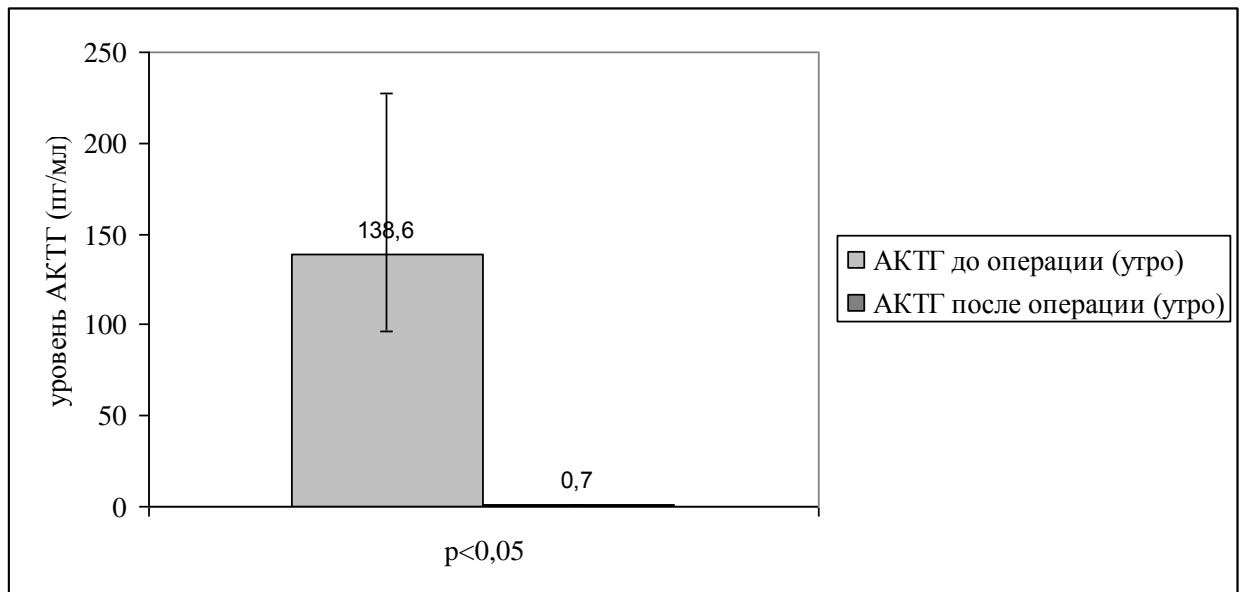


**Рис. 24.** Структура оперативных вмешательств у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

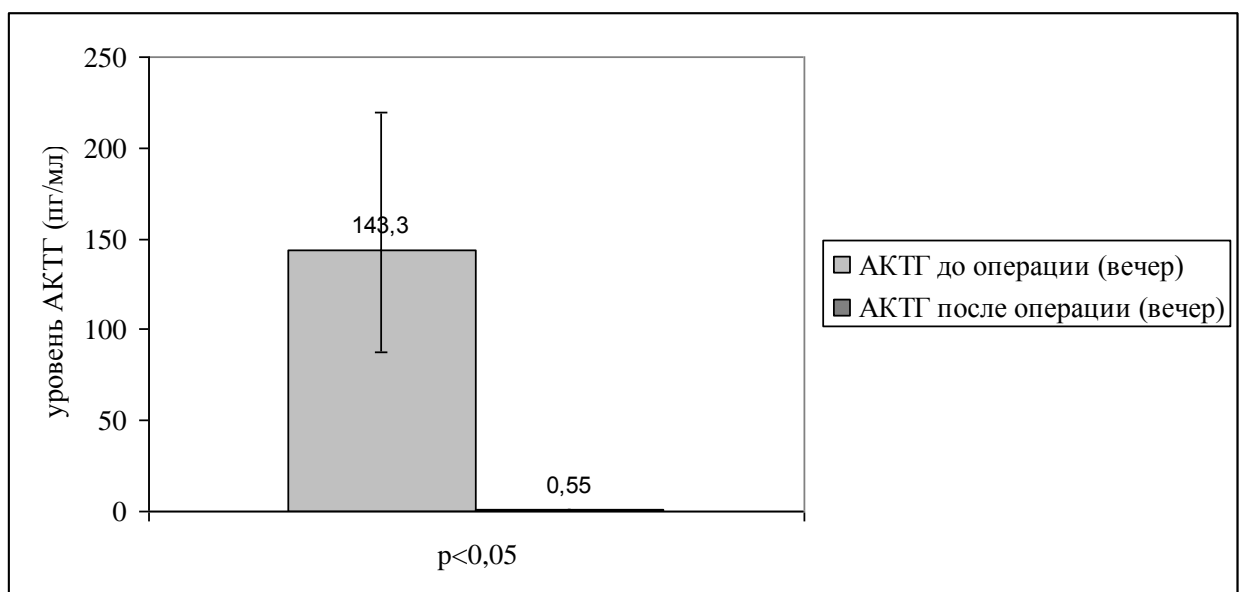
Не удалось выполнить радикальную операцию трём пациентам с локализацией очага в лёгком (тотальное поражение ткани лёгкого с имплантационными метастазами по всей поверхности плевры), в тимусе (инвазия в бра-

хиоцефальную вену) и поджелудочной железе (объёмное новообразование головки и тела поджелудочной железы размерами  $7,5 \times 8,6 \times 9,6$  см).

Исследование в динамике гормонального профиля у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом показало, что оперативное вмешательство у таких больных приводит к статистически достоверному снижению уровня АКТГ в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Проведённое хирургическое лечение позволяет добиться восстановления суточного ритма выработки гормонов. Результаты представлены на рис.25, 26 в виде Ме и интерквартильного размаха.



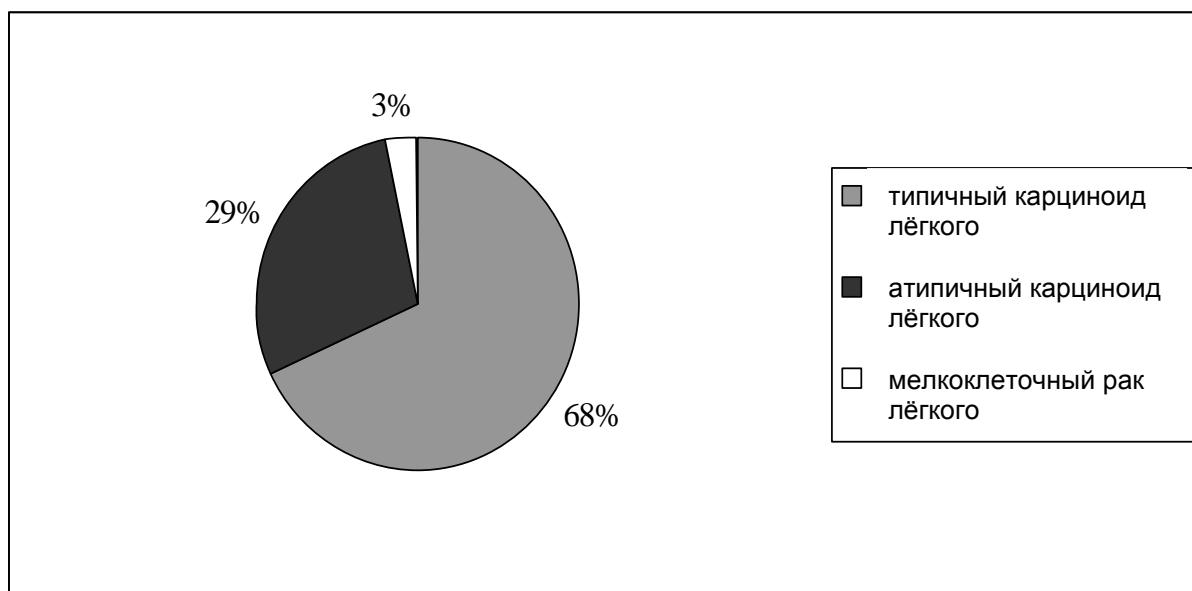
**Рис. 25.** Оценка эффективности хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома по уровню утреннего АКТГ



**Рис. 26.** Оценка эффективности хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома по уровню вечернего АКТГ

## Результаты морфологических и иммуногистохимических исследований у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

По результатам морфологического исследования гистологических препаратов удалённых новообразований было установлено, что среди нейроэндокринных опухолей лёгкого наибольшее распространение получил типичный карциноид лёгкого (68 %), в то время как другие злокачественные формы нейроэндокринных опухолей данной локализации встречались значительно реже. Мелкоклеточный рак лёгкого был выявлен только у одного пациента с АКТГ-эктопическим синдромом (рис. 27).



**Рис. 27.** Морфологическая структура АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в лёгких

В структуре морфологических заключений АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в тимусе наибольшую распространённость получил атипичный карциноид (66,6 %). В 1/3 случаев при гистологическом исследовании выявлены низко дифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный и мелкоклеточный варианты).

Кроме того, по итогам гистологического и иммуногистохимического заключений у двух пациентов была выявлена феохромоцитома. В остальных случаях однократно были получены такие заключения, как злокачественный карциноид толстой кишки, карцинома червеобразного отростка, НЭО печени и поджелудочной железы.

Определение индекса метки маркера ядер пролиферирующих клеток Ki-67 проводилось в 41 случае. Для опухолей лёгких в 23 типичных карциноидах индекс Ki-67 был низким, в интервале от 0 до 5 % (Me = 1,0 %; 0,25–2,5; Q25-Q75), а в 8 атипичных карциноидах – в пределах 5–18 %. При этом было выявлено статистически значимое различие между уровнем индекса Ki-67 для типичных и атипичных карциноидов лёгких.

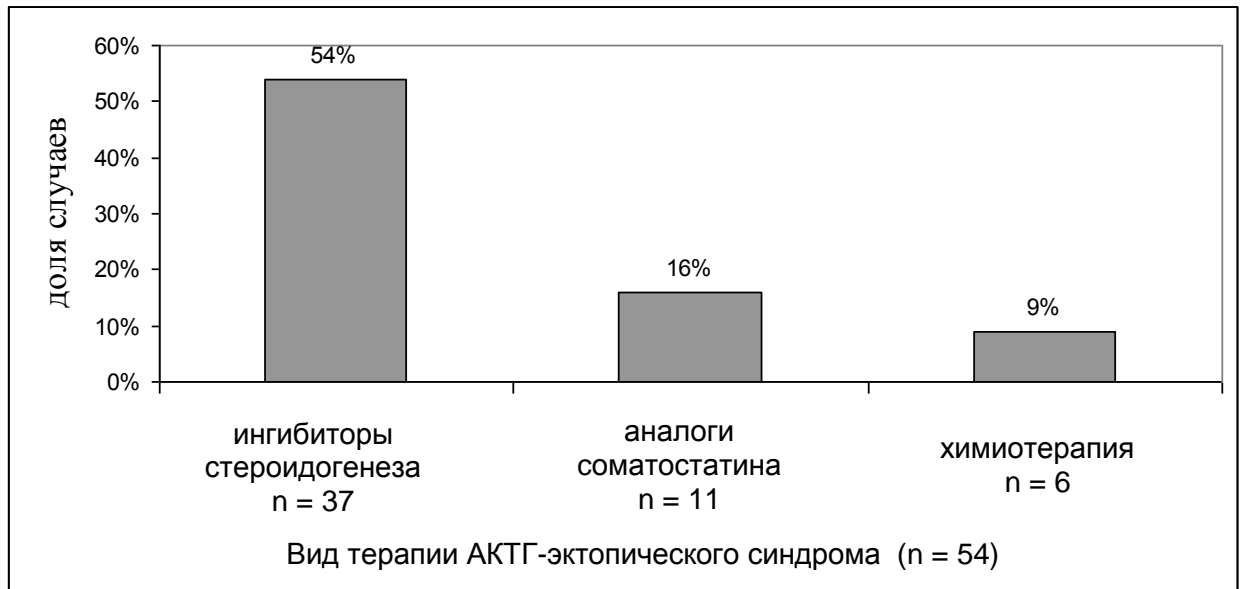
В высокодифференцированных атипичных карциноидах тимуса индекс пролиферации Ki-67 составил 10, 10 и 15 %. В низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциноме тимуса индекс Ki-67 равен 33 %; в мелкоклеточной – 17,5 %.

В НЭО аппендикса индекс Ki-67 составил 18,7 %, а в опухоли слепой кишки, несмотря на наличие региональных метастазов, не поддавался определению и был равен 0. В обоих случаях АКТГ-продуцирующих опухолей хромозомной ткани надпочечников индекс пролиферации не превысил 4 %.

### **Медикаментозное лечение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом**

Как правило, консервативное лечение проводили ингибиторами надпочечникового стероидогенеза (кетоконазол в дозе 400–1200 мг/сут). В результате проводимой терапии отмечалось незначительное, статистически недостоверное снижение уровня кортизола и АКТГ. Несколько пациентов получало также терапию синтетическими аналогами соматостатина (30–60 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней) и химиотерапию (рис. 28). Медиана длительности терапии ингибиторами надпочечникового стероидогенеза составила 18 месяцев (Q25-Q75; 12,5–27 месяцев), синтетическими аналогами соматостатина – 12 месяцев (Q25-Q75; 9–12 месяцев). Курсы химиотерапии проводились в течение 4–6 месяцев.

В структуре пациентов, получавших в качестве терапии аналоги соматостатина (n = 11), можно выделить трёх больных с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ, шесть пациентов с метастазами и двух – с рецидивом АКТГ-эктопического синдрома.



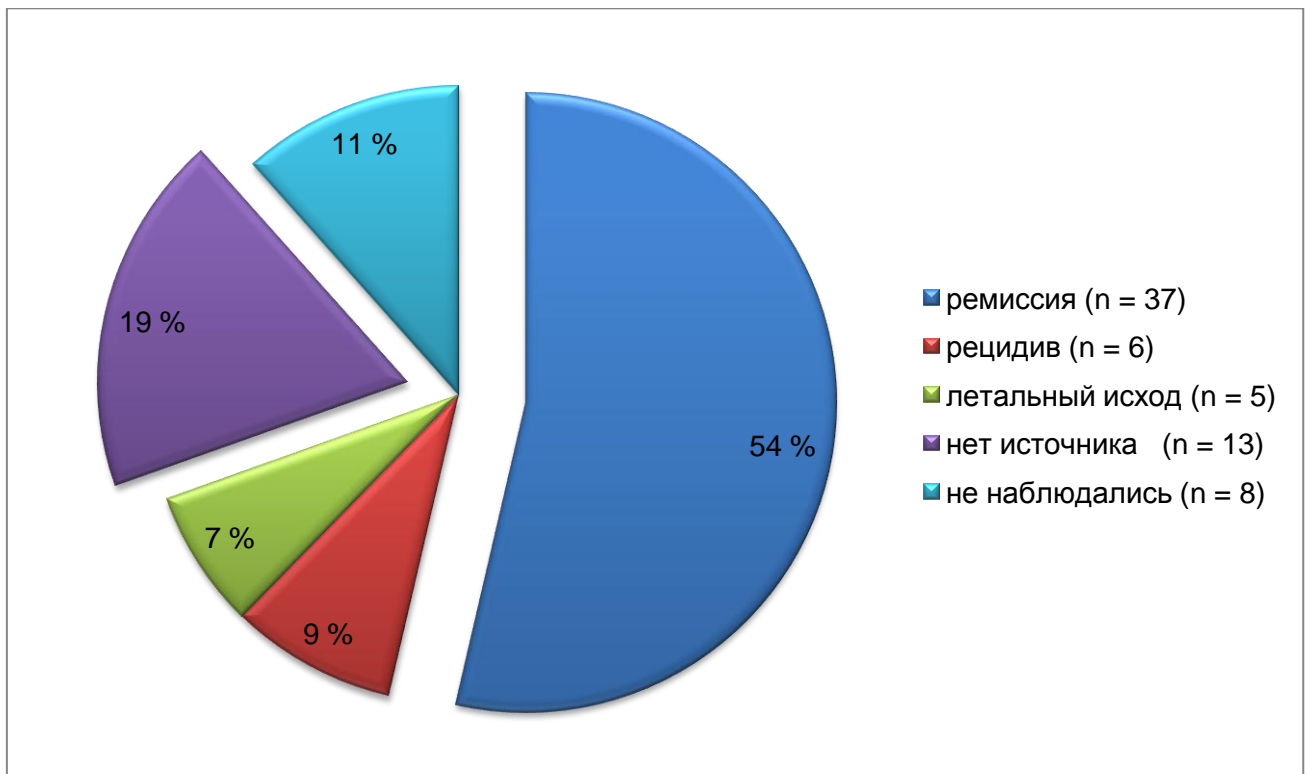
**Рис. 28.** Частота применения различных видов консервативной терапии АКТГ-эктопического синдрома

Химиотерапия проводилась шести пациентам: их них два были признаны неоперабельными в связи с распространённостью местного процесса; три пациента имели множественные отдалённые метастазы, и один пациент с рецидивом АКТГ-эктопического синдрома, на момент возникновения которого уже имелись и отдаленные метастазы.

## ГЛАВА 5. Отдалённые результаты хирургического лечения;

### качество жизни у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом

В результате хирургического лечения удалось достигнуть ремиссии основного заболевания у 53,6 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (n = 37). Не наблюдались в послеоперационном периоде 11,6 % пациентов (n = 8), в связи с чем мы не располагаем информацией об успешности проведённого лечения. Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям была выполнена у 19 % больных (n = 13) с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ (рис. 29). Рецидив наступил у 7,2 % больных (n = 6). Рецидивы после удаления первичного очага в лёгких диагностировали у четырёх пациентов как при типичных (2 случая), так и атипичных карциноидах (2 случая). Рецидивирующие НЭО тимуса в обоих случаях по гистологическому строению представляли собой атипичный карциноид. Метастазы в печень были выявлены у одного пациента с АКТГ-продуцирующей опухолью лёгкого и у одного с АКТГ-продуцирующей опухолью тимуса – в кости, лимфатические узлы. Медиана наступления рецидива составила 22 месяца (Q25-Q75; 13,5–48 месяцев).



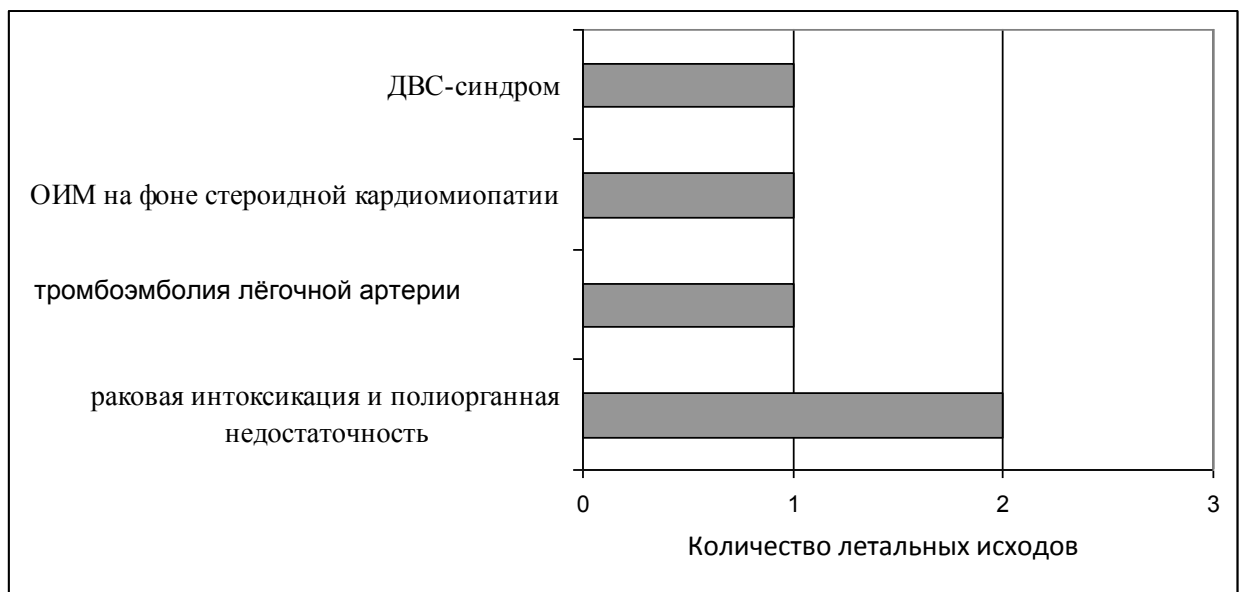
**Рис. 29.** Результаты хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома

Летальный исход наступил у 8,7 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. У двоих из них при проведении аутопсии локализация АКТГ-продуцирующей опухоли осталась не установленной. В одном случае причиной смерти являлся ДВС-синдром, развившийся на десятые сутки после двусторонней адреналэктомии; во втором случае причиной смерти стала полиорганная недостаточность, развившаяся на девятые сутки после выполнения двусторонней адреналэктомии.

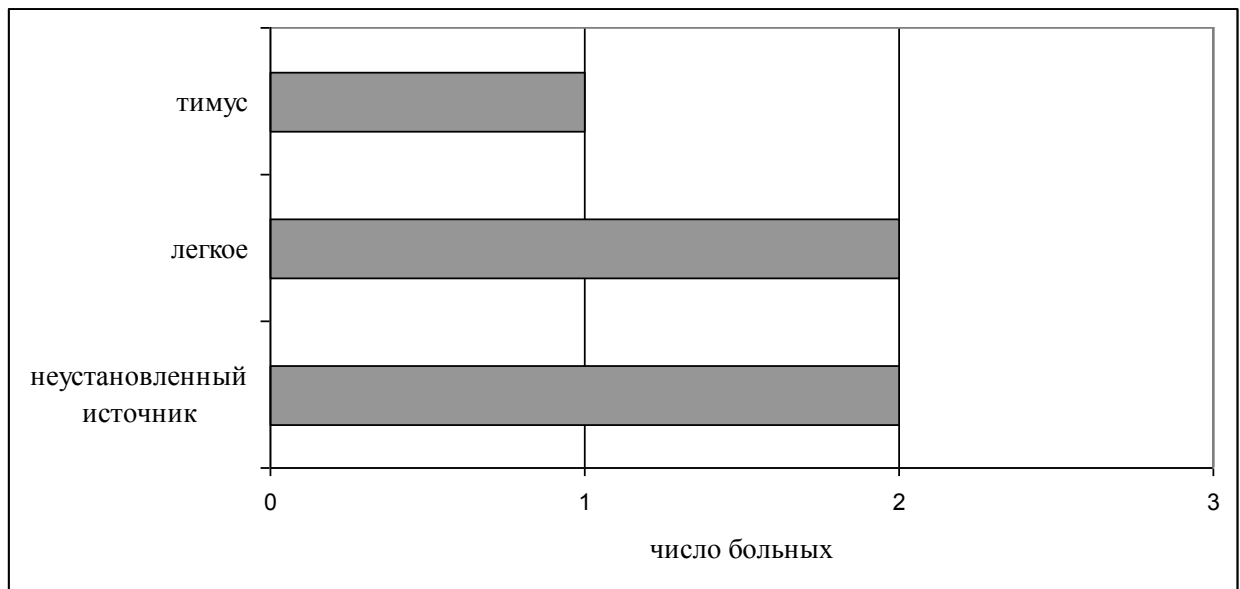
У двух других пациентов новообразование располагалось в лёгком. В одном случае смерть наступила в результате тромбоэмболии лёгочной артерии в течение суток после удаления опухолевого очага, в другом – в результате острого инфаркта миокарда на фоне стероидной кардиомиопатии через 24 месяца после выполнения адреналэктомии (удаление опухолевого очага было невозможно из-за тяжести состояния пациентки).

У одного больного опухоль располагалась в тимусе. У него же было обнаружено метастазирование в региональные лимфатические узлы средостения, лёгкие и кости. Смерть произошла в результате полиорганной недостаточности на фоне рецидива основного заболевания через 14 недель после удаления первичного очага эктопической продукции АКТГ.

Описанные результаты представлены на рис. 30, 31.



**Рис. 30.** Структура причин смерти у больных, перенесших операции по поводу АКТГ-эктопического синдрома



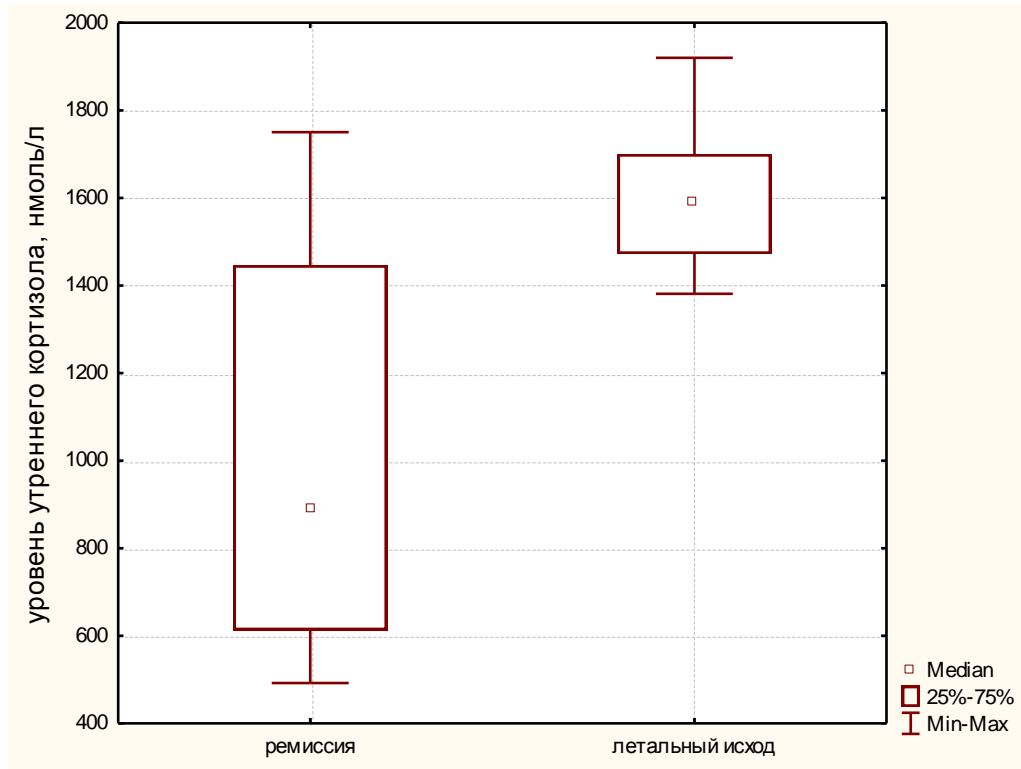
**Рис. 31.** Источник эктопической продукции АКТГ у пациентов с летальным исходом, перенесших хирургическое вмешательство по поводу АКТГ-эктопического синдрома (n = 5)

Анализируя локализацию АКТГ-продуцирующих опухолевых очагов, причины летальных исходов и отдалённые результаты хирургического лечения, вначале провели оценку корреляционных связей между различными вариантами показателей. Важным представляется выявление статистически достоверной прямой корреляции между содержанием кортизола в слюне на дооперационном этапе и длительностью дебюта заболевания и объёмом опухолевого очага, продуцирующего АКТГ ( $r = 0,52$  и  $r = 0,99$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

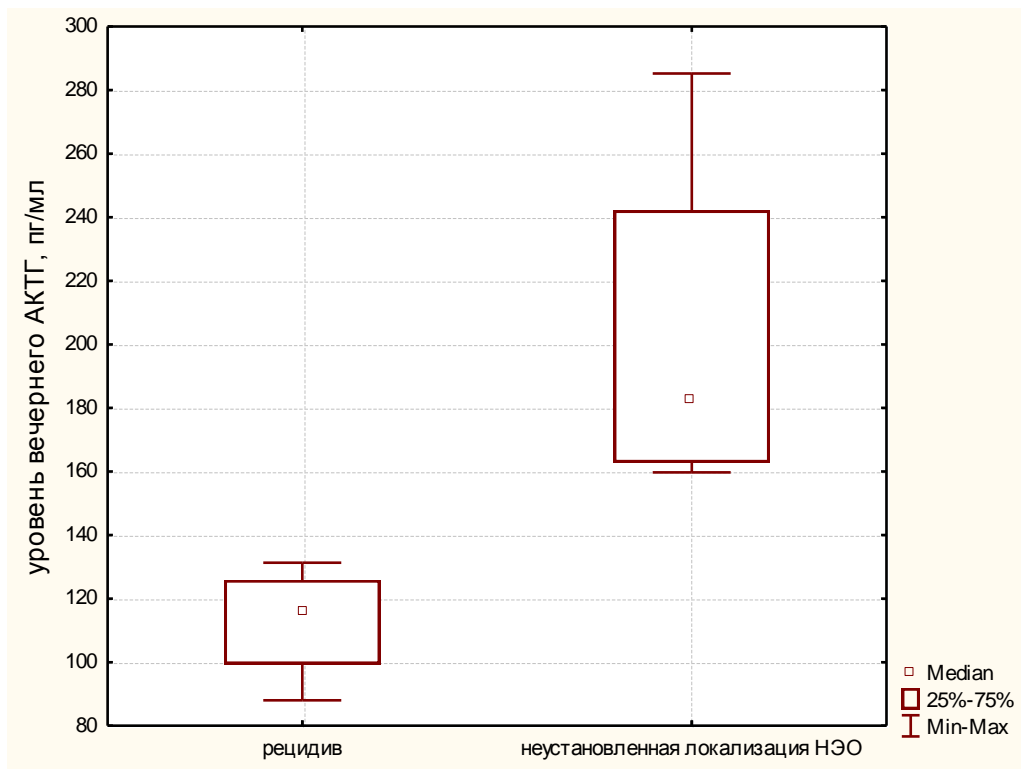
Далее проводилась оценка различий между пациентами в зависимости от результатов хирургического лечения.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что на момент постановки диагноза уровень утреннего кортизола и вечернего АКТГ были значительно выше у пациентов с летальным исходом и длительно неустановленным источником эктопической продукции АКТГ, чем у больных с последующим достижением ремиссии и рецидивом заболевания. Полученные данные являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) (рис. 32, 33).



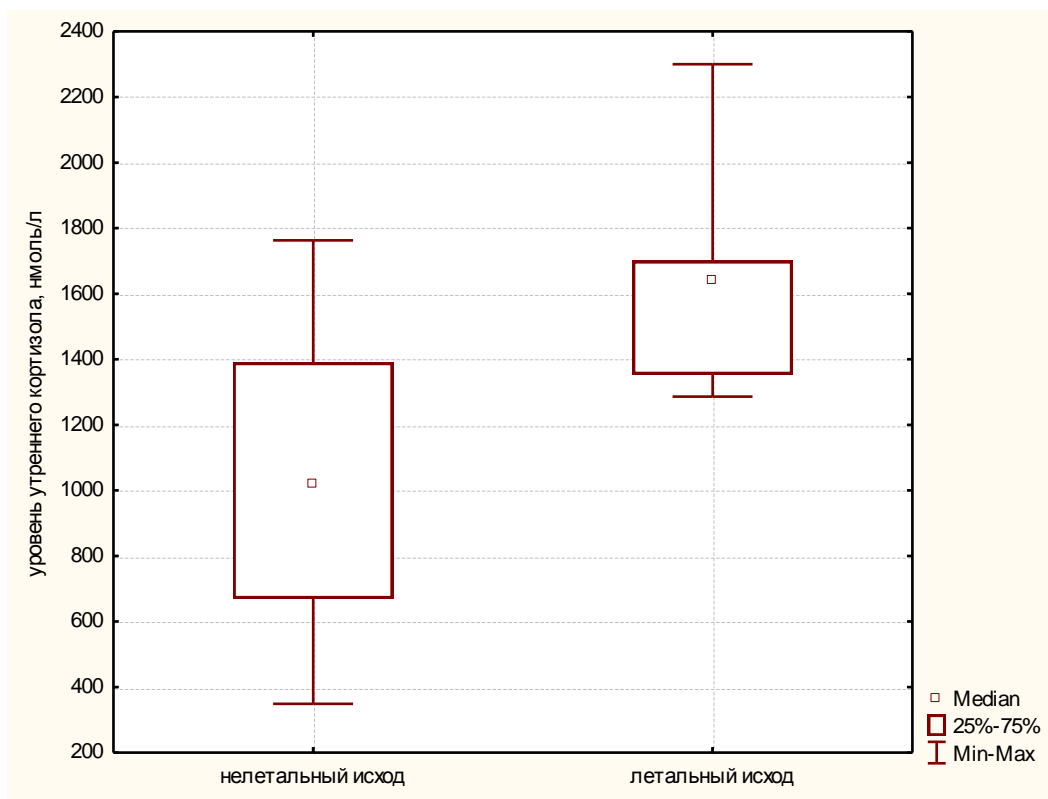


**Рис. 32.** Уровни утреннего кортизола при постановке диагноза пациентам с ремиссией и с летальным исходом

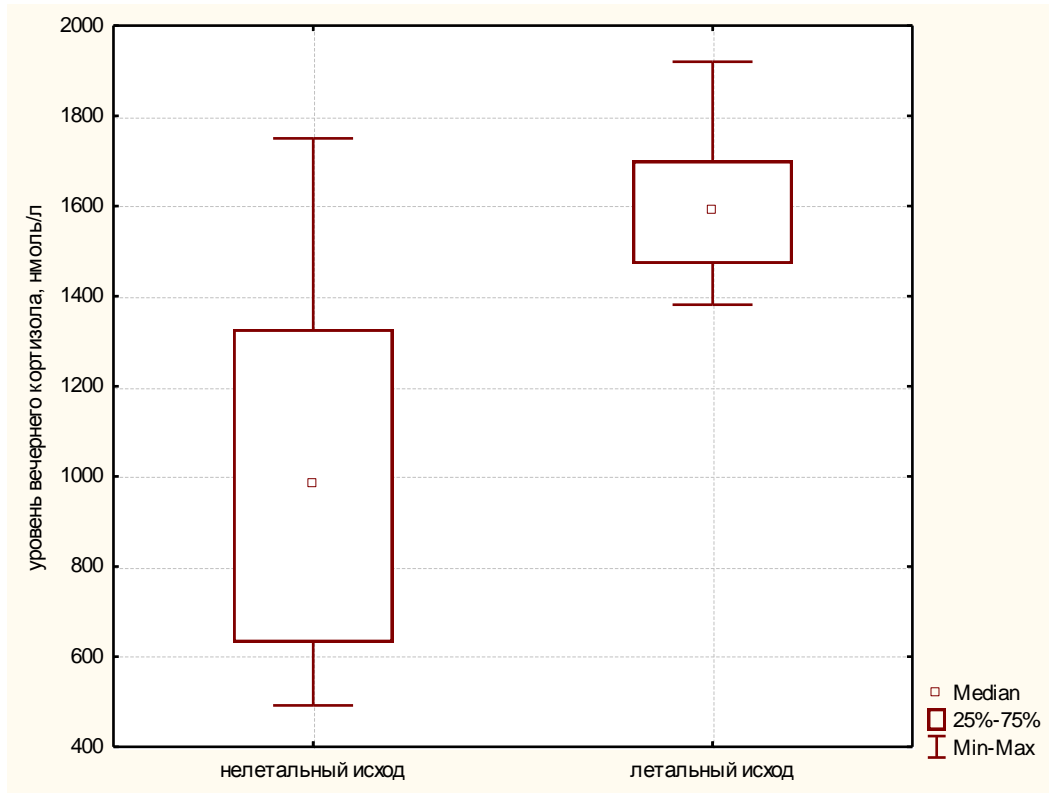


**Рис. 33.** Уровни вечернего АКТГ при постановке диагноза пациентам с рецидивом и с длительно неустановленным источником эктопической продукции АКТГ

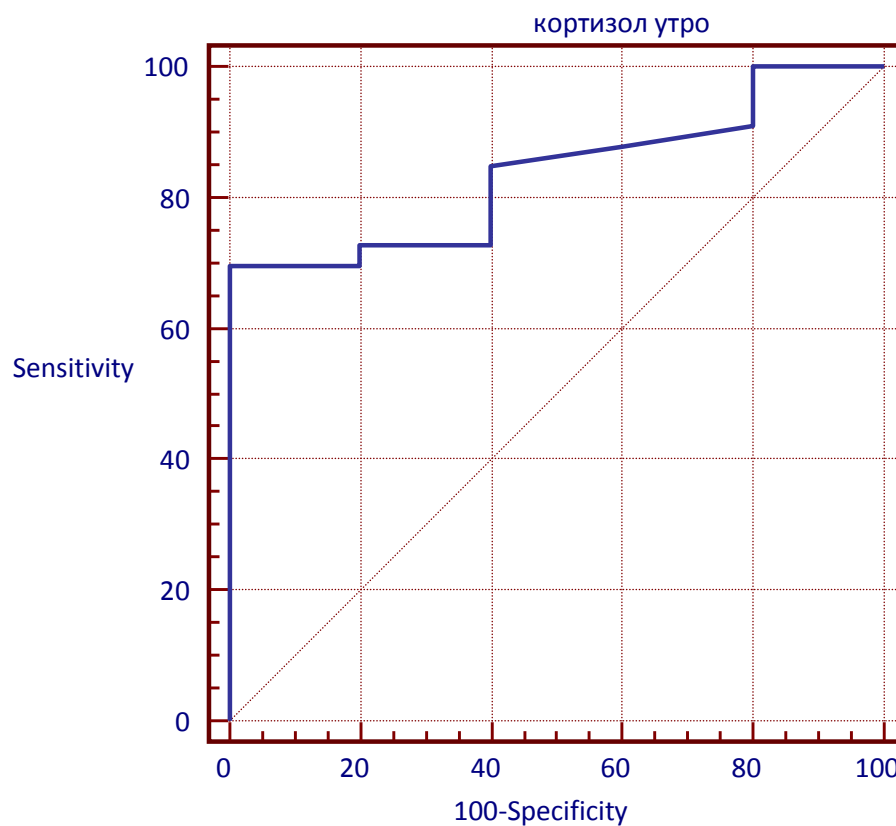
Была проведена попытка выделить отличительные особенности пациентов, которые могли впоследствии привести к развитию того или иного исхода. Для этого всех исследуемых разделили на группы: с ремиссией/ её отсутствием; с летальным исходом/с нелетальным исходом; с рецидивом/его отсутствием; с установленным источником/с неустановленным источником. Анализ полученных данных показал наличие статистически достоверных различий на момент постановки диагноза по уровню утреннего и вечернего кортизола у пациентов с летальным и нелетальным исходом ( $p < 0,05$ ) (рис. 34, 35).



**Рис. 34.** Уровни утреннего кортизола при постановке диагноза пациентам с летальным и нелетальным исходом



**Рис. 35.** Уровни вечернего кортизола при постановке диагноза пациентам с летальным и нелетальным исходом

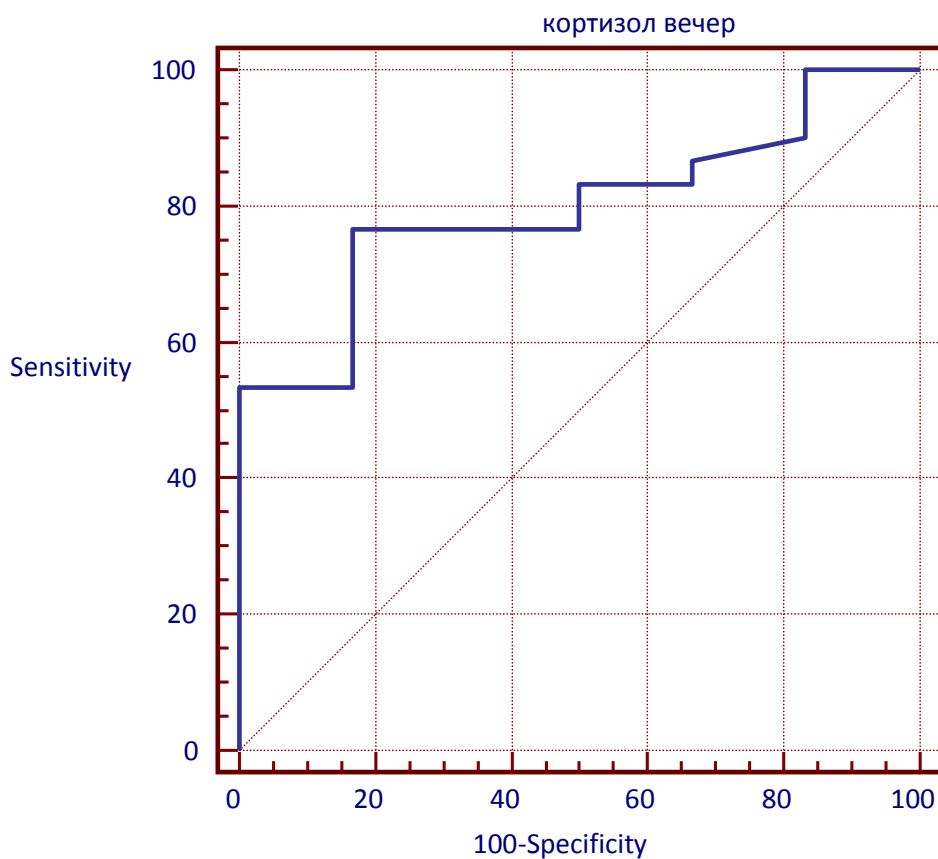


**Рис. 36.** Кривая распределения уровня утреннего кортизола в сыворотке крови у пациентов с летальным и нелетальным исходом

**Таблица 4.** Диагностические возможности определения утреннего кортизола в сыворотке крови

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Точка разделения	1279 нмоль/л
Чувствительность	69,7 %
Специфичность	100 %
Положительная предикторная ценность	100 %
Отрицательная предикторная ценность	99,73 %

*ROC*-анализ кривых распределения уровня утреннего кортизола в сыворотке крови утром у пациентов с летальным и нелетальным исходом позволил рассчитать точку разделения (рис. 36), равную 1279 нмоль/л, при которой с высокой долей достоверности можно предполагать развитие у пациента в дальнейшем того или иного исхода. Важно отметить высокую специфичность и как положительную, так и отрицательную предикторную ценность данного теста. Расчёт отношения шансов представлялся технически невозможным, так как все пациенты с летальным исходом имели уровень кортизола выше точки разделения. Кроме того, утренний кортизол не обладает диагностической ценностью даже для установления диагноза гиперкортицизм (чувствительность и специфичность – 50%) (Белая Ж.Е., 2013).



**Рис. 37.** Кривая распределения уровня вечернего кортизола в сыворотке крови у пациентов с летальным и нелетальным исходом

**Таблица 5.** Диагностические возможности определения вечернего кортизола в сыворотке крови

Параметр	Значение
Точка разделения	1373 нмоль/л
Чувствительность	76,7 %
Специфичность	83,3 %
Положительная предикторная ценность	93,89 %
Отрицательная предикторная ценность	51,64 %
Отношение шансов, 95% CI	19,71 (1,74–518,71)
Относительный риск, 95% CI	1,78 (1,12–2,14)

ROC-анализ кривых распределения уровня вечернего кортизола в крови у пациентов с летальным и нелетальным исходом (рис. 37) позволил рассчитать точку разделения, равную 1373 нмоль/л. Несмотря на относительно невысокие значения чувствительности и специфичности данного теста, обращает на себя внимание высокая предикторная способность (93, 89 %) и статистически значимое отношение шансов и относительного риска, благодаря чему с высокой долей достоверности можно заключить, что пациенты с уровнем вечернего кортизола выше 1373 нмоль/л имеют больший риск развития летального исхода в последующем.

Таким образом, еще на дооперационном этапе имеется возможность выявления пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом, что позволяет своевременно предпринять меры по нивелированию негативного влияния избыточного кортизола и при необходимости прибегнуть к двусторонней адреналэктомии.

В нашем исследовании двусторонняя адреналэктомия была выполнена у 54,3 % пациентов ( $n = 38$ ), из них у 47,4 % больных источник эктопической продукции АКТГ так и не был установлен в течение всего периода наблюдения. Медиана периода выполнения адреналэктомии составила 40 месяцев от начала заболевания (Q25-Q75; 15–72).

Пациентам с неустановленным/установленным источником адреналэктомии выполнили в среднем через 60/37 месяцев после дебюта заболевания соответственно.

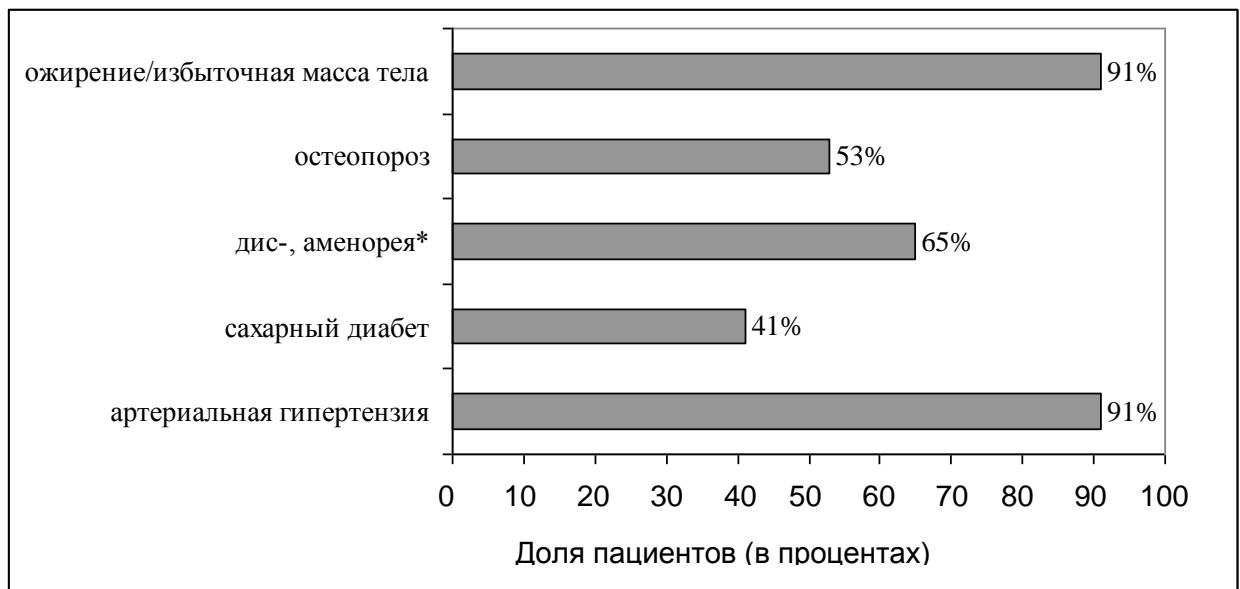
Среди пациентов с установленным источником заболевания и выполненной адреналэктомией ремиссия была достигнута у 13 человек, рецидив – у трёх, летальный исход – у одного, исход заболевания остался неизвестным у трёх пациентов.

Среди пациентов с ремиссией адреналэктомия была выполнена в среднем через 23,5 месяца после постановки диагноза. В данной группе семи пациентам удаление первичного очага было выполнено после адреналэктомии (через 19–180 месяцев); пяти больным адреналэктомия выполнена до оперативного удаления первичного очага (за 1–8 месяцев до второй операции);

одному человеку адrenaлэктомия была выполнена с интервалом в 10 дней после удаления опухоли.

Среди больных с рецидивом двум адrenaлэктомию выполнили через 27–37 месяцев после оперативного удаления первичного опухолевого очага, причём одному операцию выполнили через 22 месяца после адrenaлэктомии.

Из осложнений эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, которым выполнили адrenaлэктомию, преобладали избыточная масса тела/ожирение и артериальная гипертензия. Такие осложнения, как нарушение менструального цикла и остеопороз, встречались более чем в половине случаев. Распространённость сахарного диабета среди пациентов данного профиля составила 41 % (рис. 38).

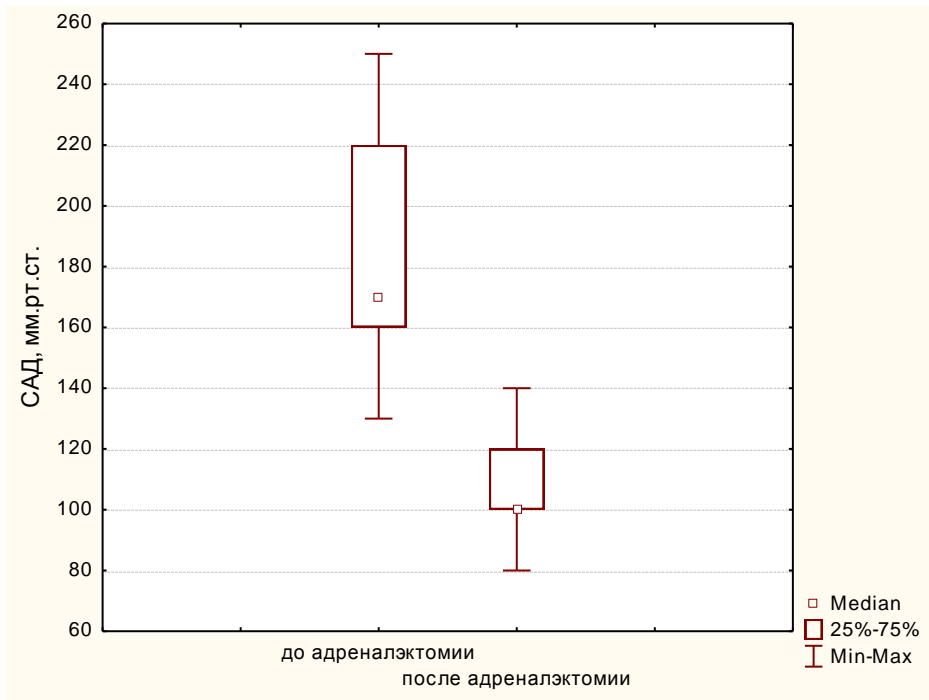


\* для данного признака указана доля пациентов среди женщин

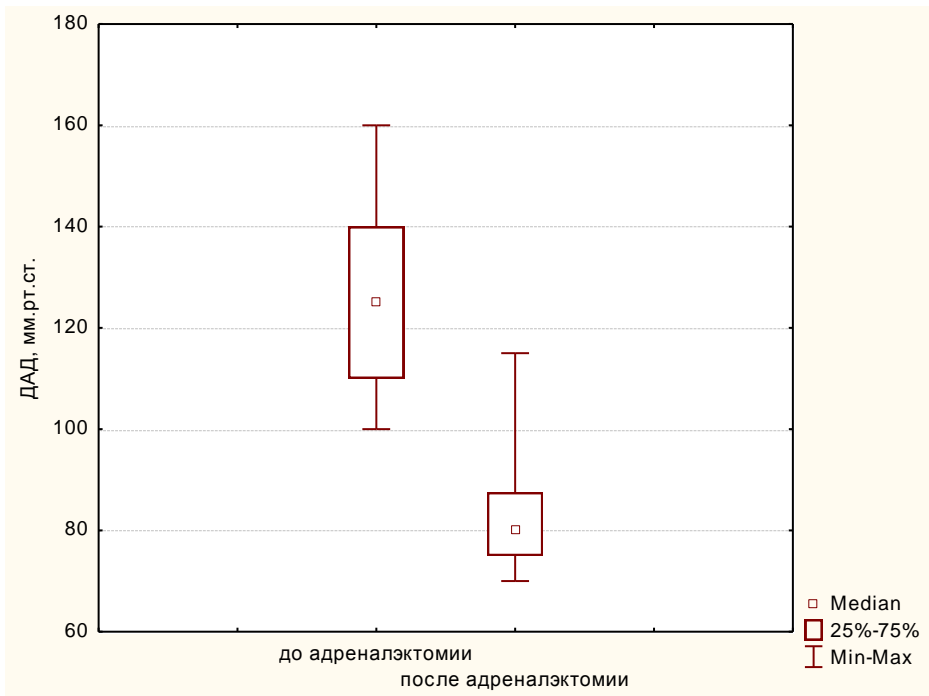
**Рис. 38.** Частота встречаемости осложнений эндогенного гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом и последующей двусторонней адrenaлэктомией

Анализ полученных данных установил, что выполнение двусторонней адrenaлэктомии позволяет существенно уменьшить выраженность осложнений гиперкортицизма. Так, медиана систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно) на момент постановки диагноза составила соответственно 170 (Q25-Q75; 160–220 мм рт. ст.) и 125 мм рт. ст. (Q25-Q75; 110–140 мм рт. ст.). Выполнение двусторонней адrenaлэктомии привело к статистически достоверному снижению указанных парамет-

ров, так как антигипертензивная терапия проводилась в одинаковом объёме до и после операции: САД 100 мм рт. ст. (Q25-Q75; 100–120 мм рт. ст.); ДАД 80 мм рт. ст. (Q25-Q75; 75–87,5 мм рт. ст.);  $p < 0,05$  (рис. 39, 40).



**Рис. 39.** Динамика САД до и после двусторонней адrenaлэктомии пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом

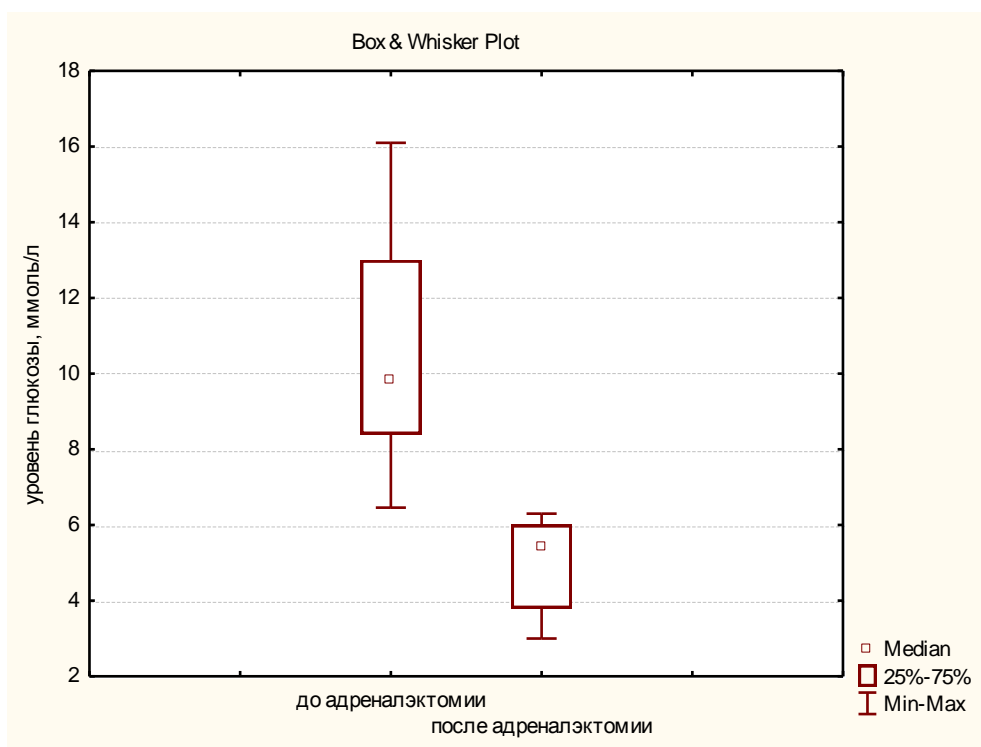


**Рис. 40.** Динамика ДАД до и после двусторонней адrenaлэктомии пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом

Анализ гликемического профиля у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом до и после адrenaлэктомии также продемонстрировал наличие

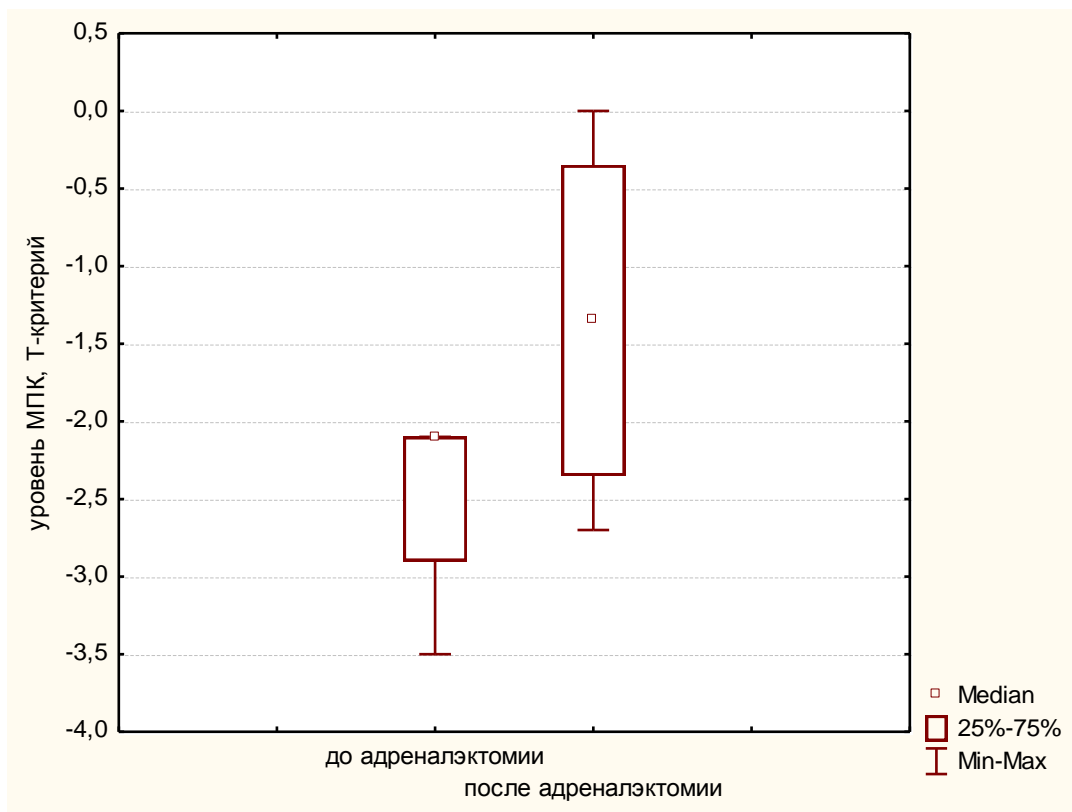


выраженной положительной динамики. Выполнение двусторонней адреналэктомии у больных данного профиля привело к статистически достоверному снижению медианы уровня глюкозы натощак в течение первых двух–трёх суток после оперативного вмешательства: соответственно 9,8 ммоль/л (Q25-Q75; 8,4–13 ммоль/л) и 5,4 (Q25-Q75; 3,8–6 ммоль/л) до и после выполнения адреналэктомии;  $p < 0,05$  (рис. 41).



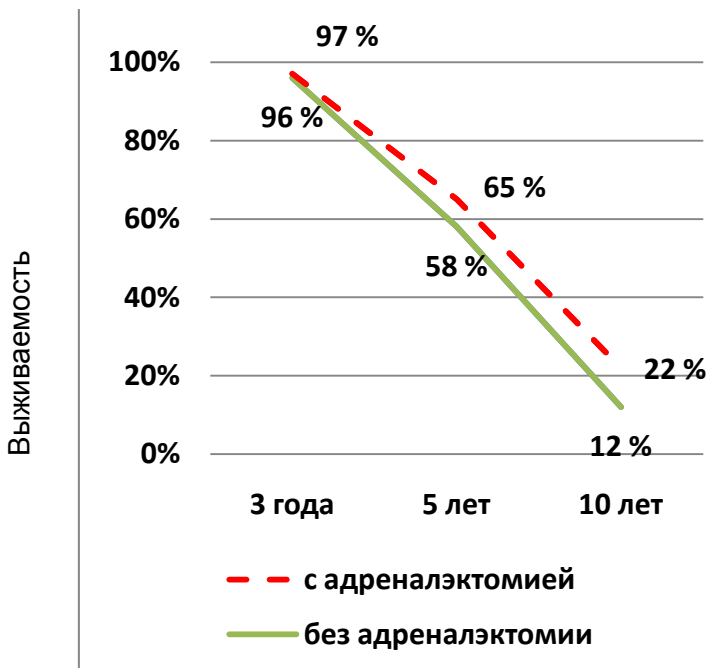
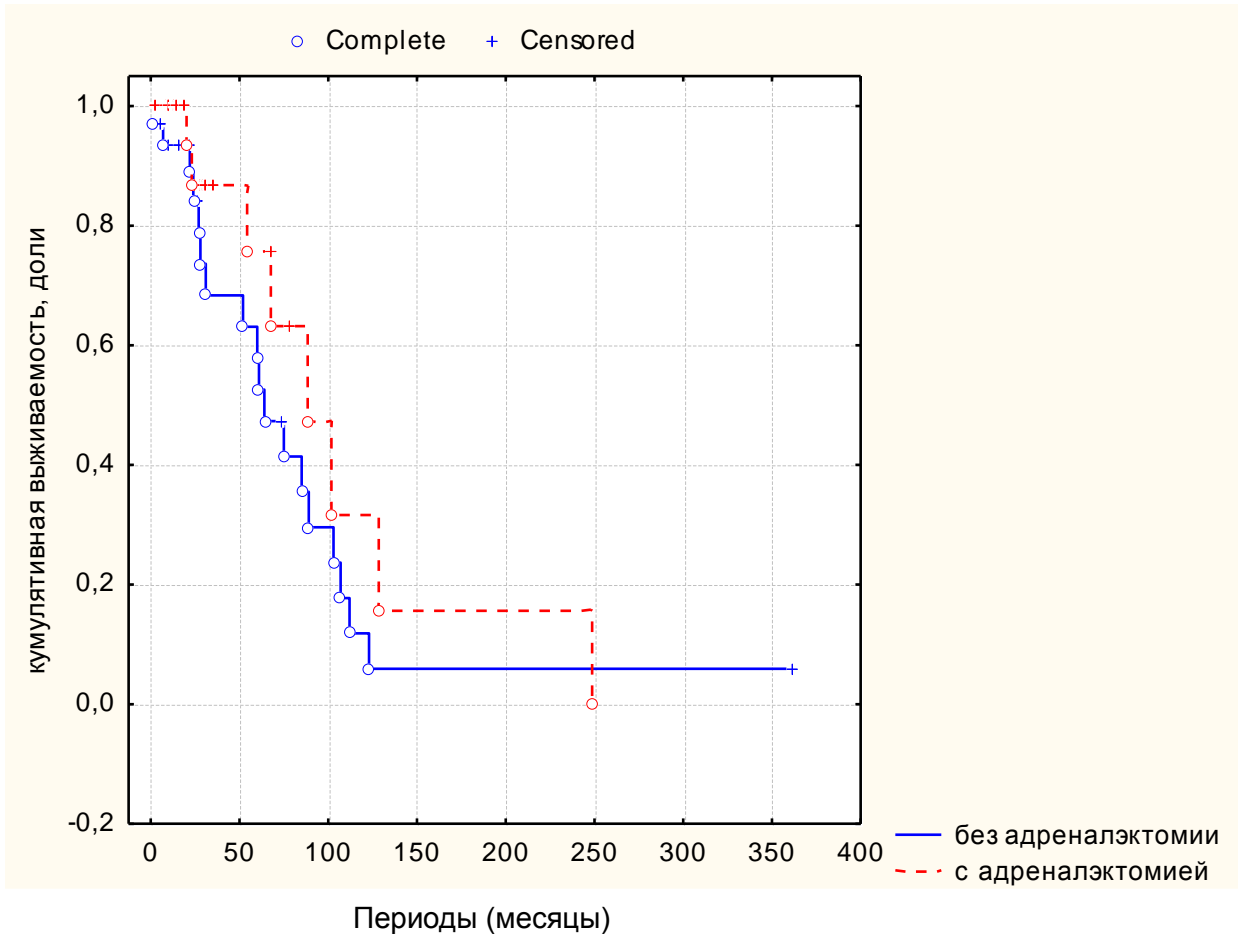
**Рис. 41.** Динамика уровня глюкозы натощак до и после двусторонней адреналэктомии пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом

Выполнение адреналэктомии способствовало также восстановлению менструального цикла у 47 % женщин с АКТГ-эктопическим синдромом уже через два–три месяца после хирургического вмешательства. Снижение массы тела было отмечено у 61 % больных данного профиля. У женщин отмечено также повышение медианы минеральной плотности костной ткани (МПК), которая повысилась с -2,1 (Q25-Q75; -2,9–2,1) до -1,35 (Q25-Q75; -2,35–0,35);  $p > 0,05$  (рис. 42).



**Рис. 42.** Динамика МПК до и после выполнения двусторонней адrenaлэктомии пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом

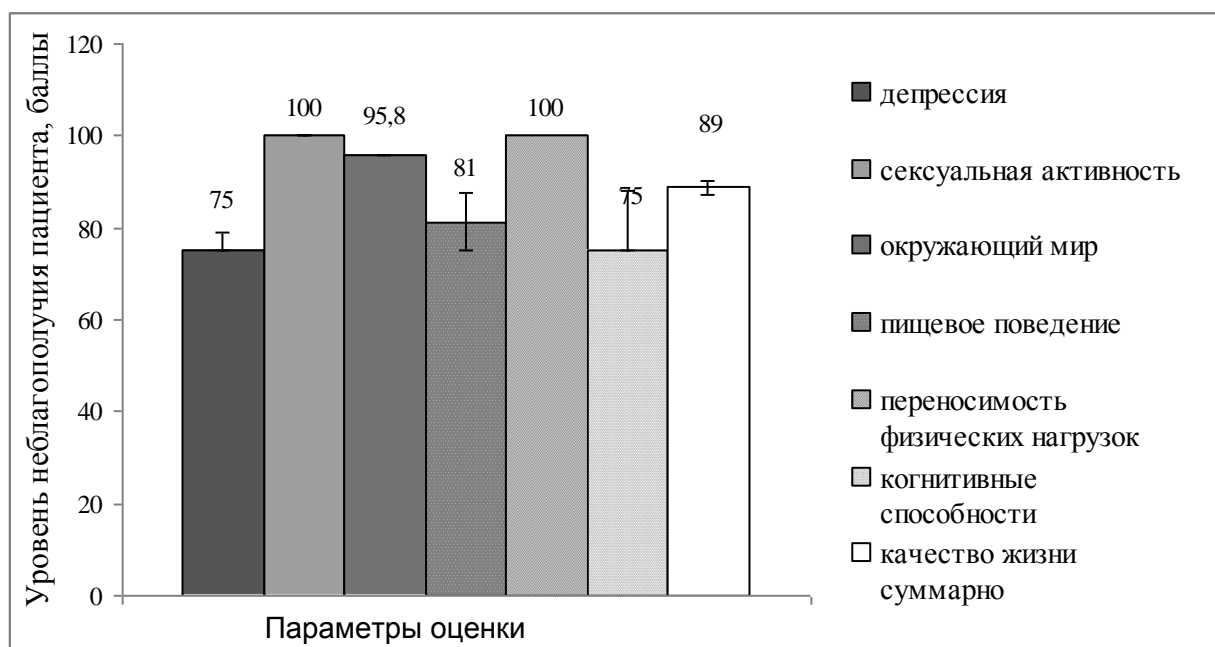
Анализ выживаемости пациентов, прооперированных по поводу АКТГ-эктопического синдрома, позволяет утверждать, что её уровень был выше у тех, кому своевременно выполнили двустороннюю адrenaлэктомию. Таким образом, пятилетняя выживаемость пациентов с адrenaлэктомией составила 65 %, без адrenaлэктомии – 58 % ( $p > 0,05$ ). Десятилетняя выживаемость показала еще более внушительные результаты: у больных с адrenaлэктомией она составила 22 %, без адrenaлэктомии – всего 12 % ( $p > 0,05$ ) (рис. 43).



**Рис. 43.** Выживаемость прооперированных по поводу АКТГ-эктопического синдрома с учётом выполнения адrenaлэктомии

## Оценка качества жизни пациентов при помощи опросника Tübinger CD-25 на дооперационном этапе

На рис. 44 представлены результаты анкетирования исследуемых при помощи опросника Tübingen CD-25. Анализ полученных данных выявил крайне низкие показатели по всем шкалам качества жизни в предоперационный период. Обращает на себя внимание тот факт, что все без исключения пациенты отмечают полное неблагополучие по шкале сексуальной активности и переносимости физических нагрузок. Названные результаты свидетельствуют о том, что данные компоненты качества жизни вносят важный вклад в самовосприятие пациентов и имеют для них особое значение.



**Рис. 44.** Оценка пациентами с АКТГ-эктопическим синдромом качества жизни на дооперационном этапе в целом и по отдельным шкалам (опросник Tübingen CD-25)

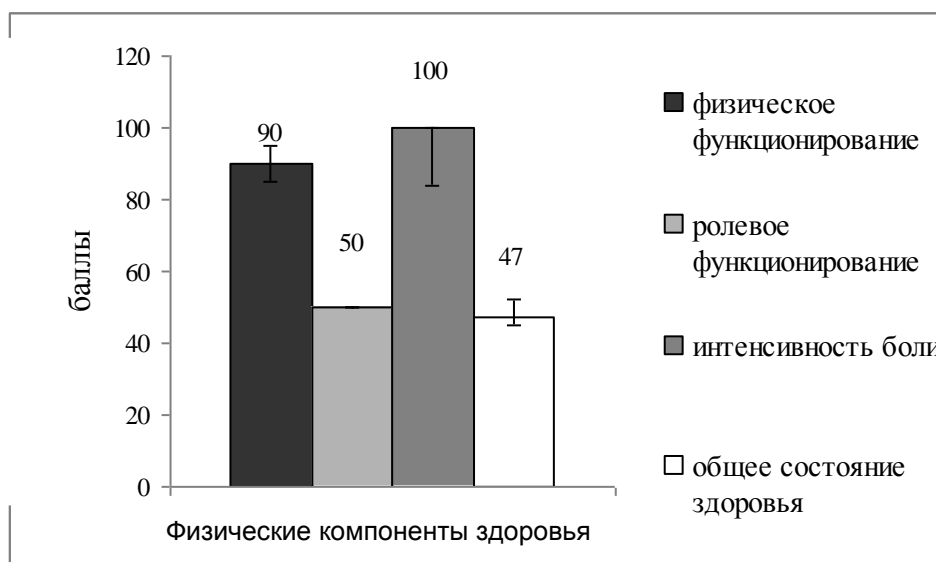
Вопреки утверждениям некоторых авторов, что именно депрессия определяет уровень качества жизни пациентов данного профиля (van Aken M.O. и соавт., 2005; Valassi E. и соавт., 2011; Colao A. и соавт., 2012; Badia X. и соавт., 2014), в нашей работе указанный параметр имеет самые низкие показатели среди всех составляющих неблагополучия пациентов и наравне с когнитивными способностями имеет наименее ощутимый вклад в уровень качества жизни больных. Вероятно, полученные нами данные можно объяснить возрастной категорией пациентов, участвовавших в исследовании, так как для

молодых людей наиболее значимыми сферами жизни являются взаимодействие с окружающим миром, сексуальная активность и переносимость физических нагрузок (Milian M. и соавт., 2012).

Результаты суммарного подсчёта также демонстрируют крайне низкое качество жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на дооперационном этапе.

### **Оценка качества жизни пациентов при помощи опросника SF-36 в послеоперационный период**

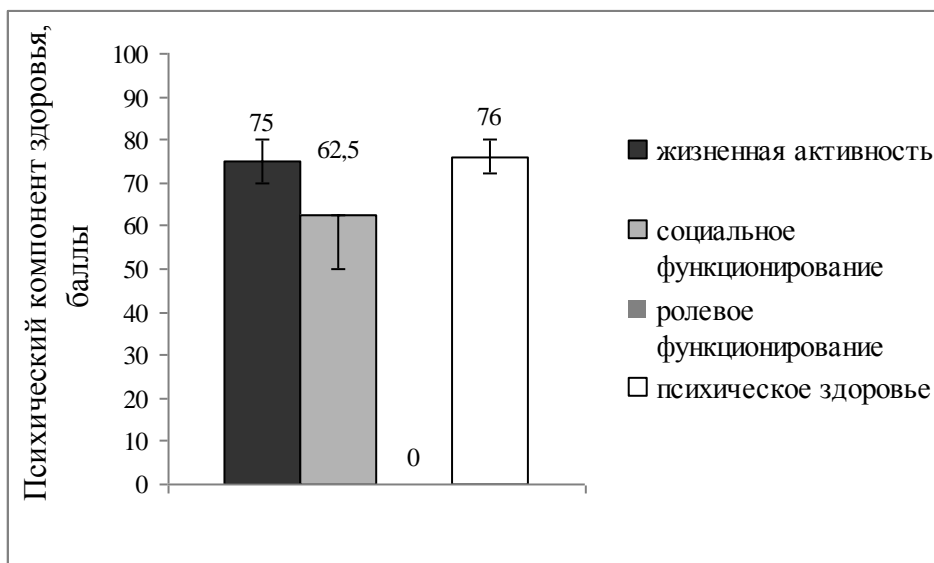
Анализ полученных данных показал существенное снижение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. При оценке ими физического компонента отмечается выраженное уменьшение средних значений по шкале ролевого функционирования, что свидетельствует о том, что повседневная деятельность пациентов ещё существенно ограничена их физическим состоянием, и даже в послеоперационном периоде в указанной сфере жизни не удалось добиться полного восстановления. Снижение средних значений по шкале общего здоровья отражает общую тенденцию в субъективной оценке собственного здоровья пациентами (рис. 45).



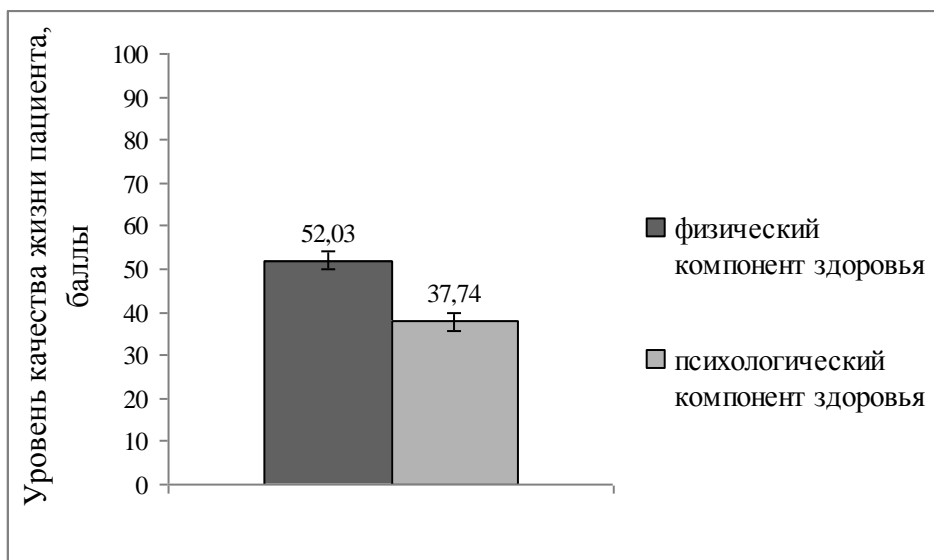
**Рис. 45.** Оценка пациентами компонентов физического благополучия в послеоперационном периоде (опросник SF-36)

На рис. 46 представлены результаты анализа душевного благополучия пациентов в послеоперационном периоде. Данная диаграмма демонстрирует ухудшение показателей психического здоровья, что наиболее сказалось на

результатах по шкале социального функционирования. Это свидетельствует о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. Обращает на себя внимание тот факт, что все без исключения опрашиваемые имеют максимально низкие показатели по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием. Данный феномен отражает неспособность пациентов данного профиля выполнять повседневную работу в результате ухудшения эмоционального настроения, что препятствует возвращению к привычному образу жизни.



**Рис. 46.** Оценка пациентами компонентов душевного благополучия в послеоперационном периоде (опросник SF-36)

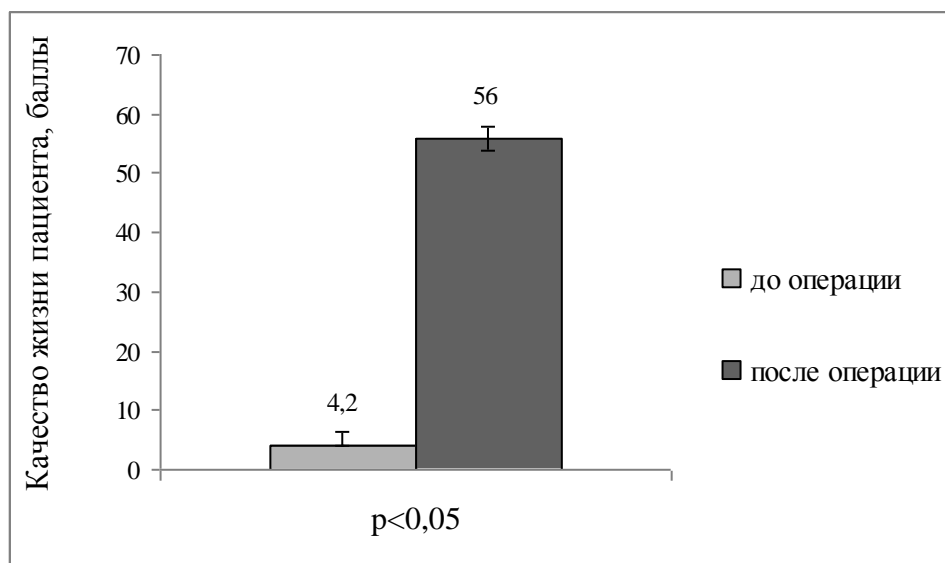


**Рис. 47.** Оценка пациентами величины физической и психической составляющей качества жизни в послеоперационный период (опросник SF-36)

На рис. 47 представлены результаты заключительного этапа оценки пациентами качества жизни в послеоперационный период по шкале физического и душевного благополучия при помощи опросника SF-36. Анализ полученных данных демонстрирует существенное снижение значений обоих показателей. При этом медианные значения психической составляющей свидетельствуют о крайнем душевном неблагополучии анкетированных, а следовательно, низком уровне качества жизни пациентов данного профиля в послеоперационном периоде.

### **Сравнение уровня качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на до- и послеоперационном этапе при помощи опросника CushingQoL**

Анализ полученных данных показал, что пациенты с АКТГ-эктопическим синдромом имеют крайне низкий уровень жизни. Однако хирургическое лечение приводит не только к существенному увеличению исследуемого показателя, но и позволяет добиться смещения его уровня в сторону благополучия. На рис. 48 наглядно представлено значительное повышение оценок качества жизни больными с АКТГ-эктопическим синдромом до- и после проведения операции. Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 48.** Динамика качества жизни у больных с АКТГ-эктопическим синдромом до и после операции (опросник CushingQoL)

Статистическая обработка данных также продемонстрировала наличие статистически достоверной стойкой обратной корреляционной связи между уровнем АКТГ и кортизола в сыворотке крови и слюне и качеством жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в данной главе была представлена общая характеристика больных с АКТГ-эктопическим синдромом, а также результаты лечения и качество жизни пациентов данного профиля до и после операции, оцененное ими самими при помощи анкетирования по трём опросникам.



## ГЛАВА 6. Обсуждение результатов

Эктопическая секреция адренокортикотропного гормона негипофизарными опухолями, определяемая как АКТГ-эктопический синдром, является чрезвычайно редким заболеванием. Частота встречаемости данной патологии составляет 1 : 1 000 000 человек в общей популяции. В связи с этим большинство работ, посвящённых данной тематике, сводится к описанию клинических случаев. Это приводит к недостаточной осведомленности о диагностике, лечении и клинических проявлениях данного заболевания.

Проанализированы результаты хирургического лечения на примере 70 пациентов. Среди симптомов у больных с АКТГ-эктопическим синдромом необходимо выделить наиболее распространённые, такие как увеличение массы тела (89 %), гиперпигментация (78 %), быстрая утомляемость (69 %), мышечная слабость периферических отделов конечностей (65 %), гипокалиемию (63 %), головные боли (57 %) и матронизм (51 %). Несколько реже встречаются такие проявления гиперкортицизма, как появление стрий (46 %), сниженное настроение (40 %) и сухость кожи (20 %).

Последствием длительного воздействия на организм гиперкортизолемию являлись осложнения: артериальная гипертензия (у 93 % пациентов), ожирение или избыточная масса тела (77 %), остеопения или остеопороз (66 %), сахарный диабет (53 %), а также переломы (45 %). Среди женщин очень часто регистрировалось возникновение дис-/аменореи (59 %). Более редкими осложнениями гиперкортицизма являлись дислипидемия (37 %), инфекции (11 %), психические расстройства (11 %). Все описанные выше данные коррелируют с результатами других исследователей (Putignano P. и соавт., 2000; Weuschlein F., Hammer G.S., 2002; Plias I. и соавт., 2005; Isidori A.M. и соавт., 2006; Isidori A.M., Lenzi A., 2007).

Дифференциальную диагностику между болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопическим синдромом проводили при помощи большой дексаметазоновой пробы и селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином. По результатам нашей работы, забор

крови из НКС несмотря на сложность проведения процедуры является предпочтительным, так как даёт более точные результаты, чем большая дексаметазоновая проба, что было продемонстрировано и за рубежом, где данный метод исследования считают золотым стандартом в дифференциальной диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей и болезни Иценко–Кушинга (Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Ситкин И.И., 2013; Lad S.P. и соавт., 2007; Vilar L. и соавт., 2007; Kharb S. и соавт., 2013). В нашем исследовании медиана длительности периода от момента появления клинической симптоматики до постановки диагноза пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом составила 13 месяцев, что соответствует данным других авторов (Isidori A.M. и соавт., 2006).

Правильная и своевременная топическая диагностика эктопического источника выработки АКТГ является важным заключительным моментом в постановке диагноза, так как методом выбора в лечении пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом является удаление опухоли. Несмотря на очевидные успехи в диагностической визуализации и эндокринологическом тестировании, позволяющие дифференцировать АКТГ-эктопический синдром от болезни Иценко–Кушинга, зачастую чрезвычайно трудно выявить локализацию скрытой и/или неактивной опухоли обычными методами, такими как МСКТ и МРТ, и даже применением радиоизотопных методов, таких как скинтиграфия рецепторов соматостатина, позитронно-эмиссионная томография.

По результатам нашего исследования, методом выбора для диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей после исключения центральной формы секреции АКТГ является мультиспиральная компьютерная томография. Данный метод исследования обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении НЭО опухолей как грудной (75,7 и 93,7 % соответственно), так и брюшной полости (89 и 87 % соответственно). Величина полученного показателя *AUC* (0,847–0,950) позволяет рекомендовать мультиспиральную компьютерную томографию для диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации. Полученные данные согласуют-

ся с мировыми, однако зарубежные исследователи также полагают, что достойной заменой МСКТ может являться и МРТ. Нашим данным это не противоречит, но поскольку в нашем исследовании МРТ использовалась редко, это не дает нам возможности рассчитать чувствительность и специфичность данного метода исследования в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей. Однако использование МРТ в качестве дополнительного метода исследования в спорных ситуациях позволило нам значительно повысить точность топической диагностики первичного опухолевого очага, что в совокупности с данными мировой литературы также позволяет нам рекомендовать МРТ в качестве метода диагностики первой линии у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Зарубежные авторы также неоднократно акцентировали внимание на возможности сочетанного применения МСКТ и МРТ в отношении топической диагностики первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли, что позволяет повысить эффективность методов до 92 % (Шias I. и соавт., 2005).

В медицинской литературе активно обсуждается вопрос о целесообразности применения позитронно-эмиссионной томографии и сцинтиграфии в ходе топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей. На данный момент результаты применения указанных методов диагностики весьма противоречивы, сильно отличаются от локализации нейроэндокринной опухоли, иммуногистохимической картины и индекса Ki-67 НЭО. Поэтому применение ПЭТ и сцинтиграфии для диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей находится на стадии изучения, и до сегодняшнего дня они не рекомендованы в качестве методов первого ряда выбора для выявления первичного опухолевого очага при АКТГ-эктопическом синдроме (Pacak K. и соавт., 2004; Zemskova M.S. и соавт., 2010). В ходе нашего исследования ПЭТ и сцинтиграфия использовались лишь в единичных случаях при сомнительных результатах МСКТ, поэтому мы не можем с достоверностью утверждать об информативности и точности данных методов исследования у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.

Таким образом, учитывая мировой опыт и результаты собственного исследования, мы разработали алгоритм диагностики при подозрении на наличие у пациента АКТГ-эктопического синдрома. Он представлен на схеме 1.



**Схема 1.** Алгоритм диагностики АКТГ-эктопического синдрома

В ходе проведения топической диагностики было выявлено, что наиболее распространённой локализацией АКТГ-продуцирующих опухолей является грудная клетка (64,3 %), при этом подавляющее большинство опухолей данной локализации располагалось в лёгких (55,7 %) и лишь небольшая доля в тимусе (8,6 %). В брюшной полости и забрюшинном пространстве было локализовано лишь 5,6 % опухолей. Полученные результаты согласуются с мировыми данными (Aniszewski J.P. и соавт., 2001; Isidori A.M. и соавт., 2007).

За всё время исследования источник АКТГ-эктопической продукции так и не был установлен в 27,2 % случаев. В мировой литературе данный показатель варьирует от 8 до 32 % (Isidori A.M. и соавт., 2006; Salgado L.R. и соавт., 2006); в то же время некоторые авторы утверждают, что топическая диагностика первичного очага представляется возможной лишь у 12–13 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (Aniszewski J.P. и соавт., 2001; Salameh J.R. и соавт., 2008).

Метастазирование было зафиксировано нами у 13 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на различных этапах наблюдения, при этом больше чем в половине случаев первичный опухолевый очаг располагался в тимусе. В литературе имеется большое количество данных об агрессивности опухолей тимуса, которые демонстрируют значительную степень клеточной атипии и плохой прогноз у таких пациентов (Moran C.A., Suster S., 2000). Не случайно было предложено использовать термин «нейроэндокринная опухоль тимуса», а не «карциноид», подчёркивая тем самым отличие данного новообразования от лёгочной и других карцином, которые протекают с меньшей агрессивностью. Согласно мировым данным, метастазирование АКТГ-продуцирующих опухолей тимуса наблюдается более чем в половине случаев, при этом зачастую оно сопровождается рецидивированием АКТГ-эктопического синдрома, что было подтверждено в ходе нашей работы (Neary N.M. и соавт., 2012). В связи с вышесказанным некоторые авторы рекомендуют проводить тщательную лимфодиссекцию во время операции по удалению АКТГ-продуцирующей опухоли тимуса с целью предотвращения метастазирования и рецидивирования заболевания (Pass H.I. и соавт., 1990).

В нашем исследовании метастазирование было зафиксировано у нескольких пациентов с АКТГ-продуцирующей опухолью лёгких. Интересен тот факт, что у части больных метастазы были выявлены раньше, чем первичный очаг. Такие случаи неоднократно были описаны в литературе (Pozza S. и соавт., 2012).

Стандартом лечения АКТГ-эктопического синдрома является удаление первичного опухолевого очага. Однако в литературе активно обсуждаются

вопросы тактики ведения больных с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ. В последние годы исследователи установили, что как можно более раннее проведение адреналэктомии пациентам с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ, рефрактерных к терапии ингибиторами стероидогенеза, позволяет существенно повысить качество жизни больных и уменьшить выраженность осложнений, ассоциированных с длительной экспозицией гиперкортизолемии (Salameh J.R. и соавт., 2008; Alberda W.J. и соавт., 2012; Han J.Y. и соавт., 2012; Morris L.F. и соавт., 2013; Ritzel K. и соавт., 2013). Результаты настоящего исследования совпадают с данными зарубежных авторов, демонстрируя, что выполнение адреналэктомии приводит к статистически достоверному снижению выраженности гиперкортизолемии, улучшению показателей артериального давления, гликемического профиля, результатов денситометрии, уменьшению массы тела и восстановлению менструального цикла у женщин. Кроме того, снижение уровня кортизола и АКТГ ассоциировано с улучшением уровня качества жизни данной категории больных.

Как было установлено в ходе данного исследования, в пользу как можно более раннего выполнения адреналэктомии говорит и тот факт, что увеличение длительности дооперационного этапа у пациентов с неустановленным источником АКТГ ассоциировано с ростом уровня кортизола в сыворотке крови и повышением вероятности летального исхода у таких пациентов в дальнейшем. В литературе уже неоднократно обсуждался вопрос о том, что длительное воздействие гиперкортизолемии на жизненно важные функции организма неизбежно приводит к возникновению необратимых последствий, что может стать причиной летального исхода в будущем (Conzo G. И соавт., 2014; Oswald A. и соавт., 2014).

В ходе настоящего исследования определена точка разделения для свободного кортизола крови у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Высокий уровень вечернего кортизола (выше 1373 нмоль/л) можно считать диагностически ценным показателем для решения вопроса о проведении адреналэктомии в максимально короткие сроки. Такие пациенты имеют повы-

шенный риск неблагоприятного исхода заболевания и нуждаются в более частом наблюдении. Таким образом, ещё на дооперационном этапе имеется возможность выявления пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом, что позволяет своевременно предпринять меры по нивелированию негативного влияния избыточного кортизола и при необходимости прибегнуть к двусторонней адреналэктомии.

Ещё одним немаловажным фактом, свидетельствующим о необходимости как можно раньше прибегать к хирургическому лечению АКТГ-эктопического синдрома, является увеличение выживаемости и улучшение прогноза у пациентов данного профиля в результате выполнения адреналэктомии. В литературе на сегодняшний момент имеется только одно исследование, в котором продемонстрировано, что адреналэктомия позволяет сохранять уровень 10-летней выживаемости на достаточно высоком для данной категории пациентов уровне (44 %, n = 9) (Oswald A. и соавт., 2014).

Немаловажно отметить и тот факт, что несмотря на заметное улучшение качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом в результате хирургического вмешательства показатели данного параметра не возвращаются к нормальным значениям в дальнейшем. При этом, как показали проведённые опросы, наибольшую роль в снижении качества жизни пациентов данного профиля играют необратимые изменения в организме, возникшие в период гиперкортизолемии. Описанные факты ещё раз подчёркивают необходимость как можно более раннего хирургического лечения гиперкортицизма, что позволило бы избежать возникновения его осложнений и вернуть качество жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на приемлемый уровень.

Таким образом, полученные нами представленные данные, а также накопленный мировой опыт позволяют говорить о необходимости выполнения двусторонней адреналэктомии пациентам с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ в как можно более ранние сроки. При этом важно отметить, что проведение оперативного вмешательства не отменяет

регулярного обследования больного с целью своевременного выявления первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли в дальнейшем.

По результатам хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома, ремиссия была достигнута у 53,6 % пациентов, летальный исход зафиксирован у 7,2 %. У 19 % больных источник эктопической продукции АКТГ к моменту окончания исследования так и не был обнаружен.

Из 51 пациента, которым выполнили удаление первичного опухолевого очага, у шести в послеоперационном периоде был зафиксирован рецидив заболевания. Медиана наступления рецидива составила 22 месяца. В мировой литературе имеются весьма ограниченные и разрозненные данные о сроках рецидивирования АКТГ-эктопического синдрома. Авторы, изучающие АКТГ-продуцирующие опухоли лёгких и тимуса, утверждают, что рецидив при данной локализации эктопической опухоли возникает в среднем через 18–36 месяцев после операции (Трахтенберг А.Х. и соавт., 2012; Neary N.M. и соавт., 2012).

Не выявлено достоверной корреляции между гистологическим строением первичного очага НЭО, продуцирующей АКТГ, степенью дифференцировки, величиной индекса пролиферации Ki-67 и агрессивностью поведения опухоли.

Согласно нашему опыту практически многие пациенты, оперированные по поводу АКТГ-эктопической опухоли, имеют рецидив заболевания. Некоторые авторы акцентируют своё внимание на необходимости проведения лимфодиссекции и тщательного иссечения окружающих опухоль тканей для предотвращения возможного метастазирования и рецидивирования опухоли (Трахтенберг А.Х. и соавт., 2012; Neary N.M. и соавт., 2012). Однако в реальности не доказано улучшение отдалённых результатов хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома при использовании описанного подхода.

Ни один из диагностических методов на сегодняшний день, к сожалению, не может нам дать 100 % результата в поиске локализации НЭО, в связи с чем необходимо использовать сочетание нескольких визуализирующих методик. Помня о том, что 83% всех эктопических очагов, продуцирующих



АКТГ, располагается в лёгких и средостении, целесообразно начинать диагностику АКТГ-эктопического синдрома со сканирования органов грудной клетки. Не будем забывать и о перспективах использования иных позитрон-излучающих изотопов в технологии ПЭТ, потенциальные преимущества которых внушают оптимизм. Своевременно проведённое оперативное лечение в большинстве случаев позволяет сохранить жизнь пациента, существенно улучшить её качество.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой локализацией эктопического источника, секретирующего АКТГ, являются лёгкие (55,7 %); в 8,6 % источник располагается в тимусе; в 5,6 % – в органах брюшной полости (поджелудочная железа, печень, слепая кишка, аппендикс); в 2,9 % – в надпочечниках. Источник секреции АКТГ установить не удалось у 19 пациентов (27,2 %).
2. Оптимальным методом топической диагностики эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации является мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, превосходящая диагностические возможности сцинтиграфии с октреотидом для выявления эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей.
3. Хирургическое лечение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом при установленной топике заболевания приводило к ремиссии гиперкортицизма в 81 % случаев; рецидив имел место в 13 % случаев. При успешном хирургическом лечении наиболее часто (50 %) рецидивируют опухоли тимуса с медианой развития рецидива – 22 месяца.
4. Летальность среди пациентов с неустановленным источником секреции АКТГ составила 11 %, а при установленной локализации – 6 %.
5. Выполнение двусторонней адреналэктомии статистически достоверно повышает выживаемость пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Пятилетняя выживаемость пациентов с адреналэктомией составила 65 %, без адреналэктомии – 58 % ( $p < 0,05$ ). Десятилетняя выживаемость у больных с адреналэктомией составила 22 %, без адреналэктомии – 12 %. Среди отдаленных результатов хирургического лечения имеется случай 13-летнего выживания пациента.
6. Наиболее значимым предиктором высокого риска летального исхода, является выраженность гиперкортицизма, определяемая по уровню вечернего кортизола в сыворотке крови.
7. Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома приводит к статистически достоверному повышению качества жизни пациентов, особенно физического функционирования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учётом частоты локализации АКТГ-эктопических опухолей пациенты с подтверждённым АКТГ-эктопированным синдромом для первичного поиска новообразований должны направляться на МСКТ грудной клетки и средостения с контрастным усилением. При невизуализируемых опухолях необходимо проведение УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также МСКТ с контрастным усилением, при необходимости – использование МРТ и эндоскопических методов исследования.
2. При выявлении новообразования пациентам показано радикальное удаление опухоли с обязательным гистологическим исследованием для определения степени злокачественности и дальнейшим динамическим наблюдением ввиду вероятности рецидива заболевания. Пациенты с локализацией опухоли в органах грудной клетки требуют более частого наблюдения в отдалённом послеоперационном периоде.
3. Во избежание длительного воздействия на организм гиперкортицизма и возникновения тяжёлых и необратимых осложнений пациентам с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ необходимо выполнять двустороннюю адреналэктомию в наиболее ранние сроки, после чего нужно продолжить поиск первичного опухолевого очага. Выполнение хирургического вмешательства в объёме двусторонней адреналэктомии следует считать операцией выбора при АКТГ-эктопическом синдроме с неустановленным источником секреции АКТГ.
4. Пациентам с уровнем вечернего кортизола выше точки разделения (1373 нмоль/л), должна быть проведена двусторонняя адреналэктомия в короткие сроки.
5. Послеоперационную надпочечниковую недостаточность необходимо расценивать как планируемый исход операции, а не как её осложнение.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt–сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе// Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук – 2013 – С. 16–49.
2. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К., Огнева Н.А., Бутрова С.А., Трошина Е.А., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Автоматизированный электрохемилюминисцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением// Ожирение и метаболизм – 2011 – том 27 – № 2 – С. 56–63.
3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма// Пробл. Эндокринолог. – 2012 – том 58 – С. 35–41.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма// Пробл. Эндокринолог. – 2013 – Том 59 – № 4 – С. 3–10.
5. Воронкова И.А. Нейроэндокринные опухоли негипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ: клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики// Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук – 2013 – С. 10.
6. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта// Практик. онкол. – 2005 – №4 – С. 193–4.

7. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма// Пробл. эндокринолог. – 2009 – Том 55 – С. 35–40.
8. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): Методическое пособие для врачей – М.: Колор Ит Студио, 2000 – 56 с.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. – Эндокринология – М.: Медицина, 2000 С. 630.
10. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение)// Пробл. Эндокринолог. – 2009 – Том 55 – С. 11–6.
11. Емельянова Г.С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях// РМЖ – 2012 – № 2 – С. 34–8.
12. Марова Е.И. Достижения в диагностике и лечении болезни Иценк–Кушинга// Марова Е.И. Нейроэндокринология. Клинические очерки – Ярославль: ДИА-пресс, 1999 – С. 81–144.
13. Марова Е.И., Кокшагина Н.В., Рожинская Л.Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки// Пробл. эндокринолог. – 2010 – № 5 – Р. 8–14.
14. Марова Е.И., Арапова С.Д., Колесникова Г.С., Ситкин И.И., Гончаров Н.П. Сравнительный анализ данных клинических и гормональных исследований у пациентов с нейроэндокринными опухолями, продуцирующими АКТГ// Пробл. Эндокринолог. – 2013 – № 4 – С. 117.
15. Мельниченко Г.А., Павлова М.Г., Ветшев П.С., Рыбин В.К., Гуревич Л.Е., Полуниин Г.В. Клиническое наблюдение АКТГ-эктопического синдрома// Хирургия – 2006 – № 9 – С. 63–5.

16. Пальцев М.А., Пауков В.С., Улумбеков Э.Г. Патология: руководство – М.: ГЭОТАР-МЕД – 2002 – С. 432–9.
17. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Молитвословова Н.Н., Пигарова Е.А., Григорьев А.Ю., Колесникова Г.С., Воронцов А.В., Дедов И.И. Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма// Диагностическая и интервенционная радиология – 2013 – Том 7 – № 3 – С. 57–68.
18. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы// Практик. Онкол. – 2005 – № 4 – С. 220–6.
19. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Пикин О.В., Соколов В.В., Бойко А.В., Колбанов К.И. Нейроэндокринные опухоли лёгких. Опыт диагностики и лечения// Вестник Московского онкологического общества – 2010 – № 11 – С. 2–4.
20. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли лёгких// – Практик. Мед. – 2012 – С. 2012–202.
21. Alberda W.J., van Eijck C.H.J. et al. Endoscopic bilateral adrenalectomy in patients with ectopic Cushing's syndrome// Surg Endosc – 2012 – Vol. 26 – P. 1140–5.
22. Aniszewski J.P., Young W.F., Thompson G.B. Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion// World J Surg – 2001 – Vol. 25 – P. 934–40.
23. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a Consensus Statement// J Clin Endocrinol Metab – 2003 – Vol. 88 – P. 5593–602.
24. Arzt E., Bronstein M., Guitelman M. Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects// Front Horm Res. Basel, Karger – 2006 – Vol. 35 – P. 143–56.

25. Assie G., Bahurel H., Bertherat J., Kujas M., Legmann P., Bertagna X. The Nelson's syndrome revisited// *Pituitary* – 2004 – Vol. 7 – P. 209–15.
26. Badia X., Valassi E., Roset M., Webb S.M. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt?// *Pituitary* – 2014 – Vol. 17 – P. 187–95.
27. Batista D.L., Zhang X., Gejman R., Ansell P.J., Zhou Y., Johnson S.A., Swearingen B., Hedley-Whyte E.T., Stratakis C.A., Klibanski A. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas// *J Clin Endocrinol Metab* – 2006 – Vol. 91 – P. 4482–8.
28. Bax T.W., Marcus D.R., Galloway G.Q., Swanstrom L.L., Sheppard B.C. Laparoscopic bilateral adrenalectomy following failed hypophysectomy// *Surg Endosc* – 1996 – Vol. 10 – P. 1150–3.
29. Baylin S.B., Mendelsohn G. Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications// *Endocr Rev* – 1980 – Vol. 1 – P. 45–77.
30. Beuschlein F., Hammer G.D. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome// *Endocrinol Metab Clin N A* – 2002 – Vol. 31 – P. 191–234.
31. Bhansali A., Walia R., Rana S.S., Dutta P., Radotra B.D., Khandelwal N. et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre// *Indian J Med Res* – 2009 – Vol. 129 – P. 33–41.
32. Bi Y.F., Ye L., Chen Y.H., Ning G., Sun S.Y., Jiang L., Zhu N., Zhou W.W., Wang W.Q. Characteristics of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome due to thymic carcinoid and analysis of the molecular mechanism// *Chin Med J (Engl)* – 2008 – Vol. 121 – P. 667–70.
33. Bi Y., Liu R., Ye L., Fang H. et al. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism// *Endocrine-Related Cancer* – 2009 – Vol. 16 – P. 1273–82.

34. Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement// *J Clin Endocrinol Metab* – 2008 – Vol. 93 – P. 2454–62.
35. Bonelli F.S., Huston J., Carpenter P.C., Erickson D., Young W.F., Meyer F.B. Adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR// Am J Neuroradiol* – 2000 – Vol. 21 – P. 690–6.
36. Brown W.H. A case of pluriglandular syndrome. "Diabetes of bearded women"// *Lancet* – 1928 – Vol. 2 – P. 1022–3.
37. Carlotta P., Graziadio C., Giannetta E., Lenzi A., Isidori A.M. Management Strategies for Aggressive Cushing's Syndrome: from Macroadenomas to Ectopics// *Journal of Oncology* – 2012 – Vol. 2012 – P. 1–9.
38. Castellani M., Ambrosi B. Difficulties in diagnosis and treatment of ectopic ACTH-producing tumors of the chest// *Eur J Cardiothorac Surg* – 2002 – Vol. 21 – P. 149–51.
39. Chapuis Y. Laparoscopic versus Young-Mayor open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients// *Chirurgie* – 1998 – Vol. 123 – P. 322–32.
40. Chapuis Y., Pitre J., Conti F., Abboud B., Pras-Jude N., Luton J.P. Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism// *World J Surg* – 1996 – Vol. 20 – P. 775–9.
41. Chapuis Y., Chastanet S., Dousset B., Luton J.P. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease// *Br J Surg* – 1997 – Vol. 84 – P. 1009.
42. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., Findling J.W., Gu F., Maldonado M., Schoenherr U., Mills D., Salgado L.R., Biller B.M. Pasireotide B2305 Study Group A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease// *New Engl J Med* – 2012 – Vol. 366 – P. 914–24.
43. Conzo G., Pasquali D., Gambardella C. et al. Long-term outcomes of laparoscopic adrenalectomy for Cushing disease// *Int J Surg* – 2014 – Vol. 12 – P. S107–11.



44. De Herder W.W., Lamberts S.W. Octapeptidesomatostatin-analogue therapy of Cushing's syndrome// *Postgrad Med J* – 1999 – Vol. 75 – P. 65–6.
45. De Herder W.W., Hofland L.J., van der Lely A.J., Lamberts S.W. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours// *Endocr Relat Cancer* – 2003 – Vol. 10 – P. 451–8.
46. De Perrot M., Spiliopoulos A., Fischer S. et al. Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome// *Ann Thorac Surg* – 2002 – Vol. 73 – P. 675–81.
47. Deb S.J., Nichols F.C., Allen M.S. et al. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not?// *Ann Thoracic Surg* – 2005 – Vol. 79 – P. 1132–6.
48. Delisle L., Boyer M.J., Warr D., Killinger D., Payne D., Yeoh J.L. et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications// *Arch Intern Med* – 1993 – Vol. 153 – P. 746–52.
49. Doi M., Imai T., Shichiri M., Tateno T., Fukai N., Ozawa N., Sato R., Teramoto K., Hirata Y. Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple liver metastases// *Endocr J* – 2003 – Vol. 50 – 135–43.
50. Doi M., Sugiyama T., Izumiya H., Yoshimoto T., Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan// *Endocrine J Advance Public* – 2010 – Vol. 57 – P. 1061–9.
51. Doppman J.L., Nieman L.K., Cutler G.B. Jr, Chrousos G.P., Fraker D.L., Norton J.A., Jensen R.T. Adrenocorticotrophic hormone-secreting islet cell tumors: are they always malignant?// *Radiology* – 1994 – Vol. 190 – P. 59–64.
52. Dry K., Aldred M., Edgar A.J., Brown J., Manson F.D., Ho M.F., Prosser J., Hardwick L.J., Lennon A.A., Thomson K., van Keuren M., Kurnit D.M., Bird A.C., Jay M., Monaco A.P., Wright A.F. Identification of a novel gene, ETX1 from Xp21.1, a candidate for X-linked retinispigmentosa (RP3)// *Hum Mol Genet* – 1995 – Vol. 4 – P. 2347–53.

53. Erspamer V., Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine// *Nature* – 1952 – Vol. 169 – P. 800–1.
54. Ezzat S., Mader R., Yu S., Ning T., Poussier P., Asa S.L. Ikaros integrates endocrine and immune system development// *J Clin Invest* – 2005 – Vol. 115 – P. 1021–9.
55. Fazel P., Ganesa P., Mennel R.G., Austin N.A. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome in carcinoid tumors// *Proc Bayl Univ Med Cent* – 2008 – Vol. 21 – P. 140–3.
56. Fasshauer M., Lincke T., Witzigmann H. et al. Ectopic Cushing' syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery// *BMC Cancer* – 2006 – Vol. 6 – P. 108.
57. Ferrer F.A., MacGillivray D.C., Malchoff C.D., Albala D.M., Shichman S.J. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotrophic dependent Cushing's syndrome// *J Urol* – 1997 – Vol. 157 – P. 16–8.
58. Findling J.W., Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome// *Endocrinol Metab Clin N Am* – 2001 – Vol. 30 – P. 729–47.
59. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT// *J Nucl Med* – 2007 – Vol. 48 – P. 508–18.
60. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma// *N Engl J Med* – 1992 – Vol. 327 – P. 1033.
61. Gustafsson B.I., Kidd M., Chan A., Malfertheiner M.V., Modlin I.M. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors// *Cancer* – 2008 – Vol. 113 – P. 5–21.
62. Han J.Y., Mirsadraei L., Yeh M.W. et al. Bilateral adrenalectomy: lifesaving procedure in severe Cushing's syndrome// *Endocr Pract* – 2012 – Vol. 18 – P. e85–90.

63. Hawn M.T., Cook D., Deveney C. et al. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease// *Surgery* – 2002 – Vol. 132 – P. 1064–8.
64. Hearn P.R., Reynolds C.L., Johansen K., Woodhouse N.J. Lung carcinoid with Cushing's syndrome: control of serum ACTH and cortisol levels using SMS 201–995 (sandostatin)// *Clin Endocrinol (Oxf)* – 1988 – Vol. 28 – P. 181–5.
65. Hernandez I., Espinosa-de-los-Monteros A.L., Mendoza V., Cheng S., Molina M., Sosa E. et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor// *Arch Med Res* – 2006 – Vol. 37 – P. 976–80.
66. Horton K.M., Kamel I., Hofmann L. et al. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach// *Am J Roentgenol* – 2004 – Vol. 182 – P. 559–67.
67. Iacobone M., Citton M. et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome// *Surgery* – 2012 – Vol. 152 – P. 991–7.
68. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health// *J Clin Endocrinol Metab* – 2005 – Vol. 90 – P. 4955–62.
69. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Mohammed S., Morris D.G., Jenkins P., Chew S.L. et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2003 – Vol. 88 – P. 5299–306.
70. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Grossman A.B. Ectopic ACTH syndrome. In: Arzt E., Guitelman M., Bronstein M. eds. *Front. Horm. Res.*, 2006 – P. 143–56.

71. Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C., Frajese V., Newell-Price J., Reznick R.H. et al. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up// *J Clin Endocrinol Metab* – 2006 – Vol. 91 – P. 371–7.
72. Isidori A.M., Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome// *Arq Bras Endocrinol Metab* – 2007 – Vol. 51 – P. 1217–25.
73. Javorsky B.R., Carroll T.B., Findling J.W. *Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome*. New York: Springer, 2011 – P. 85–107.
74. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors// *The J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 895–902.
75. Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D., Reznick R., Grossman A.B. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours// *Eur J Endocrinol* – 2004 – Vol. 151 – P. 15–27.
76. Kamenicky P., Droumaguet C., Salenave S., Blanchard A., Jublanc C., Gautieer J.F., Brailly-Tabard S., Leboulleux S., Schlumberger M., Baudin E., Chanson P., Young J. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTHdependent Cushing's syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2011 – Vol. 96 – P. 2796–804.
77. Kharb S., Gundgurthi A., Pandit A., Garg M., Brar K., Singh A., Pathak H.C. Inferior petrosal sinus sampling: Final solution to a riddle called "Cushing's syndrome"// *Med J Armed Forces India* – 2013 – Vol. 69 – P. 74–7.
78. Krakoff J., Koch C.A., Calis K.A. et al. Use of a parenteral propylene glycol-containing etomidate preparation for the long-term management of ectopic Cushing's syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 4104–8.
79. Kuchenbauer F., Hopfner U., Stalla J., Arzt E., Stalla G.K., Paez-Pereda M. Extracellular matrix components regulate ACTH production and proli-

- feration in corticotroph tumor cells// *Mol Cell Endocrinol* – 2001 – Vol. 175 – P. 141–8.
80. Kumar J., Spring M., Carroll P.V., Barrington S.F., Powrie J.K. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting neuroendocrine// *Tumours Clinic Endocrinol* – 2006 – Vol. 64 – P. 371–4.
  81. Kurosawa H., Goi K., Inukai T., Inaba T., Chang K.S., Shinjyo T., Rakestraw K.M., Naeve C.W., Look A.T. Two candidate downstream target genes for E2AHLF// *Blood* – 1999 – Vol. 93 – P. 321–32.
  82. Lad S.P., Patil C.G., Laws Jr E.R., Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease// *Neurosurg Focus* – 2007 – Vol. 23 – P. E2.
  83. Langhans T. Ueber einen Drüsenpolyphen im Ileum// *Virchows Arch Pathol Anat* – 1867 – Vol. 38 – P. 550–60.
  84. Li H., Yan W., Mao Q., Lu Z., Zeng Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome// *Endocr J* – 2005 – Vol. 52 – P. 721–6.
  85. Liddle G.W., Nicholson W.E., Island D.P., Orth D.N., Abe K., Lowder S.C. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes// *Recent Prog Horm Res* – 1969 – Vol. 25 – P. 283–314.
  86. Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O.L., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al. 2001 Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study// *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 117–23.
  87. Lindsay J.R., Nansel T., Baid S., Gumowski J. & Nieman L.K. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission// *J Clin Endocrinol Metab* – 2006 – Vol. 91 – P. 447–53.
  88. Loeper S., Asa S.L., Ezzan S. Ikaros modulates cholesterol uptake: a link between tumor suppression and differentiation// *Cancer Res* – 2008 – Vol. 68 – P. 3715–23.

89. Lubarsch O. Ueber dem primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose// Virchows Arch Pathol Anat – 1888 – Vol. 111 – P. 280–317.
90. Ma Y., Aitelli C., Dobson R.W., Konduri K. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: a diagnostic challenge and review of the literature// Proc – 2010 – Vol. 23 – P. 426–8.
91. McDermott J.H., Thabit H., Hickey N. al. ACTH-secreting bronchial carcinoid: a diagnostic and therapeutic challenge// Int J Med Sci – 2008 – Vol. 177 – P. 269–72.
92. McMullan D.M., Douglas E. Wood Pulmonary Carcinoid Tumors// Semin Thorax Cardiovasc Surg – 2003 – Vol. 15 – P. 289–300.
93. Meindl A., Carvalho M., Herrmann K., Lorenz B., Achatz H., Lorenz B., Apfelstedt-Sylla E., Wittwer B., Ross M., Meitinger T. A gene (SRPX) encoding a sushi-repeat-containing protein is deleted in patients with X-linked retinitis pigmentosa// Hum Mol Genet – 1995 – Vol. 4 – P. 2339–46.
94. Messenger M., Carriere C., Bertagna X., de Keyzer Y. RT-PCR analysis of corticotroph-associated genes expression in carcinoid tumours in the ectopic-ACTH syndrome// Eur J Endocrinol – 2006 – Vol. 154 – P. 159–66.
95. Miehle K., Tannapfel A., Lamesch P., Borte G., Schenker E., Kluge R., Ott R.A., Wiechmann V., Koch M., Kassahun W., Paschke R., Koch C.A. Pancreatic neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotropin production upon second recurrence// J Clin Endocrinol Metab – 2004 – Vol. 89 – P. 3731–6.
96. Milian M., Teufel P. et al. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part I: construction and psychometric properties// Clin. Endocrinol. – 2012 – Vol. 76 – P. 851–60.
97. Mishra A.K., Agarwal A. Outcome of Adrenalectomy for Cushing's Syndrome: Experience from a Tertiary Care Center// World J Surg – 2007 – Vol. 31 – P. 1425–32.

98. Moraes A.B., Taboada G.F., Carneiro M.P. et al. Utility of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting tumors// *Pituitary* – 2009 – Vol. 12 – P.380–3.
99. Moran C.A., Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases// *Am J Clin Pathol* – 2000 – Vol. 114 – P. 100–10.
100. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E. et al. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex// *Med J Aust* – 2000 – Vol. 172 – P. 578–88.
101. Morris L.F., Harris R.S., Milton D.R. et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome// *Surgery* – 2013 – Vol. 154 – P. 1174–84.
102. Neary N.M., Lopez-Chavez A., Abel B.S., Boyce A.M. et al. Neuroendocrine ACTH-Producing Tumor of the Thymus – Experience with 12 Patients over 25 Years// *J Clin Endocrinol Metab* – 2012 – Vol. 97 – P. 1–8.
103. Newell-Price J., Bertagna X., Grossman A.B. et al. Cushing's syndrome// *Lancet* – 2006 – Vol. 367 – P. 1605–17.
104. Newell-Price J., Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome// *Lancet* – 1999 – Vol. 353 – P. 2087–8.
105. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states// *Endocr Rev* – 1998 – Vol. 19 – P.647–72.
106. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline// *J Clin Endocrinol Metab* – 2008 – Vol. 93 – P. 1526–40.
107. Obendorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms// *Frankf Zschr Pathol* – 1907 – Vol. 1 – P. 426–30.
108. Oldfield E.H., Doppman J.L., Nieman L.K., Chrousos G.P., Miller D.L., Katz D.A., Cutler G.B. Jr, Loriaux D.L. 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.

109. O’Riordain D.S., Farley D.R., Young Jr W.F., Grant C.S., van Heerden J.A. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing’s syndrome// *Surgery* – 1994 – Vol. 116 – P. 1088–93.
110. Orlefors H., Sundin A., Garske U., Juhlin C., Oberg K., Skogseid B., Langstrom B., Bergstrom M., Eriksson B. Whole-Body <sup>111</sup>C-5-Hydroxytryptophan Positron Emission Tomography as a Universal Imaging Technique for Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and Computed Tomography// *J Clin Endocrinol Metab* – 2005 – Vol. 90 – P. 3392–400.
111. Orth D.N. Cushing’s syndrome// *N Engl J Med* – 1995 – Vol. 332 – P. 791–803.
112. Oswald A., Plomer E., Dimopoulou C. et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease// *Eur J Endocrinol* – 2014 – Vol. 171 – P. 209–15.
113. Ozawa Y., Tomoyasu H., Takeshita A. et al. Shift from CRH to ACTH production in a thymic carcinoid with Cushing's syndrome// *Horm Res* – 1996 – Vol. 45 – P. 264.
114. Pacak K., Ilias I., Chen C.C. et al. The role of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [<sup>111</sup>In] diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotidescintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropinsecreting tumors causing Cushing’s syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol.89 – P. 2214–21.
115. Paez-Pereda M., Ledda M.F., Goldberg V., Chervin A., Carrizo G., Molina H., Muller A., Renner U., Podhajcer O., Arzt E., Stalla G.K. High levels of matrix metalloproteinases regulate proliferation and hormone secretion in pituitary cells// *J Clin Endocrinol Metab* – 2000 – Vol. 85 – P. 263–9.
116. Pascual Le Tallec L., Dulmet E., Bertagna X., de Keyzer Y. Identification of genes associated with the corticotroph phenotype in bronchial carcinoid tumors// *J Clin Endocrinol Metab* – 2002 – Vol. 87 – P. 5015–22.



117. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Stovroff M., Vetto J., Norton J.A., Travis W., Chrousos G.P., Oldfield E.H., Cutler Jr G.B. Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids// *Ann Thorac Surg* – 1990 – Vol. 50 – P. 52–7.
118. Penezic Z., Savic S., Vujovic S. The ectopic ACTH syndrome// *Srp Arh Celok Lek* – 2004 – Vol. 132 – P. 28–32.
119. Petrossians P., Thonnard A.S., Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: dopamine agonists and cabergoline// *Neuroendocrinology* – 2010 – Vol. 92 – P. 116–9.
120. Pikkarainen L., Sane T., Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome// *J Intern Med* – 1999 – Vol. 245 – P. 463–8.
121. Pivonello R., Ferone D., de Herder W.W., Kros J.M., De Caro M.L., Arvigo M., Annunziato L., Lombardi G., Colao A., Hofland L.J., Lamberts S.W. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors// *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 2452–62.
122. Pivonello R., Ferone D., Lamberts S.W., Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome// *N Engl J Med* – 2005 – Vol. 352 – P. 2457–8.
123. Pivonello R., Ferone D., de Herder W.W., Faggiano A., Bodei L., de Krijger R.R., Lombardi G., Colao A., Lamberts S.W., Hofland L.J. Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors// *J Clin Endocrinol Metab* – 2007 – Vol. 92 – P. 65–9.
124. Porterfield J.R., Thompson G.B., Young W.F. Jr et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience// *World J Surg* – 2008 – Vol. 32 – P. 659–77.
125. Psaras T., Milian M., Hattermann V. et al. Predictive factors for neurocognitive function and quality of life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly// *J Endocrinol Invest* – 2010 – Vol. 34 – P. e168–77.

126. Putignano P., Kaltsas G.A., Korbonits M., Jenkins P.J., Monson J.P., Besser G.M. et al. Alterations in serum protein levels in patients with Cushing's syndrome before and after successful treatment// *J ClinEndocrinolMetab* – 2000 – Vol. 85 – P. 3309–12.
127. Raff H., Findling J.W. A physiologic approach to the diagnosis of Cushing syndrome// *Ann Intern Med* – 2003 – Vol. 138 – P. 980–91.
128. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. Serum vasoconstrictor, serotonin: Isolation and characterization// *J Biol Chem* – 1948 – Vol. 176 – P. 1243–51.
129. Ricke J., Klose K.J. Imaging procedures in neuroendocrine tumours// *Digestion* – 2000 – Vol. 62 – P. 39–44.
130. Ritzel K., Beuschlein F., Mickisch A. et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's syndrome: A systematic review// *J Clin Endocrinol Metab* – 2013 – Vol. 98 – P. 3939–48.
131. Rösch T., Lightdale C.J., Botet J.F. et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography// *N Engl J Med* – 1992 – Vol. 326 – P. 1721–6.
132. Rufini V., Calcagni M.L., Baum R.P. Imaging of neuroendocrine tumors// *Semin Nucl Med* – 2006 – Vol. 36 – P. 228–47.
133. Sahdev A., Rodney H., Reznick J. et al. Imaging in Cushing's syndrome// *Arq Bras Endocrinol Metab* – 2007 – Vol. 51/8 – P. 1319–28.
134. Salameh J.R., Borman K.R., Varkarakis G.M. Laparoscopic Bilateral Adrenalectomy for Occult Ectopic ACTH Syndrome// *J Laparoendoscopic & Adv Surg Tech* – 2008 – Vol. 18 – P. 52–5.
135. Salgado L.R., Fragoso M.C., Knoepfelmacher M. et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases// *Eur J Endocrinol* – 2006 – Vol. 155 – P. 725–73.
136. Santos A., Resmin E. et al. Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice// *Eur J Endocrinol* – 2012 – Vol. 167 – P. 337–42.

137. Sarlis N.J., Chanock S.J., Nieman L.K. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin// *J Clin Endocrinol Metab* – 2000 – Vol. 85 – P. 42–7.
138. Scully R.E., Mark E.J., McNneely W.F.// *N Engl J Med* – 2000 – Vol. 10 – P. 414–20.
139. Sharma S.T., Nieman L.K. Prolonged remission after long-term treatment with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion// *N Engl J Med* – 2012 – Vol. 166 – P. 531–6.
140. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management// *Clin Epidemiol* – 2015 – Vol. 7 – P. 281–93.
141. Shepherd F.A., Laskey J., Evans W.K., Goss P.E., Johansen E., Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer// *J Clin Oncol* – 1992 – Vol. 10 – P. 21–7.
142. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C. et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid// *J Thorac Cardiovasc Surg* – 1997 – Vol. 114 – P. 367–75.
143. Sippel R.S., Chen H. Carcinoid tumors// *Surg Oncol Clin N Am* – 2006 – Vol. 15 – P. 463–78.
144. Sookur P.A., Sahdev A., Rockall A.G. et al. Imaging in covert ectopic ACTH secretion: a CT pictorial review// *Eur Radiol* – 2009 – Vol. 19 – P. 1069–78.
145. Sugiyama M., Sugiyama T., Yamaguchi M. et al. Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling// *Endocr J* – 2010 – Vol. 57 – P. 959–64.
146. Sundin A., Garske U., Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours// *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* – 2007 – Vol. 21 – P. 69–85.

147. Swearingen B., Katznelson L., Miller K., Grinspoon S., Waltman A., Dorer D.J. et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling// *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 3752–63.
148. Takata M.C., Kebebew E., Clark O.H., Duh Q.Y. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases// *Surg Endosc* – 2008 – Vol. 22 – P. 202–7.
149. Tani Y., Sugiyama T., Izumiya H., Yoshimoto T., Yamada S., Hirata Y. Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between nonpituitary and pituitary ACTH-secreting tumors// *Endocr J* – 2011 – Vol. 58 – P. 297–303.
150. Tateno T., Izumiya H., Doi M., Yoshimoto T., Shichiri M., Inoshita N., Oyama K., Yamada S., Hirata Y. Differential gene expression in ACTH-secreting and nonfunctioning pituitary tumors// *Eur J Endocrinol* – 2007 – Vol. 157 – P. 717–24.
151. Tateno T., Kato M., Tani Y., Oyama K., Yamada S., Hirata Y. Differential expression of somatostatin and dopamine receptor subtype genes in adrenocorticotropin (ACTH)-secreting pituitary tumors and silent corticotroph adenomas// *Endocr J* – 2009 – Vol. 56 – P. 579–84.
152. Terzolo M., Reimondo G., Ali A., Bovio S., Daffara F., Paccotti P., Angelelli A. Ectopic ACTH syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity// *Ann Oncol* – 2001 – Vol. 12 – P. S83–7.
153. Torpy D.J., Chen C.C., Mullen N. et al. Lack of utility of (111)In-pentetreotidescintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients// *J Clin Endocrinol Metab* – 1999 – Vol. 84 – P. 1186–92.
154. Tsagarakis S., Christoforaki M., Giannopoulou H. et al. A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2003 – Vol. 88 – P. 4754–7.
155. Valassi E., Santos A., Yaneva M., Toth M., Strasburger C.J., Chanson P., Wass J.A., Chabre O., Pfeifer M., Felders R.A., Tsagarakis S., Trainer

- P.J., Franz H., Zopf K., Zacharieva S., Lamberts S.W., Tabarin A., Webb S.M. ERCUSYN Study Group The European Registry on Cushing's Syndrome: 2 year experience. Baseline demographic and clinical characteristics// *Eur J Endocrinol* – 2011 – Vol. 165 – P. 383–92.
156. Van Aken M.O., Pereira A.M., Biermasz N.R., van Thiel S.W., Hoftijzer H.C., Smit J.W., Roelfsema F., Lamberts S.W., Romijn J.A. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease// *J Clin Endocrinol Metab* – 2005 – Vol. 90 – P. 3279–86.
157. Van der Harst E., De Herder W.W., Bruining H.A. et al. [<sup>123</sup>I]Metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In] Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas// *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 685–693.
158. Vella A., Thompson G.B., Grant C.S., van Heerden J.A., Farley D.R., Young W.F. Jr. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome// *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 1596–9.
159. Vieau D., Seidah N.G., Mbikay M., Chretien M., Bertagna X. Expression of the prohormoneconvertase PC2 correlates with the presence of corticotropin-like intermediate lobe peptide in human adrenocorticotropinsecreting tumors// *J Clin Endocrinol Metab* – 1994 – Vol. 79 – P. 1503–6.
160. Vilar L., Naves L.A., Freitas Mda C. et al. Endogenous Cushing's syndrome: clinical and laboratorial features in 73 cases// *Arq Bras Endocrinol Metabol* – 2007 – Vol. 51 – P. 566–75.
161. Von Mach M.A., Kann P., Piepkorn B., Bruder S., Beyer J. Cushing's syndrome caused by paraneoplastic ACTH secretion 11 years after occurrence of a medullary thyroid carcinoma// *Dtsch Med Wochenschr* – 2002 – Vol. 127 – P. 850–2.
162. Wajchenberg B.L., Mendonça B.B., Liberman B., Pereira M.A., Carneiro P.C., Wakamatsu A. et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome// *Endocr Rev* – 1994 – Vol. 15 – P. 752–87.

163. Waintrop C., Tenenbaum F., Coulot J. et al. Image in endocrinology: localization of an occult adrenocorticotropin-secreting carcinoid tumor with somatostatin receptor scintigraphy using single-photon emission computed tomography/computed tomographic image scanning// *J Clin Endocrinol Metab* – 2006 – Vol. 91 – P. 3271–2.
164. Webb S.M., Badia X., Barahona M.J., Colao A. et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire// *Eur J Endocrinol* – 2008 – Vol. 158 – P. 623–30.
165. Xu H., Zhang M., Zhai G. et al. The role of integrated 18F-FDG PET/CT in identification of ectopic ACTH secretion tumors// *Endocr* – 2009 – Vol. 36 – P. 385–91.
166. Yaneva M., Kalinov K., Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center// *Eur J Endocrinology* – 2013 – Vol. 169 – P. 621–7.
167. Zeiger M.A., Fraker D.L., Pass H.I., Nieman L.K., Cutler G.B. Jr, Chrousos G.P., Norton J.A. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy// *Surgery* – 1993 – Vol. 114 – P. 1138–43.
168. Zemskova M.S., Gundabolu B., Sinaii N. et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors// *J Clin Endocrinol Metab* – 2010 – Vol. 95 – P. 1207–19.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Опросник SF-36

1. Как в целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья?

- Отличное..... 1
- Очень хорошее..... 2
- Хорошее ..... 3
- Посредственное ..... 4
- Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*?

- Значительно лучше, чем год назад..... 1
- Несколько лучше, чем год назад ..... 2
- Примерно так же, как год назад ..... 3
- Несколько хуже, чем год назад..... 4
- Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Да, значи- тельно огра- ничивает	Да, немного ограничива- ет	Нет, совсем не огра- ни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки: передвинуть стол, работать с пылесосом, собирать ягоды	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролётов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролёт	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра медленным шагом	1	2	3

З. Пройти расстояние в несколько кварталов прогулочным шагом	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние четыре недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
а) пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б) <i>выполнили меньше</i> , чем хотели	1	2
в) Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида</i> работ или другой деятельности	1	2
г) были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние четыре недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

	Да	Нет
а) пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б) <i>выполнили меньше</i> , чем хотели	1	2
в) выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних четырёх недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

Совсем не мешало.....	1
Немного.....	2
Умеренно .....	3
Сильно.....	4
Очень сильно .....	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние четыре недели?

Совсем не испытывал(а).....	1
Очень слабую.....	2
Слабую .....	3



Умеренную .....	4
Сильную .....	5
Очень сильную.....	6

8. В какой степени боль *в течение последних четырех недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

Совсем не мешала .....	1
Немного.....	2
Умеренно .....	3
Сильно.....	4
Очень сильно .....	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних четырех недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние четыре недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

- Всё время ..... 1  
 Большую часть времени ..... 2  
 Иногда ..... 3  
 Редко ..... 4  
 Ни разу ..... 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я склонен/склонна к болезням более, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня хорошее здоровье	1	2	3	4	5

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Опросник для пациентов с болезнью Иценко–Кушинга (Tübingen CD-25)

#### Депрессия

Из-за моей болезни...

- я не доволен своей жизнью;
- у меня возникает ощущение, что моя ситуация безнадежна;
- у меня возникает ощущение, что я живу неполноценной жизнью;
- мне кажется, что другие люди обращают на меня внимание или плохо обо мне отзываются;
- у меня нет стимула что-нибудь поменять в своей жизни;
- я не могу как прежде радоваться некоторым вещам.

#### Сексуальная активность

Из-за моей болезни...

- я недоволен/недовольна своими сексуальными переживаниями;
- и моей внешности я боюсь показать обнажённое тело своему партнёру;
- у меня возникает ощущение, что меня разглядывают чаще, чем других людей;
- я боюсь разочаровать моего партнера/мою партнёршу.

#### Окружающий мир

Из-за моей болезни...

- я получаю меньше комплиментов по поводу своей внешности;
- мне тяжело заводить новые контакты;
- я имею в жизни меньше возможностей, чем другие люди;
- я отказался/отказалась от многих своих увлечений (активный образ жизни, интересы);
- мне недостает стимула для прогулки;
- с моей внешностью люди воспринимают меня несимпатичным(ой).

#### Пищевое поведение

Из-за моей болезни...

- я ощущаю себя голодным(ой) даже после употребления большой порции еды;

- у меня возникает ощущение, что я не могу контролировать свое пищевое поведение;
- когда я один/одна, я ем больше, чем когда я нахожусь в обществе;
- я набираю вес, несмотря на то что ем меньше, чем мои родственники.

### **Толерантность к физическим нагрузкам**

Из-за моей болезни...

- я боюсь падать, так как боюсь возникновения перелома;
- я стараюсь не ударяться, так как у меня легко образуются синяки;
- я чувствую, что предъявляю к себе завышенные требования при выполнении ежедневных домашних дел.

### **Когнитивные способности**

Из-за моей болезни...

- я отметил(а), что стал(а) медленнее думать и двигаться;
- мне стало труднее сконцентрироваться.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3****Опросник по оценке качества жизни у пациентов с синдромом Кушинга  
CushingQoL**

---

Индивидуальный № пациента \_\_\_\_\_

Фамилия, имя, отчество \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

1. Я имею проблемы со сном (я просыпаюсь во время сна, мне требуется много времени для того, чтобы уснуть и т.д.).
2. Я испытываю боль, которая мешает мне вести привычный образ жизни.
3. Мои раны очень долго не заживают.
4. Я имею склонность к появлению кровоподтеков/гематом.
5. Я раздражителен/раздражительна, у меня случаются внезапные перепады в настроении, вспышки гнева.
6. Я ощущаю неуверенность в себе.
7. Меня тревожат изменения внешности из-за моей болезни.
8. Я стараюсь меньше встречаться с родственниками и друзьями и реже выходить на улицу.
9. Мне пришлось отказаться от общественной и культурной жизни из-за моей болезни.
10. Моя болезнь влияет на мою ежедневную активность, такую как работа, учёба.
11. Мне сложно хранить в памяти информацию.
12. Я обеспокоен(а) состоянием моего здоровья в будущем.

