

## Синдром Кушинга у ребенка первого года жизни

© М.А. Карева<sup>1\*</sup>, Н.В. Маказан<sup>1</sup>, Е.М. Орлова<sup>1,2</sup>, И.В. Поддубный<sup>3</sup>, В.А. Петеркова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Эндогенный гиперкортицизм у детей первого года жизни встречается крайне редко. Среди причин синдрома Кушинга в раннем детстве — объемные образования надпочечников и двусторонняя гиперплазия надпочечников. АКТГ-независимый гиперкортицизм за счет двусторонней узелковой гиперплазии надпочечников у детей первых месяцев жизни чаще всего обусловлен синдромом МакКьюна—Олбрайта—Брайцева. Этот синдром — редкое заболевание, в основе которого лежит гиперфункция стимулирующей альфа-субъединицы G-белка вследствие соматических мутаций в гене *GNAS*. Синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева — мультикомпонентное заболевание, клиническими проявлениями которого являются пятна цвета «кофе с молоком», фиброзная дисплазия и различные варианты эндокринной гиперфункции, среди которых одним из редко встречающихся является гиперкортицизм. Клиническая картина синдрома Кушинга, манифестировавшего в раннем детстве, имеет свои особенности, которые могут отсрочить время постановки правильного диагноза: первыми проявлениями могут быть низкий вес и рост при рождении, задержка физического развития при отсутствии характерного для синдрома Кушинга перераспределения подкожно-жировой клетчатки, задержка психомоторного развития и осложнения, обусловленные иммунодефицитом и артериальной гипертензией. Описан случай АКТГ-независимого гиперкортицизма у ребенка первого года жизни.

**Ключевые слова:** синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева, синдром Кушинга, пятна цвета «кофе с молоком», двусторонняя гиперплазия надпочечников

### Cushing's syndrome in an infant

© Maria A. Kareva<sup>1\*</sup>, Nadezhda V. Makazan<sup>1</sup>, Elizaveta M. Orlova<sup>1,2</sup>, Ivan V. Poddubnyi<sup>3</sup>, Valentina A. Peterkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Endogenous hypercorticism in infants occurs extremely rare. The causes of Cushing's syndrome in early childhood include space-occupying lesions and bilateral hyperplasia of the adrenal glands. ACTH-independent hypercorticism due to bilateral nodular hyperplasia of the adrenal glands in children in the first months of life is most often associated with McCune-Albright-Braitsev syndrome. This syndrome is a rare disease caused by hyperfunction of the stimulatory G-protein alpha-subunit due to somatic mutations in the *GNAS* gene. The McCune-Albright-Braitsev syndrome is a multicomponent disease, the clinical manifestations of which include café-au-lait spots, fibrous dysplasia, and different types of endocrine hyperfunction, among which hypercorticism is one of the rare cases. The clinical picture of Cushing's syndrome manifested in early childhood is characterized by some peculiarities that can delay the correct diagnosis: the first manifestations include low weight and height at birth, physical retardation in the absence of a redistribution of subcutaneous fat typical of Cushing's syndrome, psychomotor retardation, and complications caused by immunodeficiency and hypertension. We present a case of ACTH-independent hypercorticism in an infant.

**Keywords:** McCune—Albright—Braitsev syndrome, Cushing's syndrome, café-au-lait spots, bilateral adrenal hyperplasia.

Эндогенный гиперкортицизм, обусловленный нарушением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гиперфункцией коры надпочечников или эктопической секрецией АКТГ, в детском возрасте встречается редко. Аденомы надпочечников занимают первое место среди причин синдрома Кушинга у детей с пиком манифестации в возрасте от 1 года до 4 лет [1, 2]. Манифестация синдрома Кушинга на первом году жизни встречается крайне редко. Хотя описаны единичные случаи врожденного гиперкортицизма вследствие АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, односторонней гиперплазии или аденомы коры надпочечника и эктопической секреции АКТГ феохромоцитомой, причиной АКТГ-независимого гиперкортицизма у детей первого года жизни обычно является двусторонняя гиперплазия надпочечников на фоне синдрома МакКьюна—Олбрайта—Брайцева (СМОБ) [1, 3—9].

СМОБ — редкое заболевание, связанное с гиперфункцией стимулирующей альфа-субъединицы G-белка (Gas), вследствие соматических мутаций в гене *GNAS*, возникающих в периоде раннего эмбриогенеза [10, 11]. Клинические проявления заболевания включают в себя фиброзную дисплазию (ФД), эндокринную гиперфункцию различных желез (гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие, тиреотоксикоз, гиперсекреция СТГ, гипофосфатемический рахит на фоне повышения уровня FGF-23, гиперкортизолизм), пятна цвета «кофе с молоком» и возможную патологию неэндокринных органов (тахикардия, патология гепатобилиарного тракта и др.) [12—14]. Синдром Кушинга — одно из редких проявлений СМОБ, встречающееся в среднем в 7% случаев [6]. Синдром Кушинга может быть первым проявлением заболевания, так как АКТГ-гиперсекреция имеет врожденный характер,

и симптомы гиперкортицизма проявляются уже при рождении ребенка [6, 14].

### Описание случая

В Институт детской эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ был направлен мальчик 4 месяцев с подозрением на АКТГ-секретирующую аденому коры надпочечников.

Ребенок рожден в неродственном браке от 2-й беременности 2-х родов в срок. При рождении показатели роста и веса соответствовали норме (рост 50 см, вес 3860 г). В возрасте одного месяца отметили появление пятен цвета «кофе с молоком», которых не было при рождении. На втором месяце жизни мальчик перенес правостороннюю верхнедолевую пневмонию. По данным медицинской документации, на тот момент отмечались повышенный уровень 17-ОН-прогестерона (34,4 нмоль/л) при уровне кортизола 550 нмоль/л и ЭХО-признаки двусторонней гиперплазии надпочечников. Однако ребенок был выписан после улучшения состояния без дополнительного обследования. Через две недели после выписки — повторная госпитализация в связи с фебрильной лихорадкой, явлениями энтероколита (многократный стул со слизью) и признаками инфекции мочевыводящих путей (микрогематурия, лейкоцитурия). Проведено несколько курсов антибиотикотерапии (цефепим, амикацин, ванкомицин, меропенем, ампициллин), на фоне которой сохранялась субфебрильная лихорадка и воспалительные изменения показателей крови (нейтрофильный лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка ++++, повышение прокальцитонина до 10 нг/мл при норме до 2 нг/мл). Во время нахождения в стационаре в течение 2,5 мес у ребенка неоднократно отмечались эпизоды тахикардии до 190 уд/мин, тахипное до 60/мин на фоне признаков дыхательной недостаточности (цианоз носогубного треугольника).

При МСКТ выявлены признаки диффузного увеличения надпочечников, а также очаги разрежения костной ткани таза и позвонков. При МРТ визуализировались признаки объемного образования левого надпочечника и гиперплазии правого надпочечника. Данные МРТ в сочетании с патологией костной ткани позволяли заподозрить аденокарциному надпочечника. Была выполнена лапароскопически пункция левого надпочечника, в результате которой, по данным гистологического исследования, диагностирована светлоклеточная аденома коры надпочечника. При лабораторном исследовании установлен АКТГ-независимый гиперкортицизм (табл. 1). С диагнозом АКТГ-независимый гиперкортицизм на фоне аденомы надпочечника был направлен в ЭНЦ.

При осмотре в ЭНЦ в возрасте 4 месяцев обращала на себя внимание выраженная задержка физи-

ческого развития (рост 54,5 см, SDS роста: -4,666, вес 4,44 кг, SDS веса -3,624), матронизм, пятна цвета «кофе с молоком», быстрая утомляемость при кормлении, признаки дыхательной недостаточности (тахипное, бледность носогубного треугольника), отставание в психомоторном развитии (головку не держал, не переворачивался). У пациента сохранялись изменения клинических и биохимических показателей крови: нейтрофильный лейкоцитоз с повышением СОЭ до 38 мм/ч (в отсутствие данных за наличие очага воспаления и при нормальных показателях прокальцитонина и С-рб), тромбоцитоз ( $1086 \cdot 10^9$  кл/л при норме до 339), железодефицитная анемия 1-й степени, повышение АЛТ и АСТ (177 и 136 ммоль/л при норме до 56 и 36 ммоль/л соответственно), ЩФ 844 Ед/л при норме до 518 Ед/л. Отмечалась тахикардия до 140 уд/мин в отсутствие ЭКГ-данных за гипертрофию левого желудочка. При повторном анализе гистологических препаратов (по результатам выполненной по месту жительства биопсии левого надпочечника) данных за объемные образования надпочечника не получено: в двух препаратах обнаружено три небольших фрагмента ткани надпочечника с морфологическими признаками узловой гиперплазии коркового слоя.

Пятна цвета «кофе с молоком» в сочетании с двусторонней гиперплазией надпочечников и МСКТ-признаками фиброзной дисплазии позволили установить диагноз: синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева. От пробной терапии ингибиторами стероидогенеза решено было воздержаться в виду повышенного уровня трансаминаз и отсутствия уверенности в эффективности терапии. Учитывая двусторонний характер поражения надпочечников и большой риск рецидива в случае односторонней адреналэктомии, было выполнено двустороннее удаление надпочечников. Назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. После оперативного лечения отмечалось улучшение состояния в виде нормализации клинических и биохимических показателей и ускорения темпов физического и психомоторного развития (рис. 1—4 см. на цв. вклейке). При осмотре в возрасте 1 года рост 63,7 см, SDS роста -3,62, вес 6,8 кг, SDS ИМТ -2,14. Ребенок начал ходить, произносить отдельные слова. При скрининге возможных компонентов заболевания, кроме признаков ФД (очаги разрежения костной ткани верхней трети бедренных костей), других проявлений СМОБ выявлено не было.

### Обсуждение

Дифференциальная диагностика синдрома Кушинга в детском возрасте включает в себя решение нескольких вопросов: подтверждение эндогенного характера гиперкортицизма, определение уровня нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования мальчика с синдромом Кушинга

Обследование в 2 мес		
Гормональный профиль		
Показатель	Результат	Референсные значения
АКТГ, пг/мл	Менее 5	7–80
Тестостерон, нмоль/л	3,81	0,2–0,6
ДГЭА-С, мкмоль/л	44,4	0,1–5,0
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	34,6	0,09–2,7
ТТГ, мЕд/л	0,51	0,64–5,76
T4 <sub>св.</sub> , пмоль/л	18,9	11,5–20,4
а/т к ТПО	0	
Суточный ритм секреции кортизола		
	Утро	Вечер
Кортизол, нмоль/л	752,7	878,6
Большая проба с дексаметазоном		
	0	На фоне приема дексаметазона 8 мг
Кортизол	752,7	1063
Обследование в 4 мес		
Гормональный профиль		
Показатель	Результат	Референсные значения
АКТГ, пг/мл	1,9	7–66
Тестостерон, нмоль/л	2,1	0,2–0,6
Кортизол, нмоль/л	1240	77–630
СТГ, нг/мл	3,2	0–5
ИФР1, нг/мл	70	8–290
ТТГ, мЕд/л	1,2	0,64–5,76
T4 <sub>св.</sub> , пмоль/л	13,2	11,5–20,4
а/т к ТПО	0	

ковой оси и в случае АКТГ-независимого гиперкортицизма исследование надпочечников для оценки характера поражения — аденома или двусторонняя гиперплазия. Объемное образование надпочечника у ребенка может быть доброкачественным или злокачественным, либо отражать не аденому, а эктопическую АКТГ-секрецию феохромоцитомой [1, 5]. Синдром Кушинга на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников в раннем детском возрасте чаще всего обусловлен СМОБ. [3, 4, 6, 9, 15–17] Помимо СМОБ, к двусторонней гиперплазии надпочечников может приводить активация регуляторной  $\alpha$ -субъединицы протеинкиназы вследствие гетерозиготной мутации гена *PRKARIA* (OMIM 610489); при этом часто отмечается сочетание с другими проявлениями Карни-комплекса [18, 19]. Очень редко являются другие случаи двусторонней гиперплазии надпочечников у детей первых месяцев жизни: синдром Беквита—Видемана, циклический синдром Кушинга на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников неясного генеза (были исключены патологии *GNAS* и *PRKARIA*) [20, 21]. В нашем случае изначально было заподозрено злокачественное новообразование надпочечника в силу того, что гиперплазия была развита больше с одной стороны и МСКТ-признаки патологии костной ткани были расценены как метастазы. Первоначальное пато-

морфологическое заключение соответствовало диагнозу аденома надпочечника. Однако данные МСКТ и повторное контрольное исследование патоморфолога исключили этот диагноз. Имелись также пятна, характерные для СМОБ, что облегчало постановку диагноза. Очаги разряжения костной ткани типичны для СМОБ, являясь проявлением фиброзной дисплазии. Однако СМОБ следовало бы заподозрить, даже если бы пятна при первичном обследовании обнаружены не были; они могут появляться не сразу или вообще отсутствовать, тогда как другие компоненты синдрома могут проявляться в любом возрасте в течение, как правило, первой декады жизни [14]. Анализ опубликованных случаев синдрома Кушинга у детей в периоде раннего детства не выявил ни одного эпизода, связанного с доказанной пигментной нодулярной гиперплазией надпочечников; другие причины казуистически редки. Поэтому при наличии синдрома Кушинга на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников у ребенка первых лет жизни следует в первую очередь заподозрить СМОБ.

Важной особенностью синдрома Кушинга при СМОБ является возможность спонтанного регресса, что требует выбора тактики лечения между адреналэктомией и назначением ингибиторов стероидогенеза [6]. Вначале считалось, что односторонняя

адреналэктомия у детей с СМОБ не имеет смысла, так как всегда поражаются оба надпочечника. Однако описаны случаи регресса гиперкортицизма после удаления большего по размеру надпочечника [17]. Решение о тактике лечения принимается в каждом случае индивидуально, исходя из тяжести течения и наличия или отсутствия осложнений гиперкортицизма.

Гиперплазия надпочечников при СМОБ имеет врожденный характер, и время манифестации колеблется от внутриутробного периода до первых месяцев жизни. Ретроспективный анализ большой группы пациентов ( $n=30$ ) с синдромом Кушинга у пациентов с СМОБ, проведенный R. Brown и соавт. в 2010 г., позволил оценить спектр клинических признаков гиперкортицизма при этом синдроме. Медиана возраста постановки диагноза составляла 3 мес, наиболее часто встречающимися признаками являлись матронизм, снижение темпов физического развития и низкий вес при рождении (66,7, 60 и 50% соответственно), задержка психомоторного развития (44,4%); реже встречаются патология печени (36,7%) и патология сердечно-сосудистой системы (26,7%) [6]. Тяжесть течения синдрома Кушинга при СМОБ колеблется от гиперкортизолемии без ярких клинических проявлений до врожденного гиперкортизолизма с осложнениями в виде иммунодефицита и сердечной недостаточности [6, 8, 22, 23]. При внутриутробной манифестации тяжесть, как правило, максимальна: ребенок рождается со сниженными показателями роста и веса, подвержен частым пневмониям, быстро развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В других случаях могут наблюдаться сниженные темпы роста в отсутствие иммунодефицитных состояний, когда заподозрить диагноз можно лишь на основании характерного распределения подкожно-жировой клетчатки [23]. В нашем случае первые проявления можно было заметить со второго месяца жизни: снижение темпов роста и веса, матронизм, инфекционные болезни, тяжело поддающиеся лечению и свидетельствующие о возможном иммунодефиците.

Возможность спонтанной регрессии гиперкортизолизма обусловлена тем, что источником гиперпродукции АКТГ является фетальная кора надпочечников, инволюция которой может сопровождаться исчезновением синдрома Кушинга [6]. Это позволяет ждать регресса, назначая ингибиторы стероидогенеза на период гиперкортизолизма. Однако такое лечение подходит не всем. Во-первых, оно может быть неэффективным и все равно требовать проведения адреналэктомии, поскольку ожидание эффекта медикаментозного лечения чревато развитием осложнений. Во-вторых, синдром Кушинга часто сопровождается осложнениями со стороны гепатобилиарной системы, что является про-

тивопоказанием для использования кетоконазола. В этом случае может быть применен другой ингибитор синтеза кортикостероидов — метирапон, на фоне приема которого можно подготовить пациентов в тяжелом состоянии к хирургическому лечению [8]. В нашем случае от такого лечения решено было отказаться, учитывая сложности приобретения метирапона на территории РФ и отсутствие необходимости отсрочки операции. Описаны случаи регресса после односторонней адреналэктомии, однако не было никакой возможности прогнозировать успешность этой тактики у нашего пациента. Течение синдрома Кушинга в данном случае было тяжелым — выраженная задержка физического и психомоторного развития, частые инфекционные заболевания, эпизоды дыхательной недостаточности, повышение печеночных трансаминаз. Учитывая возраст и тяжелое общее состояние, необходимо было провести радикальное лечение в кратчайшие сроки, а односторонняя адреналэктомия могла не привести к ремиссии гиперкортицизма, что было сопряжено с риском для жизни. Эти особенности течения и риск развития жизнеугрожающих осложнений гиперкортицизма привели к решению о двусторонней адреналэктомии. Была выполнена лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия без осложнений с последующим назначением постоянной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. В настоящее время период наблюдения составляет 1,5 года после адреналэктомии, кризов надпочечниковой недостаточности не было. Пациент проходит ежегодное обследование со скринингом возможных компонентов заболевания. На момент обследования в возрасте года у мальчика имелись распространенные пятна цвета «кофе с молоком» и рентгенологические признаки множественной фиброзной дисплазии костей.

### Заключение

Синдром Кушинга на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников, манифестировавший на первом году жизни, чаще всего обусловлен СМОБ. Заподозрить правильный диагноз можно при наличии пятен цвета «кофе с молоком», хотя их отсутствие не исключает диагноз. Осмотр необходимо проводить регулярно, так как пятна могут появляться в любое время после рождения в течение первых лет жизни пациента. Течение синдрома Кушинга у детей первого года имеет свои особенности. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются: задержка физического и психомоторного развития, матронизм в отсутствие ожирения, развитие осложнений в виде иммунодефицита и патологии сердечно-сосудистой системы. Наличие фиброзной дисплазии костей может быть ошибочно принято за метастатическое поражение и привести к неверному диагнозу рака надпочечника.

Радикальным методом лечения синдрома Кушинга является двусторонняя адреналэктомия в силу двустороннего характера гиперплазии. Единичные случаи в мировой практике свидетельствуют о возможном успехе односторонней адреналэктомии большего по размеру надпочечника. Однако в этих случаях сохраняется риск необходимости повторного оперативного лечения. Возможность спонтанного регресса синдрома Кушинга при СМОБ позволяет использовать пробное лечение ингибиторами стероидогенеза. При выборе тактики лечения следует оценивать тяжесть течения синдро-

ма Кушинга и наличие жизнеугрожающих состояний. Наблюдение за пациентами после лечения, помимо оценки компенсации по гипокортицизму, включает в себя регулярный скрининг всех компонентов СМОБ.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Получено письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме от законного представителя пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Miller WL, Townsend JJ, Grumbach MM, Kaplan SL. An infant with Cushing's disease due to an adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(6):1017-1025. doi: 10.1210/jcem-48-6-1017.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838-845. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- Aarskog D, Tveraas E. McCune—Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr.* 1968;73(1):89-96. doi: 10.1016/s0022-3476(68)80043-5.
- Geßler P, Ranke M, Wollmann H et al. Adreno-corticale noduläre Hyperplasie als Ursache eines Cushing-Syndroms in der Neugeborenenperiode. *Klin Padiatr.* 2008;203(06):462-466. doi: 10.1055/s-2007-1025475.
- Kumar M, Kumar V, Talukdar B et al. Cushing Syndrome in an Infant Due to Cortisol Secreting Adrenal Pheochromocytoma: A Rare Association. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(6). doi: 10.1515/jpem.2010.102.
- Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune—Albright Syndrome. *J Clin Endocr Metab.* 2010;95(4):1508-1515. doi: 10.1210/jc.2009-2321.
- Dutta D, Jain R, Maisnam I et al. Isolated Cushing's Syndrome in Early Infancy Due to Left Adrenal Adenoma: An Unusual Aetiology. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(3):164-168. doi: 10.4274/Jcrpe.727.
- Lourenço R, Dias P, Gouveia R et al. Neonatal McCune—Albright syndrome with systemic involvement: a case report. *J Med Case Reports.* 2015;9(1). doi: 10.1186/s13256-015-0689-2.
- Halioui-Louhaichi S, Dridi Y, Azzabi O et al. Recovery of Cushing syndrome revealing McCune—Albright syndrome. *Arch Pediatr.* 2016;23(1):61-65. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.018.
- Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary biphormic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune—Albright syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821ec4ce.
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune—Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1688-1695. doi: 10.1056/NEJM199112123252403.
- Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome Characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with Precocious Puberty in Females. *N Engl J Med.* 1937;216(17):727-746. doi: 10.1056/nejm193704292161701.
- McCune DJ. Osteodystrophia Fibrosa. *Am J Dis Child.* 1937;54(4):806. doi: 10.1001/archpedi.1937.01980040110009.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune—Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-s1-s4.
- Danon M, Robboy SJ, Kim S et al. Cushing syndrome, sexual precocity, and polyostotic fibrous dysplasia (Albright syndrome) in infancy. *J Pediatr.* 1975;87(6):917-921. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80905-x.
- Kirk JMW, Brain CE, Carson DJ et al. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune—Albright syndrome. *J Pediatr.* 1999;134(6):789-792. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70302-1.
- Hamajima T, Maruwaka K, Homma K et al. Unilateral adrenalectomy can be an alternative therapy for infantile onset Cushing's syndrome caused by ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia with McCune—Albright syndrome. *Endocr J.* 2010;57(9):819-824.
- Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary biphormic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune—Albright syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821ec4ce.
- Manipadam MT, Abraham R, Sen S, Simon A. Primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2011;16(4):160-162. doi: 10.4103/0971-9261.86881.
- Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3173-3182. doi: 10.1210/jc.2003-032247.
- Carney JA, Ho J, Kitsuda K et al. Massive neonatal adrenal enlargement due to cytomegaly, persistence of the transient cortex, and hyperplasia of the permanent cortex: findings in Cushing syndrome associated with hemihypertrophy. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1452-1463. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825d538b.
- Rubio JN, Nader S, Brosnan PG. McCune Albright Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Int J Endocrinol Metab.* 2006;4(3):167-175.
- Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. и др. Синдром Кушинга у новорожденного мальчика с синдромом МакКьюна—Олбрайта. // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 9—15. [Makazan NV, Orlova EM, Kareva MA, et al. Cushing's syndrome in early infancy due to McCune—Albright syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(3):9-15. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl20166239-15.

адреналэктомия у детей с СМОБ не имеет смысла, так как всегда поражаются оба надпочечника. Однако описаны случаи регресса гиперкортицизма после удаления большего по размеру надпочечника [17]. Решение о тактике лечения принимается в каждом случае индивидуально, исходя из тяжести течения и наличия или отсутствия осложнений гиперкортицизма.

Гиперплазия надпочечников при СМОБ имеет врожденный характер, и время манифестации колеблется от внутриутробного периода до первых месяцев жизни. Ретроспективный анализ большой группы пациентов ( $n=30$ ) с синдромом Кушинга у пациентов с СМОБ, проведенный R. Brown и соавт. в 2010 г., позволил оценить спектр клинических признаков гиперкортицизма при этом синдроме. Медиана возраста постановки диагноза составляла 3 мес, наиболее часто встречающимися признаками являлись матронизм, снижение темпов физического развития и низкий вес при рождении (66,7, 60 и 50% соответственно), задержка психомоторного развития (44,4%); реже встречаются патология печени (36,7%) и патология сердечно-сосудистой системы (26,7%) [6]. Тяжесть течения синдрома Кушинга при СМОБ колеблется от гиперкортизолемии без ярких клинических проявлений до врожденного гиперкортицизма с осложнениями в виде иммунодефицита и сердечной недостаточности [6, 8, 22, 23]. При внутриутробной манифестации тяжесть, как правило, максимальна: ребенок рождается со сниженными показателями роста и веса, подвержен частым пневмониям, быстро развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В других случаях могут наблюдаться сниженные темпы роста в отсутствие иммунодефицитных состояний, когда заподозрить диагноз можно лишь на основании характерного распределения подкожно-жировой клетчатки [23]. В нашем случае первые проявления можно было заметить со второго месяца жизни: снижение темпов роста и веса, матронизм, инфекционные болезни, тяжело поддающиеся лечению и свидетельствующие о возможном иммунодефиците.

Возможность спонтанной регрессии гиперкортицизма обусловлена тем, что источником гиперпродукции АКТГ является фетальная кора надпочечников, инволюция которой может сопровождаться исчезновением синдрома Кушинга [6]. Это позволяет ждать регресса, назначая ингибиторы стероидогенеза на период гиперкортицизма. Однако такое лечение подходит не всем. Во-первых, оно может быть неэффективным и все равно требовать проведения адреналэктомии, поскольку ожидание эффекта медикаментозного лечения чревато развитием осложнений. Во-вторых, синдром Кушинга часто сопровождается осложнениями со стороны гепатобилиарной системы, что является про-

тивопоказанием для использования кетоконазола. В этом случае может быть применен другой ингибитор синтеза кортикостероидов — метирапон, на фоне приема которого можно подготовить пациентов в тяжелом состоянии к хирургическому лечению [8]. В нашем случае от такого лечения решено было отказаться, учитывая сложности приобретения метирапона на территории РФ и отсутствие необходимости отсрочки операции. Описаны случаи регресса после односторонней адреналэктомии, однако не было никакой возможности прогнозировать успешность этой тактики у нашего пациента. Течение синдрома Кушинга в данном случае было тяжелым — выраженная задержка физического и психомоторного развития, частые инфекционные заболевания, эпизоды дыхательной недостаточности, повышение печеночных трансаминаз. Учитывая возраст и тяжелое общее состояние, необходимо было провести радикальное лечение в кратчайшие сроки, а односторонняя адреналэктомия могла не привести к ремиссии гиперкортицизма, что было сопряжено с риском для жизни. Эти особенности течения и риск развития жизнеугрожающих осложнений гиперкортицизма привели к решению о двусторонней адреналэктомии. Была выполнена лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия без осложнений с последующим назначением постоянной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. В настоящее время период наблюдения составляет 1,5 года после адреналэктомии, кризов надпочечниковой недостаточности не было. Пациент проходит ежегодное обследование со скринингом возможных компонентов заболевания. На момент обследования в возрасте года у мальчика имелись распространенные пятна цвета «кофе с молоком» и рентгенологические признаки множественной фиброзной дисплазии костей.

### Заключение

Синдром Кушинга на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников, манифестировавший на первом году жизни, чаще всего обусловлен СМОБ. Заподозрить правильный диагноз можно при наличии пятен цвета «кофе с молоком», хотя их отсутствие не исключает диагноз. Осмотр необходимо проводить регулярно, так как пятна могут появляться в любое время после рождения в течение первых лет жизни пациента. Течение синдрома Кушинга у детей первого года имеет свои особенности. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются: задержка физического и психомоторного развития, матронизм в отсутствие ожирения, развитие осложнений в виде иммунодефицита и патологии сердечно-сосудистой системы. Наличие фиброзной дисплазии костей может быть ошибочно принято за метастатическое поражение и привести к неверному диагнозу рака надпочечника.

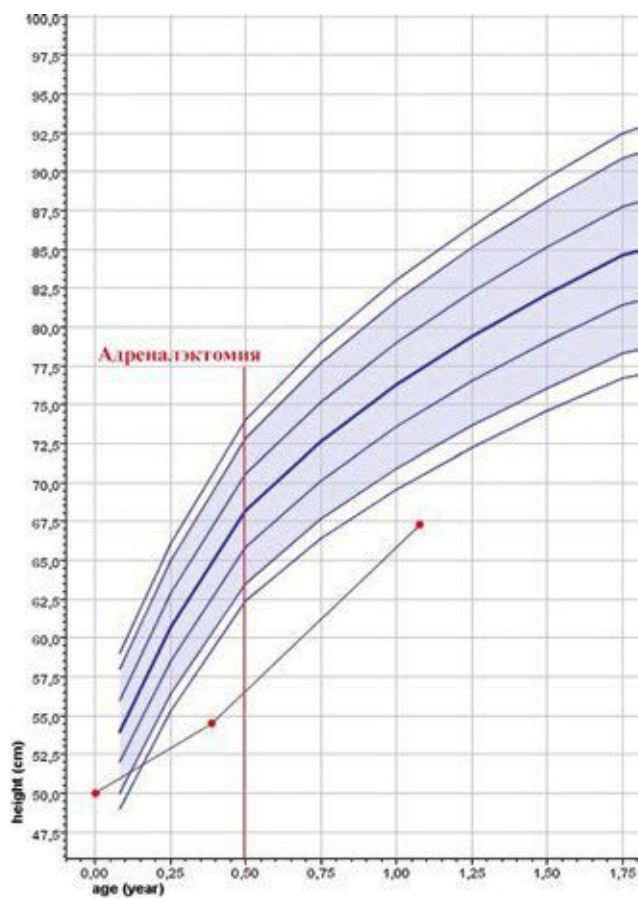


Рис. 1. График роста пациента.

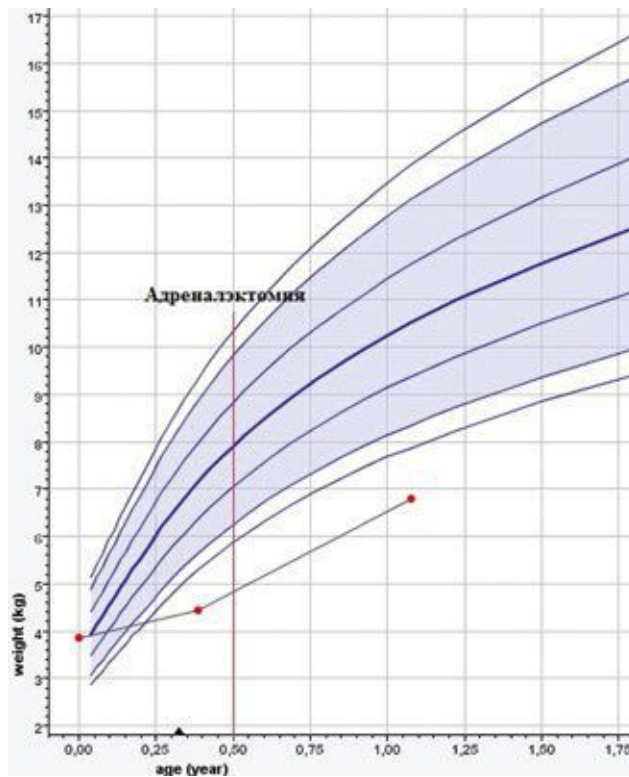


Рис. 2. График массы тела пациента.



Рис. 3. Пациент в возрасте 4 мес.

Рост 54,5 см. SDS роста  $-4.6$ . Масса тела 4,44 кг. SDS массы тела  $-3.6$ . Матронизм, пятна цвета «кофе-с-молоком», отсутствие избытка массы тела.





**Рис. 4.** Пациент в возрасте 1 года, через 8 месяцев после операции.  
Рост 63,7 см. SDS роста  $-3,62$ . Масса тела 6,8 кг. SDS ИМТ  $-2,14$ .



**Рис. 1.** Мальчик, 6 лет 11 мес, с впервые выявленным синдромом Кохера—Дебре—Семильена.



**Рис. 2.** Мальчик, 7 лет 7 мес, синдром Кохера—Дебре—Семильена на фоне 8-месячной терапии левотироксином.

