

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-00.12-008.331

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона с гиперкортицизмом

И. Ю. Лукьянова^{1,2}, Т. П. Булач¹, О. И. Семенова³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения № 17 «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лукьянова Ирина Юрьевна,
ГБОУ ВПО «СЗГМУ
им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
Тел.: 8 (812) 303–50–00.
E-mail: irina.loukianova@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
07.08.20 и принята к печати 16.12.20.

Резюме

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) является одним из наиболее сложных в диагностическом и лечебном отношении вариантов эндогенного гиперкортицизма. Представленный клинический случай АКТГ-эктопированного синдрома демонстрирует редкий вариант этого заболевания у пациентки старческого возраста. Возрастные изменения, прием постоянной медикаментозной терапии могут влиять на проявление типичных признаков того или иного заболевания, затрудняя диагностический поиск. В свою очередь, следует отметить, что снижается врачебная настороженность для поиска редких заболеваний в данной возрастной группе пациентов. Клинический взгляд на динамику состояния пациентки (резистентность к антигипертензивной терапии артериальной гипертензии; плохо контролируемая гликемия; нарастающая слабость; гипокалиемия, а также наличие повышенной пигментации кожных покровов) позволил предположить вторичный характер имеющихся проявлений и расширить диагностический алгоритм. Данный клинический случай свидетельствует о том, что диагностика и лечение этого редкого заболевания требуют врачебной настороженности в любом возрасте, а также взаимодействия врачей различных специальностей (кардиологов, эндокринологов, врачей лечебной диагностики, хирургов).

Ключевые слова: адренокортикотропный гормон, гиперкортицизм, артериальная гипертензия, сахарный диабет, карциноид, диагностика

Для цитирования: Лукьянова И. Ю., Булач Т. П., Семенова О. И. Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона с гиперкортицизмом. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):239–246. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-239-246

Syndrome of ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone with hypercorticism

I. Y. Lukianova^{1,2}, T. P. Bulach¹, O. I. Semenova³

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

³ Aleksandrovskii City Hospital № 17, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina Y. Lukianova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya str., St Petersburg,
4191015 Russia.
Phone: 8(812)303–50–00.
E-mail: irina.loukianova@yahoo.com

Received 7 August 2020;
accepted 16 December 2020.

Abstract

The syndrome of the ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) presents a version of endogenous hypercorticism which is the most challenging one for diagnostics and treatment. The paper discusses a clinical case of the ACTH-ectopic syndrome diagnosed in an elderly female patient. Advanced age and ongoing long-term treatment may obscure the typical manifestations of a disease. At the same time, it is common for doctors to be less focused on identifying rare diseases when working with elderly patients. A combination of clinical signs (resistance to the antihypertensive therapy; poorly controlled glycemia; increasing weakness; hypokalemia and severe skin pigmentation) allowed for suspecting symptomatic hypertension. Doctors need to be alert and to identify rare diseases among patients of any age group. This case also demonstrates the productivity of a multidisciplinary approach (a team including cardiologists, endocrinologists, radiology specialists and surgeons).

Key words: adrenocorticotrophic hormone, hypercorticism, hypertension, diabetes mellitus, carcinoid, diagnostics

For citation: Lukianova IY, Bulach TP, Semenova OI. Syndrome of ectopic production of the adrenocorticotrophic hormone with hypercorticism. *Arterial'naya Giperteziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):239–246. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-239-246

Введение

Синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) — тяжелое многофакторное заболевание, характеризующееся эктопической секрецией гормона опухолью, значительно реже — секрецией кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), что обуславливает повышенное высвобождение гормонов коры надпочечников с развитием клинической картины гиперкортицизма. Это один из наиболее сложных в диагностическом и лечебном отношении вариант эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), который составляет около 10–15% от всех случаев синдрома Кушинга (СК) [1–3] и приблизительно 20–25% АКТГ-зависимого варианта ЭГ [4–6].

Наиболее распространенной локализацией АКТГ-продуцирующих опухолей является грудная клетка (64,3%), подавляющее большинство которых располагается в легких (55,7% — мелкоклеточный рак легкого и бронхиальные карциноидные опухоли) и лишь небольшая доля — в тимусе (8,6%) [7, 8]. В брюшной полости и забрюшинном пространстве локализуется около 5,6% опухолей, чаще всего они обнаруживаются в поджелудочной железе, яичниках, матке, предстательной железе, толстом кишечнике, желудке [4–7]. Опухоли, продуцирующие КРГ, встречаются редко и составляют менее 1% случаев АКТГ-зависимого ЭГ [1, 2, 5]. В 20 случаях, обсуждаемых в исследовании S. Shahani и соавторов

(2010), изолированные КРГ-продуцирующие опухоли были представлены медулярным раком щитовидной железы (33 %), феохромоцитомой (19 %), карциномой предстательной железы (14 %), мелко-клеточным раком легких (9,5 %) [8].

АКТГ-секретирующие опухоли состоят из недифференцированных нейроэндокринных клеток, происходящих из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы, или АПУД системы (от англ. APUD: amine precursor uptake and decarboxylation, поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов), клетки которых являются производными нейроэктодермы. В 70–80-е годы прошлого века АПУД-теория была преобразована в концепцию диффузной пептидергической нейроэндокринной системы. Это заслуга многих исследователей, в том числе R. Gilleman, удостоенного Нобелевской премии именно за открытие пептидов нейроэндокринной регуляции в центральной нервной системе. Относящиеся к этой системе клетки были идентифицированы фактически всюду [9].

Разновидностями АКТГ-эктопических опухолей диффузной нейроэндокринной системы являются карциноиды различных локализаций и степени злокачественности. В настоящее время термин «карциноид» заменен определениями «нейроэндокринная опухоль» и «эндокринная карцинома» [10]. Только для нейроэндокринных опухолей легких и бронхов термин «карциноид» сохранен как исключение.

В зависимости от выраженности клинических проявлений гиперкортицизма при АКТГ-эктопических опухолях выделяют явный и скрытый АКТГ-эктопический синдром. Второй вариант связан с синтезом АКТГ с низкой активностью, характеризуется неярко выраженной клинической картиной, больные долго наблюдаются с диагнозом СК [2, 11, 12].

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 [13].

Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а избыточная выработка кортизола обуславливает генез основных проявлений заболевания: диспластическое ожирение, гиперпигментация кожи, отеки, миопатия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, гипокалиемия, системный остеопороз, нарушения сна, прогрессирующее течение заболевания [1, 12, 14]. Усиление глюкокортикоидами дофаминергической активности может объяснить развитие психоза при гиперкортицизме и, следовательно, объяснить разрешение психиатрических симптомов, когда уровни

кортизола в крови нормализуются [15]. При медленном развитии опухоли постепенно формируется СК. При низкодифференцированных опухолях выявляются признаки злокачественных опухолей: анорексия, лихорадка. У пациентов может не наблюдаться характерного ожирения, а наоборот, развиваются кахексия, анемия. Карциноидный синдром при нейроэндокринных опухолях легкого встречается в различных проявлениях с частотой 2–5 %. При злокачественном течении наиболее частыми зонами метастазирования являются медиастинальные лимфатические узлы, печень, кости, а иногда и мягкие ткани [12].

По методикам опросников CushingQoL и SF-36 было выявлено, что у пациентов данного профиля существенно снижается уровень качества жизни. Линейный регрессионный анализ показал, что женский пол и гиперкортицизм являются основными предикторами ухудшения качества жизни у пациентов с СК [16]. Гиперкортицизм также ассоциирован с пятикратным превышением летальности в 80 % случаев преимущественно за счет АГ [6, 16, 17]. По данным ретроспективного обзора, выполненного в Национальном институте здоровья США с 1983 по 1997 годы, среди клинических проявлений у 58 пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом АГ была выявлена у 78 % пациентов, АГ тяжелой степени — у 45 %, гипокалиемия — у 57 % [12, 17, 18]. Необходимо отметить важность определения уровня калия при скрининговом биохимическом исследовании крови у больных АГ. Имеется ассоциация АГ и гипокалиемии с СК, вызванной эктопической секрецией АКТГ. Гипокалиемия чаще выявляется у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом по сравнению с другими причинами СК [18]. Выявлена связь между суточной экскрецией кортизола с мочой и наличием гипокалиемии, при этом не найдено связи между уровнем АКТГ и гипокалиемией. Кортизол, обладая минералокортикоидным эффектом, при высоком уровне может быть основной причиной гипокалиемического алкалоза [18].

Лабораторная диагностика СК в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России требует подтверждения гиперкортицизма и дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимыми и АКТГ-независимыми причинами, а также между гипофизарными и эктопическими источниками АКТГ при АКТГ-зависимом ЭГ [1, 19].

Рекомендованные скрининговые тесты первого этапа — это определение кортизола в слюне и проведение малой дексаметазоновой пробы, а при discordантном результате — исследование свободного кортизола в суточной моче и определение кортизола в крови вечером. После выявления синдро-

ма гиперкортицизма определяют уровень АКТГ, что дает возможность дифференцировать АКТГ-зависимый (нормальный или высокий уровень) и АКТГ-независимый ЭГ (низкие уровни) [1, 20]. Для исключения центрального генеза эндогенного гиперкортицизма следует проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза (аденома менее 6 мм), большую дексаметазоновую пробу, исследование крови из нижних каменистых синусов. В ряде случаев большая дексаметазоновая проба может быть положительной, например, при раке легкого в 50 % случаев и приблизительно в 85 % случаев при бронхиальных карциноидах [21]. Положительная реакция на дексаметазон при АКТГ-эктопическом синдроме отмечена в тех случаях, когда эктопированная опухоль секретирует КРГ [21]. Сложность постановки диагноза синдрома эктопической продукции АКТГ заключается еще и в том, что при некоторых опухолях наблюдается периодическая секреция кортикотропина и кортикостероидов. «Золотым стандартом» в определении формы АКТГ-зависимого варианта гиперкортицизма является селективный забор крови из нижних каменистых синусов [1, 22].

Диагностика источника эктопической продукции АКТГ является ключевой проблемой в ведении пациентов данного профиля. Топическая диагностика АКТГ-эктопического синдрома должна проводиться методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/МРТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства. Применимы и другие методы исследования, такие как позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия [23].

Трудность диагностики АКТГ-эктопического синдрома у пожилых пациентов возникает уже на этапе выявления ЭГ, о котором не всегда задумывается врач. Проявления гиперкортицизма разнообразны и неспецифичны, поэтому пациент может лечиться от заболевания, имеющего похожие симптомы, например, АГ, сахарный диабет (СД) или психические расстройства [24]. Значимо и то, что, в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, для исключения ЭГ рекомендовано обследование в когортах пациентов молодого возраста (до 65 лет) с необычными для него проявлениями заболевания, а также у пациентов с ярко выраженными проявлениями гиперкортицизма и при случайно выявленном новообразовании надпочечника [1, 3].

Нередко, несмотря на длительное наблюдение, неоднократные клинические и визуализационные оценки у 8–32 % пациентов, источник эктопического синдрома АКТГ не удается обнаружить [23, 25].

Описание клинического случая

Пациентка Л., 77 лет, поступила в стационар в эндокринное отделение с диагнозом СД 2-го типа, декомпенсация. Узловой нетоксический зоб, состояние после правосторонней гемиструмэктомии (8 лет назад). На момент поступления жалобы на общую слабость, головокружение, шаткость походки, сухость во рту.

Из анамнеза: считает себя больной в течение трех лет. Три года назад был впервые выявлен СД и АГ. Получала лечение гипогликемическими и антигипертензивными препаратами. Несмотря на проводимую терапию, целевых значений артериального давления (АД) достичь не удавалось. Отмечались выраженные колебания уровня АД (от 140/90 до 200/110 мм рт. ст.), сохранялась слабость. Со слов родственников, пациентка стала раздражительной, иногда проявляла агрессивность при общении, неоднократно проходила обследование и лечение в стационарах города. Значительное ухудшение отмечено за последний год: прогрессирование слабости, практически не может самостоятельно ходить. Терапия на момент поступления была представлена только двумя препаратами — гликлазид 60 мг утром, атенолол 50 мг и хлорталидон 12,5 мг утром, так как у пациентки резко снизилась приверженность к лечению. В течение заболевания антигипертензивная и сахароснижающая терапия неоднократно менялась, но целевые значения АД и гликемии не были достигнуты. Из анамнеза: наследственность не отягощена; вредные привычки, контакт с токсическими веществами, ионизирующим излучением отрицает.

При первичном осмотре и обследовании состояние больной средней тяжести, сознание сохранено, контакт ограничен из-за слабости больной, нормостенического телосложения, кожные покровы имеют избыточную пигментацию (фото 1),

Фото 1



щитовидная железа плотная и умеренно увеличенная. Со стороны сердечно-сосудистой системы: АД 160/100 мм рт. ст.; пульс ритмичный с частотой 80 в минуту, в остальном без особенностей. Состояние дыхательной, пищеварительной и выделительной систем при обследовании без особенностей.

В клинических анализах определялись следующие отклонения: гипергликемия (11,17 ммоль/л), гипопроотеинемия (59 г/л), гипокалиемия (2,2 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы: эхокардиографические признаки многоузлового зоба (узлы левой доли). Состояние после правосторонней гемиструмаэтомии. Тиреотропный гормон — 0,05 мкЛ/мл (при норме 0,35–5,5 мкЛ/мл). Остальные скрининговые исследования без значимых изменений.

С учетом жалоб на слабость, избыточную пигментацию кожи, гипокалиемию, СД и АГ принято решение определить уровень кортизола в слюне (в 20 часов) и утром в сыворотке крови после приема 1 мг дексаметазона (в 23:00), которые составили 12,44 и 898,6 нмоль/л соответственно. Далее исследование уровня АКТГ в утренние часы выявило его высокий уровень, который составил 325,0 пг/мл.

На основании полученных результатов назначена и проведена МРТ гипофиза с контрастным усилением в объеме 15 мл. На МРТ: картина диффузной неоднородности структуры аденогипофиза. Гипофиз имеет размеры: сагиттальный — 1,1 см; вертикальный — в правых отделах — 0,4 см, в левых — 0,25 см; фронтальный — 1,5 см.

В связи с категорическим отказом пациентки от перевода в специализированный стационар исследование уровня АКТГ в кавернозных и нижних каменистых синусах не проводилось.

В дальнейшем проведена МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. На МСКТ органов живота: КТ-картина диффузных изменений печени по типу стеатоза, гиподенсивного образования левой доли печени (киста?), конкремент желчного пузыря, миелолипомы правой почки. Компрессионный перелом тела Th12 позвонка 1-й степени компрессии. На МСКТ органов грудной клетки: патологическое образование S10 нижней доли левого легкого, учитывая клинические проявления, нельзя исключить карциноид. Участки уплотнения легочной ткани в верхних долях парамедиастинально, наиболее вероятно, участки пневмофиброза. Метатуберкулезные изменения левого легкого. Компрессионный перелом тела позвонка Th8 неизвестной давности.

Во время нахождения в отделении назначена инсулинотерапия (инсулин детемир 6 Ед п/к в 20:00), получала антигипертензивную терапию, препараты калия в максимальных дозировках, ингибитор

стероидогенеза кетоконазол 200 мг 4 раза в день, эутирокс в дозе 50 мкг в сутки.

За период госпитального лечения побочных эффектов на фоне получаемой терапии не отмечено, а данные лабораторных и клинических показателей свидетельствовали о ее эффективности: гликемия 4,7 ммоль/л, калий сыворотки крови 3,6 ммоль/л, тиреотропный гормон — 0,5 мкЛ/мл, уровень АД 140/80 мм рт. ст.

В удовлетворительном состоянии больная переведена для дальнейшего лечения в отделение торакальной хирургии с диагнозом: АКТГ-эктопированный синдром с гиперкортицизмом, тяжелое течение. Образование нижней доли левого легкого (впервые выявленное). Вторичная АГ. Водно-электролитные нарушения (гипокалиемия). Стероидный СД. Системный стероидный остеопороз. Компрессионный перелом тела Th8 и Th12 позвонков 1-й степени компрессии (неизвестной давности). Сопутствующий диагноз: рецидив узлового зоба. Состояние после правосторонней гемиструмаэтомии по поводу диффузно-узлового зоба. Киста левой доли щитовидной железы. Хронический калькулезный холецистит. Киста левой доли печени. Миолипома правой почки.

Рекомендации по терапии: высокобелковая диета. Инсулинотерапия: инсулин детемир 6 Ед п/к в 20:00 (вечером перед операцией инсулин не вводить). Кетоконазол по 200 мг 4 раза в день (после операции отменить). В раннем послеоперационном периоде (первая неделя) следует проводить неоднократное исследование кортизола утром и заместительную гормонотерапию гидрокортизоном по 100 мг в/в 4 раза в день каждые 6 часов под контролем частоты сердечных сокращений и АД. Через 4–5 дней перевести больную на пероральный прием гидрокортизона: 20 мг утром, 10 мг днем и 10 мг вечером. Аспаркам по 2 таблетки 3–4 раза в день. Спиринолактон по 100 мг 3 раза в день (300 мг в сутки). Контроль уровня калия в сыворотке крови, при нормализации показателей калия — снижение дозы спинолактона до 50 мг в сутки. Для лечения ГБ: эналаприл 2,5 мг два раза в день.

На пятый день пребывания в отделении торакальной хирургии больной была выполнена операция — миниторакотомия с видеоподдержкой, удаление S10–S9. Послеоперационное течение без осложнений, легкое слева хорошо расправилось, раны заживали первичным натяжением.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследования, в пределах доставленного на исследование материала, морфологическая картина высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли легкого (типичный карциноид:

CD56 (Cell Margue, клон 123C3), индекс маркера пролиферации Ki67 равен 3,5%, pT1pN0, cM0).

Выполнена контрольная компьютерная томография грудной клетки: состояние после операции удаления S10–S9, в зоне операции цепочка металлических швов, уплотнение в зоне металлических швов. Описываемое ранее образование не определяется. Просветы трахеи и крупных бронхов не изменены.

Результаты клинических анализов в пределах нормы, уровень калия — 4,48 ммоль/л.

Пациентка выписана на 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Рекомендован контрольный осмотр торакального хирурга через 2 месяца, а также наблюдение и лечение у эндокринолога. На фоне проводимой терапии у пациентки первым нормализовался уровень калия в сыворотке крови (менее недели после операции). Время коррекции надпочечниковой недостаточности заняло около двух месяцев. В дальнейшем была отменена заместительная гормональная терапия, а уровень кортизола свидетельствовал о стойкой ремиссии. В течение этого периода и в дальнейшем пациентка получала антигипертензивную терапию в минимальных терапевтических дозировках ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. В этот период нормализовался уровень тиреотропного гормона, продолжено лечение остеопороза.

На сегодняшний день (четыре года после операции), пациентка (81 год) чувствует себя удовлетворительно, сохраняет хорошую физическую активность (фото 2). Из постоянной терапии получает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и спиронолактон. Имеет нормогликемию при соблюдении диетотерапии.

Фото 2



Обсуждение

Диагностика АКТГ-эктопического синдрома и выявление причин, лежащих в его основе, часто сопряжены с трудностями. На сегодняшний день научно обоснованные руководящие принципы в отношении критериев отбора ориентированы на молодой возраст и наличие у пациентов множественных признаков и симптомов, совместимых с синдромом ЭГ. Представленный клинический случай показывает, что данная патология может быть выявлена и у лиц старческого возраста. В свою очередь АГ, выявляемая у лиц данной возрастной группы, редко рассматривается как вторичная, что является дополнительным препятствием для расширения диагностического алгоритма даже при плохо контролируемом АД при подборе антигипертензивной терапии.

Известно, что среди пациентов из групп высокого риска, таких как пациенты с плохо контролируемым СД, АГ и ранним остеопорозом (особенно с переломами), была выявлена значительная распространенность субклинического (в основном АКТГ-независимого) синдрома ЭГ [1, 2, 15]. Среди этих групп населения клинические проявления ЭГ варьируют, и характерные клинические признаки (пурпурные стрии, проксимальная миопатия и прочее) могут быть не выражены, как в описанном случае, где анамнез пациентки был отягощен лишь распространенными состояниями, такими как АГ и СД. При обследовании выявленный остеопороз с переломами тел позвонков еще раз подтвердил вероятность ЭГ. В таких случаях биохимические скрининговые тесты представляют собой наиболее ценный инструмент для диагностики заболевания. В частности, уже стандартное биохимическое исследование обнаружило стойкую гипокалиемию, которая является отрицательным прогностическим фактором для выживаемости при АКТГ-эктопированном синдроме по данным многоцентрового исследования, выполненного Европейским обществом эндокринологов [4]. Следует отметить, что развивающаяся гипокалигемия у данной группы больных требует более длительной коррекции, чем гипокалиемия [27]. Однако, учитывая постоянный прием хлорталидона, который может приводить к потере белка и электролитов, особенно в сочетании с такой симптоматикой, как раздражительность и агрессивность у данной пациентки, можно «отклониться» в сторону диагностического алгоритма лекарственной нефропатии.

МРТ-обследование позволило выявить образование в нижней доле левого легкого, что было важной находкой, позволившей поставить диагноз, при котором первой линией в стратегии лечения была операция по удалению опухоли.

Выводы

АКТГ-эктопический синдром сложно диагностировать. Тем не менее при повышении осведомленности о группах пациентов высокого риска и систематическом подходе к обследованию пациентов с АГ заболевание можно своевременно выявить. Данный клинический случай свидетельствует о том, что взаимодействие врачей различных специальностей (кардиологов, эндокринологов, врачей лучевой диагностики, хирургов) способствует более эффективному установлению правильного диагноза у пациентов с редкими заболеваниями.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Болезнь Иценко-Кушинга. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Под рук. акад. РАН, проф. Г. А. Мельниченко, акад. РАН, проф. И. И. Дедова. М., 2016. 41 с. [Isenko-Cushing's disease. Federal clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists. Under the direction of acad. RAS, prof. GA Melnichenko, acad. RAS, prof. II Dedova. M., 2016. 41 p. In Russian].
2. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi ShV, Morani AC, Korivi BR et al. Cushing syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2017;209(1):19–32. doi:10.2214/AJR.16.17290
3. Deldycke A, Haenebalcke Ch, Taes Y. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2018;73(4):298–304. doi:10.1080/17843286.2017.1373927
4. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: A Multicenter Study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):453–461. doi:10.1530/EJE-16-0809
5. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281–293. doi:10.2147/CLEP.S44336
6. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2013;367(9522):1605–1617. doi:10.1016/S01406736(06)68699–6
7. Кузнецов Н. С., Латкина Н. В., Добрева Е. А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение. *Эндокринная хирургия*. 2012;1:24–36. [Kuznetsov NS, Latkina NV, Dobreva EA. ACTH-ectopic syndrome: clinical picture, diagnosis, treatment. *Endocrinnnaya Khirurgia* = *Endocrine Surgery*. 2012;1:24–36. In Russian].
8. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2010;5:56. doi:10.1186/1746-1596-5-56
9. Лукьянчиков В. С. АПУД-теория в клиническом аспекте. *Русский медицинский журнал*. 2005;26:1808–1812. [Lukyanichikov V.S. APUD-theory in the clinical aspect. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2005;26:1808–1812. In Russian]
10. Емельянова Г. С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях. *Русский медицинский журнал*. 2012;2:34–38. [Emelyanova GS. On the question of neuroendocrine tumors. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2012;2:34–38. In Russian].
11. Reisch N, Reincke M. Endocrine paraneoplastic syndromes. *Internist (Berl)*. 2018;59(2):125–133. doi:10.1007/s00108-017-0377-y
12. Марова Е. И., Кокшагина Н. В., Рожинская Л. Я. АКТГ-продуцирующие нейроэндокринные опухоли грудной клетки. *Проблемы эндокринологии*. 2010;5:8–14. [Marova EI, Kokshagina NV, Rozhinskaya LYa. ACTH-producing neuroendocrine tumors of the chest. *Problemy Endokrinologii* = *Endocrinology Problems*. 2010;5:8–14. In Russian].
13. Bhansali A, Walia R, Rana SS, Dutta P, Radotra BD, Khandelwal N et al. Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care centre. *Indian J Med Res*. 2009;129(1):33–41.
14. Matheny LN, Sarkar S, Shi H, Hu JR, Harmsen H, Abel TW et al. A case of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion from esthesioneuroblastoma with long term follow-up after resection. *Case Rep Endocrinol*. 2018;2018:6389374. doi:10.1155/2018/6389374
15. Baba M, Ray D. Severe psychosis due to Cushing's syndrome in a patient with a carcinoid tumour in the lung: a case report and review of the current management. *World J Surg Oncol*. 2015;13:165. doi:10.1186/s12957-015-0571-0
16. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):623–630. doi:10.1530/EJE-07-0762
17. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33–M38. doi:10.1530/EJE-15-0464. Epub 2015 Jul 8.
18. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;970:134–144. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04419.x
19. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins PJ, Chew ShL 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;88(11):5299–5306. doi:10.1210/jc.2003-030510
20. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *Am J Roentgenol*. 2010;194(6):1450–1460. doi:10.2214/ajr.10.454
21. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации. *Практическая онкология*. 2005;6(4):220–225. [Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Carcinoid tumors of thoracic localization. *Prakticheskaya Onkologiya* = *Practical Oncology*. 2005;6(4):220–225. In Russian].
22. Полоцкий Б. Е., Тер-Ованесов М. Д. Рак легкого — некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *Российский медицинский журнал*. 2005;26:1521–1529. [Polotskiy BE, Ter-Ovanesov MD. Lung cancer — some aspects of clinical presentation, diagnosis and treatment. *Rossiiskiy Meditsinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal*. 2005;26:1521–1529. In Russian].
23. Крылов В. В., Добрева Е. А., Харнас С. С., Кузнецов Н. С., Марова Е. И., Левкин В. В. Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома. *Хирургия*. 2019;8:74–78. doi:10.17116/hirurgia201908174 [Krylov VV, Dobreva EA, Kharnas SS, Kuznetsov NS, Marova EI, Levkin VV. Surgical treatment of ACTH-ectopic syndrome. *Khirurgia* = *Surgery*. 2019;8:74–78. doi:10.17116/hirurgia201908174. In Russian].
24. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):199–208. doi:10.3122/jabfm.2012.02.110227
25. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frayese V, Newell PJ, Reznick RH et al. The ectopic adrenocorticotrophic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371–377. doi:10.1210/jc.2005-1542

26. Sharma ST; AACE Adrenal Scientific Committee. Individualized approach to the Evaluation of Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2017;23(6):726–737. doi:10.4158/EP161721.RA

27. Лукьянчиков В.С. Гипокалиемия. *Русский медицинский журнал.* 2019;1(1):28–32. [Lukyanchikov VS. Hypokalemia. *[Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal.* 2019;1(1):28–32. In Russian].

Информация об авторах

Лукьянова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО СПбГУ, ORCID: 0000–0001–5124–1953, e-mail: irina.loukianova@yahoo.com;

Булач Тамара Петровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6517–9385;

Семенова Ольга Ивановна — заведующая эндокринным отделением СПб ГБУЗ № 17 «Городская Александровская больница», ORCID: 0000–0001–7295–9382.

Author information

Irina Y. Lukianova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Emergency Medicine Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Saint-Petersburg State University, ORCID: 0000–0001–5124–1953, e-mail: irina.loukianova@yahoo.com;

Tamara P. Bulach, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Emergency Medicine Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000–0002–6517–9385;

Olga I. Semenova, MD, Head, Department of Endocrinology, Aleksandrovskii City Hospital # 17, ORCID: 0000–0001–7295–9382.