



Клинические проявления болезни Иценко – Кушинга (результаты анализа базы данных Московской области)

Комердус И.В.¹ • Древаль А.В.¹ • Чеканова А.В.¹ • Акулкина Л.А.²

Комердус Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 522 86 37.
E-mail: komerdus@gmail.com

Древаль Александр Васильевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Чеканова Анастасия Валерьевна – врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии¹

Акулкина Лариса Анатольевна – студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины²

Актуальность. Болезнь Иценко – Кушинга – тяжелая мультиморбидная патология, поражающая в основном людей молодого трудоспособного возраста. В большинстве случаев диагностика заболевания отсрочена, и пациент длительное время наблюдается у врачей разных специальностей с осложнениями гиперкортицизма. **Цель** – выявить наиболее частые клинические проявления гиперкортицизма на момент диагностики болезни Иценко – Кушинга, проанализировать взаимосвязь клинических проявлений гиперкортицизма с основными клинико-лабораторными показателями. **Материал и методы.** Обследованы 44 пациента с болезнью Иценко – Кушинга, зарегистрированные в базе данных больных гиперкортицизмом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. **Результаты.** Большинство пациентов (68,2%) были в возрасте от 30 до 50 лет, средний возраст – $37,9 \pm 10,5$ года. Медиана длительности заболевания составила 35,5 [22; 75]

месяца. Матронизм, наиболее характерное для гиперкортицизма проявление, наблюдался у 97,7% больных. Такой наиболее часто ассоциируемый с гиперкортицизмом симптом, как стрии, встречался лишь у 38,6%. Наиболее частыми жалобами (с частотой более 80%) были увеличение массы тела, быстрая утомляемость, головная боль, нарушения менструального цикла. Ряд симптомов имели положительную корреляцию с уровнем кортизола. **Заключение.** Клинические проявления гиперкортицизма в основном неспецифичны. Из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов с высокой частотой встречался только матронизм. Хотя бы один из наиболее специфичных симптомов выявлен у всех больных.

Ключевые слова: гиперкортицизм, гиперкортицизм, болезнь Иценко – Кушинга, клинические проявления, симптомы, жалобы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-430-438

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация



Блезнь Иценко – Кушинга – тяжелое многосимптомное заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, обусловленное наличием опухоли гипофиза или гиперплазией кортикотрофов и характеризующееся повышенной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, увеличением продукции гормонов коры надпочечников [1, 2]. Заболевание протекает с клинической картиной гиперкортицизма, проявления которого разнообразны, при этом их частота варьирует в разных исследованиях. Нами проведен анализ базы данных пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, зарегистрированных в Московской области, для выявления наиболее частых симптомов и жалоб, с которыми пациент обращается к врачу до установления правильного диагноза, а также изучена их взаимосвязь с основными клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы

С 1975 по 2013 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдались 205 пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. Из них до 2009 г. – 180 человек, которым были разосланы приглашения для прохождения динамического обследования. Из этой группы отобраны 19 человек с сохранившимися данными первичной медицинской документации (ретроспективные данные). В период с 2009 по 2013 г. под нашим наблюдением с момента установления диагноза «болезнь Иценко – Кушинга» находились 25 пациентов (проспективное исследование). Их обследовали два врача, специализирующихся на обследовании и лечении пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, по схеме, разработанной в нашей клинике. В итоге в исследование включены 44 пациента с подтвержденным диагнозом болезни Иценко – Кушинга (табл. 1) и подписавшие информированное согласие. Среди них было 40 (90,9%) женщин и 4 (9,1%) мужчин. В этой группе оценивались жалобы, данные клинического осмотра, уровень основных гормональных показателей, полученные на момент диагностики.

Лабораторные исследования осуществлялись в биохимической лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Уровень кортизола в крови определяли методом радиоиммунологического анализа после центрифугирования при 2000 об/мин. Референсные значения кортизола утром составляли от 190 до 650 нмоль/л, вечером – от 50 до 350 нмоль/л. Содержание АКТГ в плазме крови оценивали методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), нормальные значения утром варьировали от 0,8 до 11 пмоль/л, вечером – от 0 до 5 пмоль/л. Суточную экскрецию свободного кортизола с мочой определяли методом радиоиммунологического анализа (DSL-2100, США), нормальными считались значения в диапазоне от 80 до 250 нмоль/л/сут.

Количественные параметры, у которых отсутствовало нормальное распределение, оценивали по медиане [25-й; 75-й перцентили]. Для выявления корреляционной зависимости применялся метод непараметрической корреляции Спирмена. Для сравнения частоты встречаемости качественных параметров между двумя группами применялся критерий хи-квадрат (χ^2), для сравнения количественных параметров в двух группах – критерий Манна – Уитни. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. При статистическом анализе данных применяли программу IBM SPSS Statistics (версия 20.0.0.1, США).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил $37,9 \pm 10,5$ года (см. табл. 1). У большинства больных (у 30 из 44, 68,2%) диагноз установлен в возрасте от 30 до 50 лет. Медиана длительности заболевания (от момента появления жалоб до установления диагноза) составила 35,5 [22; 75] месяца, то есть около 3 лет, что соответствует данным литературы [3–5]. Статистически достоверных различий между группами проспективного и ретроспективного исследований не было.

Таблица 1. Общие данные пациентов с болезнью Иценко – Кушинга (n = 44)

Параметр	Общая группа (n = 44)	Ретроспективные данные (n = 19)	Проспективные данные (n = 25)
Возраст, годы	$37,9 \pm 10,5$	36 [27; 45]	39 [32; 45]
Длительность заболевания, месяцы	35,5 [22; 75]	48 [23; 84]	35 [22; 69]
Индекс массы тела, кг/м ²	33,7 [30,4; 38,4]	35 [32; 39,1]	33 [28,2; 36]

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]



Для дальнейшего анализа клинические проявления гиперкортицизма разделены на более специфичные («большие критерии гиперкортицизма») и неспецифические [6].

Проявления, наиболее характерные для гиперкортицизма (специфичные симптомы)

Самым частым из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов (далее – специфичных) был матронизм, остальные (склонность к легкому образованию гематом, мышечная слабость, стрии) встречались значительно реже (табл. 2). При этом группы ретроспективного и проспективного исследований статистически значимо различались только по частоте обнаружения стрий (63 и 20% соответственно; $p=0,005$). Предположительно, в ретроспективной группе процент был завышен вследствие недостаточной ориентированности врача на особенности обследования пациента с болезнью Иценко – Кушинга: врач мог указывать в истории болезни наряду с типичными для гиперкортицизма стриями наличие гравидарных и других видов стрий. Стрии чаще выявлялись у более молодых больных с более высоким индексом массы тела (ИМТ, кг/м²) ($p<0,05$). Возрастание частоты стрий с увеличением ИМТ также, вероятно, отражает завышенный, а не истинный, их процент. Остальные симптомы чаще встречались в группе проспективного исследования, однако достоверных различий между группами не получено.

Уровень кортизола был проанализирован у больных с наличием и отсутствием указанных жалоб. Только у пациентов с мышечной слабостью уровень вечернего кортизола был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых данного симптома не было (697 ± 262 и 448 ± 186 нмоль/л соответственно; $p=0,02$), что отразилось в наличии прямой корреляционной зависимости от уровня вечернего кортизола ($r^2=0,3$; $p=0,009$). Каких-либо других зависимостей специфичных симптомов, в том числе от возраста, длительности заболевания, не получено. Матронизм отсутствовал только у одного пациента, в связи с чем определить достоверность различий по основным клинко-лабораторным параметрам было невозможно.

Хотя бы один из специфичных симптомов выявлен у всех больных (рис. 1). В качестве единственного симптома не встречались склонность к легкому образованию гематом и мышечная слабость, однако они часто сочетались с другими проявлениями болезни Иценко – Кушинга. У большинства больных (70,5%) на момент диагностики

имелось сочетание 2–3 специфичных симптомов. В группе ретроспективного исследования у 3 из 19 пациентов отмечены все 4 специфичных симптома, в группе проспективного исследования таких пациентов не было. Однако, несмотря на различия по количеству симптомов в двух подгруппах, достоверной разницы между ними не получено. Количество специфичных симптомов не коррелировало с возрастом и длительностью заболевания. Наблюдалась прямая слабая корреляция с утренним уровнем кортизола в крови ($r^2=0,1$; $p=0,04$), а достоверность корреляции с вечерним уровнем кортизола в крови была на границе статистической значимости ($r^2=0,2$;

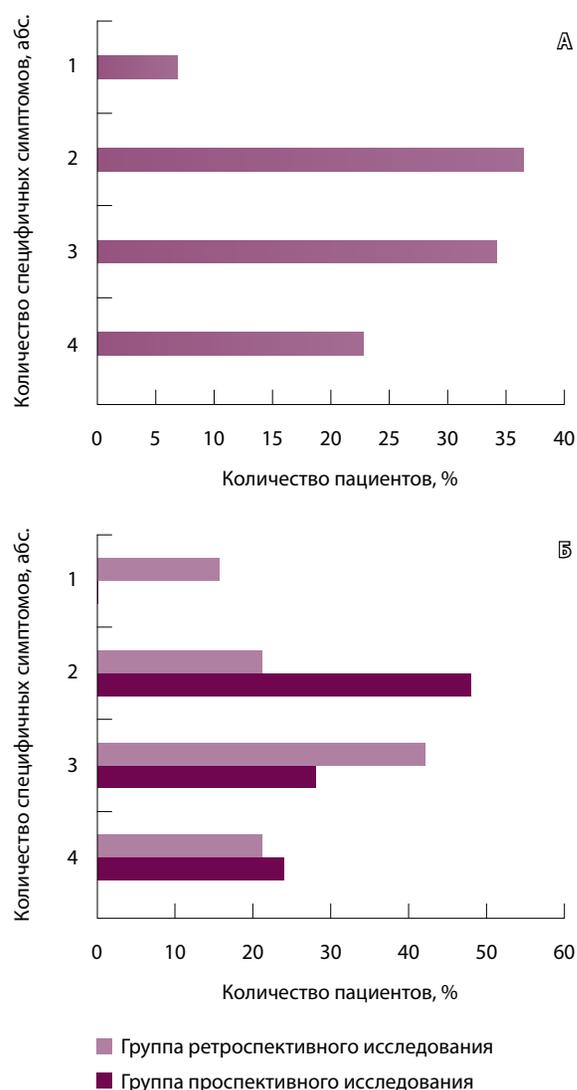


Рис. 1. Количество специфичных симптомов на момент диагностики болезни Иценко – Кушинга: А – общая группа ($n=44$), Б – после разделения на подгруппы ретроспективного ($n=19$) и проспективного ($n=25$) исследований

**Таблица 2.** Клинические проявления гиперкортицизма у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга (n = 44)

Признак	Частота по группам исследования, %		
	общая (n = 44)	ретроспективная (n = 19)	проспективная (n = 25)
Изменение внешности			
перераспределение подкожной жировой клетчатки	100	100	100
матронизм	97,7	100	96
избыточная масса тела и ожирение	93	94,4	92
дорсоцервикальная жировая подушка	86,4	73,7	96*
отеки нижних конечностей	75	73,7	76
отложение жировой клетчатки в надключичных областях	15,9	0	28*
Костно-мышечная система			
мышечная слабость	43,2	36,8	48
Нервная система			
быстрая утомляемость	93,2	89,5	96
головная боль	81,8	89,5	76
апатия	77,3	84,2	72
бессонница	43,2	42,1	44
боль в спине	43,2	57,9	32
раздражительность и плаксивость	38,6	26,3	48
снижение памяти	31,8	31,6	32
повышение аппетита	11,5	10,5	12
снижение аппетита	4,5	5,3	4
Кожа и ее придатки			
гирсутизм у женщин	80	81,3	79,2
легкое образование гематом	47,7	31,6	60
выпадение волос	38,6	36,8	40
стрии	38,6	63,2	20*
гиперпигментация кожи	38,6	26,3	48
дистрофические изменения кожи (истончение, мраморность)	29,5	10,5	44*
длительное заживление ран	27,3	26,3	28
грибковое поражение кожи	22,7	15,8	28
гнойничковые высыпания	29,5	26,3	24
черный акантоз	13,6	5,3	20
Репродуктивная система			
нарушения менструального цикла (женщины)	87,5	87,5	87,5
снижение либидо	50	15,8	52*

* Статистически значимые различия между группами ретроспективного и проспективного исследований (p < 0,05)



$p=0,05$). Иными словами, чем выше был уровень кортизола, тем большее количество симптомов наблюдалось у больного. Корреляции с другими биохимическими параметрами не выявлено, как и наиболее частых сочетаний специфических симптомов.

Таким образом, несмотря на большую специфичность, так называемые наиболее характерные для гиперкортицизма симптомы (за исключением матронизма) встречаются менее чем у половины пациентов, чем, по всей видимости, можно объяснить отсроченную диагностику заболевания.

Неспецифические проявления гиперкортицизма
У большинства больных имелись неспецифические жалобы и проявления гиперкортицизма (см. табл. 2).

Изменение внешности. Прибавку массы тела отметили 93% больных, медиана этого показателя составила 13 [10; 26,2] кг. В результате нормальную массу тела имели только 7% больных, у 16,3% была избыточная масса тела, у 76,7% – ожирение (с преобладанием ожирения I степени в 34,9% наблюдений). Медиана ИМТ составила 33,7 [30,4; 38,4], без различий в группах ($p>0,05$). Степень прибавки массы тела положительно коррелировала с длительностью заболевания ($r^2=0,16$; $p=0,007$), однако для ИМТ каких-либо зависимостей с биохимическими или анамнестическими параметрами не выявлено [7]. Несмотря на увеличение массы тела, только 7 больных отмечали изменения аппетита (5 пациентов – повышение, 2 – снижение).

Характерное для гиперкортицизма перераспределение подкожной жировой клетчатки регистрировали даже при нормальном ИМТ: отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) было более 1 (1,05–1,17), наименьшее значение этого показателя отмечено у пациентов моложе 30 лет. Медиана ОТ/ОБ в ретроспективной группе исследования была статистически значимо выше, чем в проспективной: 1,2 [1,2; 1,3] против 1,05 [1; 1,15] ($p=0,001$). Из всех оцениваемых лабораторных параметров только для ОТ/ОБ обнаружена прямая слабая корреляция с уровнем вечернего кортизола крови ($r^2=0,2$; $p=0,04$). Дорсоцервикальная «подушка» (отложение жировой ткани в области 7-го шейного позвонка) выявлена у 86,4% пациентов. Этот симптом достоверно чаще наблюдался в проспективной группе, что можно объяснить более четким алгоритмом обследования больного. Частота встречаемости данного проявления не коррелировала с возрастом, другими результатами

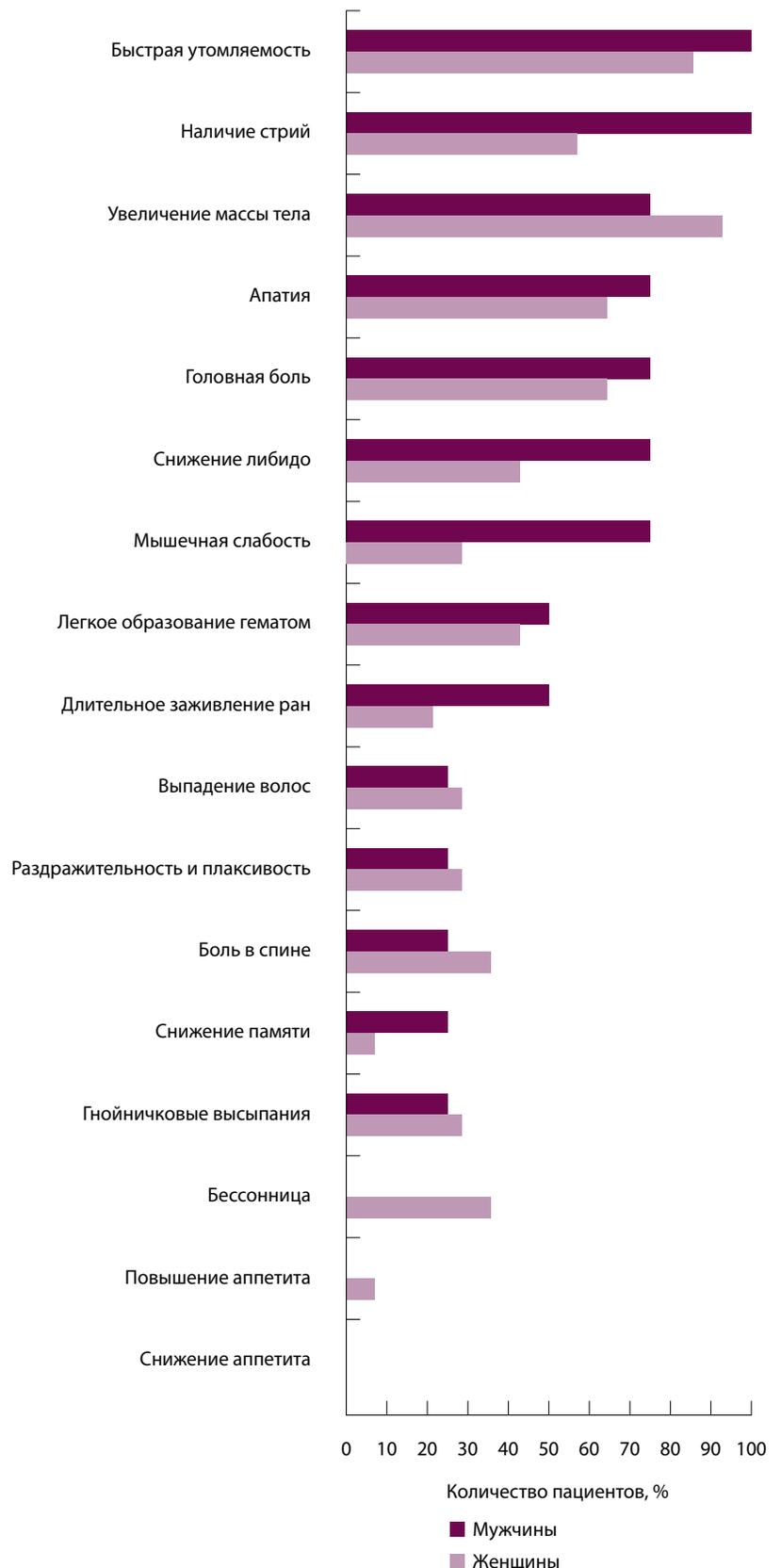


Рис. 2. Частота встречаемости жалоб у мужчин и женщин с болезнью Иценко – Кушинга

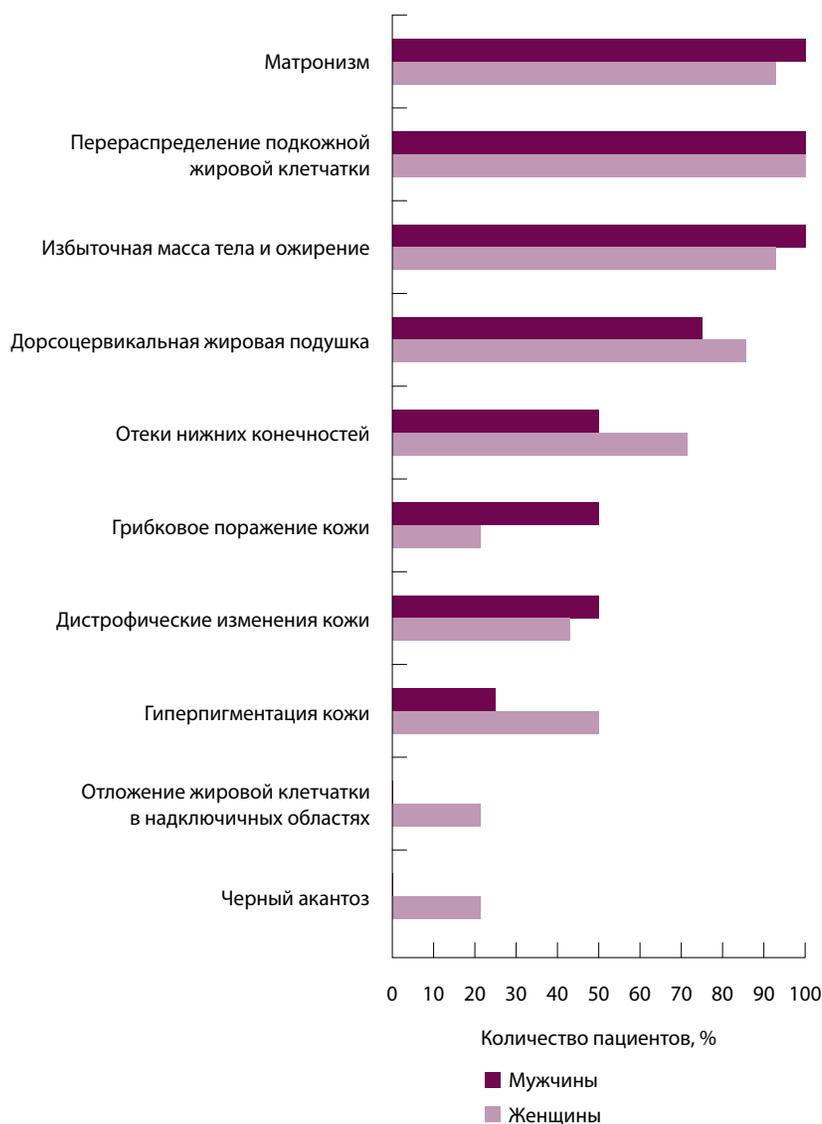


Рис. 3. Результаты осмотра в группе мужчин и женщин с болезнью Иценко – Кушинга

осмотра и лабораторными параметрами, включая уровень кортизола. Отложение жировой клетчатки в надключичных областях описано только у больных в проспективной группе исследования. Отсутствие этого симптома в ретроспективной группе также обусловлено менее тщательным осмотром пациента. Суточная экскреция кортизола с мочой была статистически значимо выше у больных, имеющих отложение жировой клетчатки в надключичных областях (1295 ± 594 против 919 ± 694 ; $p = 0,048$). Это отразилось и в наличии прямой корреляционной зависимости между двумя параметрами ($r^2 = 0,15$; $p = 0,04$).

Отеки нижних конечностей отмечены у 75% пациентов, у ряда больных отеки были

крайне выражены, с мокнутием кожных покровов. Наличие данного симптома не коррелировало с возрастом и длительностью жалоб, однако отеки значительно реже встречались в возрасте до 30 лет по сравнению с группой старше 30 лет ($p = 0,02$). Наблюдалась прямая слабая корреляция между наличием отеков нижних конечностей и ИМТ ($r^2 = 0,13$; $p = 0,02$), а также уровнем утреннего кортизола ($r^2 = 0,09$; $p = 0,048$).

Матрони́зм выявлен у 97,7% больных и описан в разделе «специфичные симптомы».

Костно-мышечная система. К этой системе отнесена жалоба на мышечную слабость, этот параметр прокомментирован выше.

Нервная система. Одной из основных жалоб была быстрая утомляемость, по лабораторным параметрам пациенты с наличием и отсутствием этого симптома не различались, как и по возрасту и длительности заболевания.

Известно, что высокие концентрации глюкокортикоидов влияют на психоэмоциональную сферу, хотя механизм этого явления до конца не изучен [8, 9]. Подобные изменения пациенты формулировали как апатию (снижение настроения, потеря интереса к жизни) – 77,3%, раздражительность и плаксивость – 38,6%, бессонницу – 43,2%, снижение памяти – 31,8%. Наличие первых двух жалоб не зависело от возраста и длительности заболевания. Наличие апатии достоверно и положительно коррелировало с уровнями кортизола крови и АКТГ, более сильная корреляционная связь выявлена с вечерним уровнем кортизола крови ($r^2 = 0,35$; $p = 0,005$), который был выше у пациентов с апатией. Снижение памяти и бессонница (43,2%) имели прямую корреляцию с возрастом ($r^2 = 0,26$; $p < 0,001$ и $r^2 = 0,1$; $p = 0,03$ соответственно), однако других зависимостей не обнаружено.

Течение заболевания часто сопровождалось болевым синдромом: головная боль беспокоила 81,8% пациентов, боль в спине – 43,2%. Частота жалоб на головную боль не имела статистически значимых различий в возрастных группах, не обнаружено корреляций с гормональными показателями. При этом макроаденома гипофиза выявлена лишь у 2 человек. Боль в спине – симптом, на который должен обратить внимание врач у пациента с гиперкортицизмом, так как причиной боли могут быть компрессионные переломы позвоночника [3]. Вместе с тем глюкокортикоиды обладают анальгезирующим эффектом, что может маскировать перелом [1]. В нашем исследовании на боль в спине жаловались 19 (43,2%) больных, у 6 (31,5%) из них выявлены компрессионные



переломы в поясничном отделе позвоночника. И наоборот, 1 из 7 пациентов с подтвержденным компрессионным переломом позвоночника не отмечал боль в спине. Таким образом, наличие компрессионного перелома в большинстве случаев сопровождалось болью в спине. Кроме того, установлено наличие положительной слабой корреляции боли в спине с ИМТ ($r^2=0,17$; $p=0,006$), но не с возрастом и лабораторными параметрами.

Изменение аппетита отмечали небольшое количество пациентов. Найдена положительная корреляционная зависимость изменения аппетита от уровня АКТГ ($r^2=0,27$; $p=0,01$ для вечернего и $r^2=0,17$; $p=0,01$ для утреннего АКТГ). Только одна пациентка отметила снижение массы тела, что не характерно для болезни Иценко – Кушинга, однако аналогичные случаи описаны в литературе [10].

Изменения кожи и ее придатков. Самым частым проявлением со стороны кожи оказался гирсутизм (80% женщин). Количественная оценка выраженности гирсутизма не проведена в связи с отсутствием полной информации в первичной медицинской документации. По уровню кортизола крови и мочи пациентки с гирсутизмом и без него не различались. Несмотря на отсутствие корреляционной связи между частотой встречаемости гирсутизма и возрастом, этот симптом выявлен у всех женщин старше 40 лет. У 38,6% больных (16 женщин и 1 мужчина) отмечалось выпадение волос, данный признак не зависел от уровня кортизола.

Гиперпигментация кожи появляется у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом вследствие стимулирующего воздействия АКТГ на меланоциты. Это проявление в большей степени характерно для больных с АКТГ-эктопированным синдромом из-за более высоких концентраций данного гормона [2]. В нашем исследовании гиперпигментация наблюдалась у 38,6% больных. Дистрофические изменения кожи (не включающие стрии) выявлены при осмотре у 29,5% обследованных, при этом чаще в группе проспективного исследования. Черный акантоз как проявление инсулинорезистентности обнаружен у 13,6% больных, чаще данный симптом регистрировали в группе проспективного исследования, но достоверных различий не получено. Ни для одного из этих изменений не выявлено каких-либо корреляционных зависимостей. Следует отметить: у пациентов с дистрофическими изменениями кожи статистически значимо чаще встречались склонность к подкожным кровоизлияниям ($p=0,004$) и длительное

заживление ран ($p=0,009$). Это может быть связано с общностью патогенеза данных клинических проявлений [11, 12].

Гиперкортицизм влияет на местный иммунитет, что отражается в склонности к инфекционно-воспалительным процессам. Так, гнойничковые высыпания на коже встречались у 29,5% пациентов, длительность заболевания оказывала некоторое влияние на наличие этого симптома ($r^2=0,14$; $p=0,01$). Наблюдалась обратная зависимость между наличием высыпаний и возрастом: чем старше был пациент, тем меньше вероятность регистрации этих проявлений ($r^2=0,2$; $p=0,001$), у больных старше 40 лет они отсутствовали. Уровень кортизола вечером был выше у пациентов с гнойничковыми высыпаниями (679 ± 250 против 475 ± 221 нмоль/л; $p=0,046$). Грибковые поражения кожи (отрубевидный лишай) выявлены у 22,7% больных, каких-либо зависимостей по данному признаку не получено. Длительное заживление ран отметили 27,3% пациентов с болезнью Иценко – Кушинга независимо от возраста. Эта жалоба имела слабую положительную корреляцию с уровнем кортизола крови утром ($r^2=0,18$; $p=0,006$).

Репродуктивная сфера. Нарушения менструального цикла часто были причиной обращения пациенток к врачу. Двенадцать из 40 женщин (30%) отметили нерегулярный менструальный цикл, у 23 (57,5%) была вторичная аменорея. Регулярный менструальный цикл сохранился у 5 (12,5%) пациенток. Результаты гормональных исследований репродуктивной системы доступны у 20 женщин со вторичной аменореей. Повышение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов выявлено у 4 из них (медиана возраста 50,5 [48,8; 54,8] года), что подтверждает менопаузу. У 16 пациенток (медиана возраста 33,5 [29,5; 40,5] года) отмечались низкие уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, то есть у них был гипогонадотропный гипогонадизм. Суточная экскреция кортизола с мочой была выше у больных с нарушениями менструального цикла, хотя достоверность оказалась на границе значимости (993 ± 629 против 536 ± 159 нмоль/л; $p=0,05$). Снижение либидо отметили 50% больных, эта жалоба статистически значимо чаще встречалась в группе проспективного исследования. У женщин старше 50 лет этот симптом присутствовал во всех случаях, а в группе до 50 лет – менее чем у половины ($p=0,03$). Заметим, что группа старше 50 лет малочисленная (4 человека) и в нее не входили мужчины.



Особенности клинических проявлений гиперкортицизма у мужчин

В базе данных зарегистрировано 4 мужчин в возрасте 21, 23, 34 и 34 лет. Учитывая их малую численность, достоверность различий по возрасту с группой женщин оценить было невозможно. Для сравнения клинических проявлений нами выделена соответствующая по возрасту группа женщин (14 с медианой возраста 30,5 [28; 32] года). В группе мужчин диагноз устанавливался в более ранние сроки: длительность заболевания у них составила 30 [9,2; 57] месяцев, у женщин – 65,5 [32,7; 96] месяца ($p=0,17$).

Мужчины чаще женщин жаловались на быструю утомляемость, наличие стрий, мышечную слабость и снижение либидо (рис. 2), но не на бессонницу и изменение аппетита.

Анализ результатов осмотра (рис. 3) выявил тенденцию к более частому грибковому поражению кожи у мужчин и более редкому появлению отека нижних конечностей. У мужчин не встречались черный акантоз, отложение жировой ткани в надключичных областях.

Различий в уровне ИМТ и показателе ОТ/ОБ между группами мужчин и женщин не наблюдалось. Оценить достоверность различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма у мужчин и женщин невозможно по причине малого количества мужчин в базе.

Выводы

1. Болезню Иценко – Кушинга страдали молодые пациенты – средний возраст составил

37,9±10,5 года. В последние годы отмечается тенденция к более ранней диагностике заболевания: 35 [22; 69] по сравнению с 48 [23; 84] месяцами, что, вероятно, связано с большей информированностью врачей об этой патологии.

- Из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов (матрионизм, склонность к легкому образованию гематом, мышечная слабость, стрии) только матрионизм встречался у подавляющего большинства больных (97,7%). Не было пациентов без хотя бы одного специфического для гиперкортицизма симптома. У большинства больных (70,5%) на момент диагностики имелись 2–3 специфических симптома, однако какого-либо частого сочетания не выявлено.
- Наиболее частыми неспецифическими симптомами (с частотой встречаемости $\geq 90\%$) были увеличение массы тела и быстрая утомляемость. У большинства (76,7%) больных было ожирение, преобладало ожирение I степени (34,9%). Типичное для гиперкортицизма перераспределение подкожной жировой клетчатки выявлялось даже при нормальной массе тела. У большинства женщин (87,5%) развились нарушения менструального цикла, с которыми они и обращались к врачу.
- Различия в частоте встречаемости жалоб и данных осмотра между группами ретроспективного и проспективного исследований подтверждают необходимость широкого информирования врачей разных специальностей и более тщательного осмотра пациентов, что позволит выявлять гиперкортицизм в более ранние сроки. ☺

Литература

- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Болезнь Иценко – Кушинга. М.: УП Принт; 2011. 342 с.
- Дедов ИИ, ред. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт; 2011. 343 с.
- Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Молитвослова НН, Зенкова ТС, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и метаболизм. 2013;(1):26–31.
- Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ, Газизова ДО. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. Проблемы эндокринологии. 2010;56(2):53–63.
- Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
- Nieman LK, Biller BMK, Finding JW, Newell-Price J, Savage MQ, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- Древаль АВ, Комердус ИВ, Музурина АВ, Нечаева ОА, Тишенина РС, Бородина ЕГ, Анашкина ГА. Распространенность субклинического гиперкортицизма среди больных с сахарным диабетом 2-го типа и алиментарным ожирением. Проблемы эндокринологии. 2014;60(1):9–17. doi: 10.14341/probl20146019-17.
- Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary. 2014;(2):187–95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
- Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. Ann Gen Psychiatry. 2013;12(1):23. doi: 10.1186/1744-859X-12-23.
- Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? Medicina (B Aires). 2009;69(6):674–80.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология: учебник. М.: Медицина; 2000. 432 с.



References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Bolezn' Itsenko – Kushinga* [Cushing's disease]. Moscow: UP Print; 2011. 342 p. (in Russian).
2. Dedov II, editor. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya* [Clinical neuroendocrinology]. Moscow: UP Print; 2011. 343 p. (in Russian).
3. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Molitvoslovova NN, Zenkova TS, Mel'nichenko GA, Dedov II. *Metabolicheskie oslozhneniya endogenogo giperkortitsizma. Vyboryatsientov dlya skrininga* [Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2013;(1):26–31 (in Russian).
4. Troshina EA, Bel'tsevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. *Diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie endogenogo giperkortitsizma* [Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercortisolism]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2010;56(2):53–63 (in Russian).
5. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
6. Nieman LK, Biller BMK, Finding JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
7. Dreval' AV, Komerdu IV, Muzurina AV, Nechaeva OA, Tishenina RS, Borodina EG, Anashkina GA. *Rasprostranennost' subklinicheskogo giperkortitsizma sredi bol'nykh s sakharnym diabetom 2-go tipa i alimentarnym ozhireniem* [The prevalence of subclinical hypercortisolism among the patients presenting with type 2 diabetes mellitus and alimentary obesity]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2014;60(1):9–17. doi: 10.14341/probl20146019-17. (in Russian).
8. Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? *Pituitary*. 2014;(2):187–95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
9. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12(1):23. doi: 10.1186/1744-859X-12-23.
10. Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? *Medicina (B Aires)*. 2009;69(6):674–80.
11. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya: uchebnik* [Endocrinology: a textbook]. Moscow: Meditsina; 2000. 432 p. (in Russian).

Clinical manifestations of Cushing's disease (results of analysis of the clinical database of the Moscow Region)

Komerdu I.V.¹ • Dreval' A.V.¹ • Chekanova A.V.¹ • Akulkina L.A.²

Background: Cushing's disease (CD) is a severe multimorbid disorder that affects primarily young people in their productive age. In most cases, the diagnosis is delayed and patients with complications of hypercortisolism are seen by doctors of various specialties. **Aim:** To identify the most frequent clinical signs and symptoms of CD at the time of diagnosis, to assess an association between clinical manifestations of hypercortisolism and main clinical and laboratory parameters. **Materials and methods:** We examined 44 CD patients registered in the database of CD patients of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). **Results:** The mean age of patients was 37.9 ± 10.5 years, with most of them (68.2%) being in the age range of 30 to 50 years. The median of disease duration was 35.5 [22; 75] months. Facial plethora, which

is the most characteristic sign of hypercortisolism, was seen in 97.7% of patients. Striae, thought to be most often associated with hypercortisolism, were found only in 38.6% of patients. The most frequent complaints (> 80%) were weight gain, fatigue, headache, and menstrual dysfunction. Some of the symptoms showed a positive correlation with cortisol levels. **Conclusion:** Clinical manifestations of CD are mostly non-specific. Only facial plethora was highly prevalent of all typical symptoms of hypercortisolism. At least one of the "specific" symptoms was found in all patients.

Key words: hypercortisolism, hypercortisolism, Cushing's disease, clinical signs, symptoms, complaints

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-430-438

Komerdu Irina V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 522 86 37.
E-mail: komerdu@gmail.com

Dreval' Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

Chekanova Anastasiya V. – MD, Endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Akulkina Larisa A. – Student, Faculty of Basic Medicine²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskii gory, Moscow, 119991, Russian Federation