

Рішення клінічного завдання «Скринінг на гіпер- і гіпокортицизм» — актуальний аспект лабораторної діагностики

В.М. Резніченко¹,
М.І. Бобрик²,
І.В. Сідорова³

¹ ДЗ «Поліклініка № 2» ДУС, м. Київ

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³ МЛ «ДІЛА», м. Київ

Резюме. У статті розглядаються рішення діагностичного клінічного завдання «Скринінг на гіпер- і гіпокортицизм». Детально викладено алгоритми лабораторного обстеження в ході скринінгу, діагностики, моніторингу ефективності лікування даних станів.

Ключові слова: гіперкортицизм, гіпокортицизм, лабораторна діагностика.

Для оцінки функціонального стану кори надниркових залоз регламентованими є дослідження кортизолу (у сироватці, добовій сечі, слині), адренкортикотропного гормону, а також проведення стимулюючих/пригнічувальних проб [1-3]. Слід зазначити, що дані дослідження не є еквівалентними одне одному та мають призначатися адекватно нозології, меті обстеження та етапу діагностичного пошуку.

Ендогенний гіперкортицизм — група захворювань, які призводять до інвалідизації та

високої смертності хворих. Симптоматика гіперкортицизму значно поширена в популяції, натомість скринінгу підлягають пацієнти певних груп:

- а) із симптомами, які не відповідають віку (наприклад, остеопороз та артеріальна гіпертензія в молодих);
- б) із клінічними проявами гіперкортицизму;
- в) з інциденталоміями надниркових залоз;
- г) діти з відставанням у рості та збільшенням маси тіла.

Також частими проявами є цукровий діабет, ожиріння, депресія, порушення менструального циклу, гірсутизм.

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

Актуальна інформація

На етапі скринінгу регламентовано такі дослідження: визначення вільного кортизолу в добовій сечі, нічного кортизолу в слині, проведення дексаметазонового пригнічувального тесту (ДПТ — 1 мг о 23:00). Довгий тест із дексаметазоном (ДПТ 48-годинний / ДПТ — 2 мг) рідше використовується на поліклінічному етапі через певні технічні складнощі (табл. 1).

Дослідження кортизолу в крові. На рівень кортизолу в крові суттєво може впливати психосоматичний стан пацієнта, тому дослідження ранішнього або випадкового рівня кортизолу в крові вірогідно не відображає функціонального стану осі гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози.

Дослідження кортизолу в добовій сечі. Десять відсотків кортизолу в крові циркулює у вільному стані та виділяється із сечею в незміненому вигляді. Натомість через можливість наявності у пацієнта циклічного синдрому Кушінга не слід обмежуватися однократною оцінкою добової екскреції кортизолу із сечею, для виключення ендокринологічного гіперкортицизму регламентованим є проведення дослідження двічі.

Дослідження кортизолу в слині. Зміни концентрації кортизолу в крові та слині є односпрямованими як на тлі нормального циркадіанного ритму секреції (пік о 7:00-9:00, мінімальний рівень опівночі), так і на тлі його

порушення (ендогенний гіперкортицизм, гіпокортицизм). Дослідження кортизолу в слині має переваги перед дослідженням у крові: слина містить вільний кортизол, рівень якого не залежить від вмісту кортизолзв'язуючого глобуліну, біоматеріал є стабільним, забирання біоматеріалу — комфортним для пацієнта, воно безболісне, неінвазивне, невитратне за часом, не вимагає участі середнього медперсоналу, госпіталізації, фармакологічного впливу (рис.).

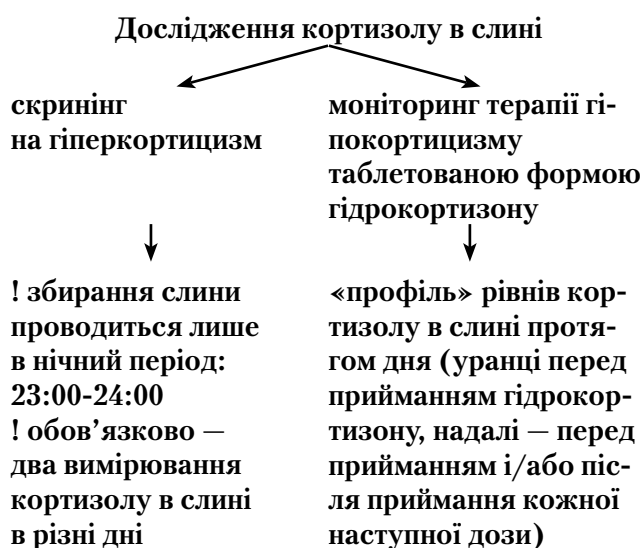
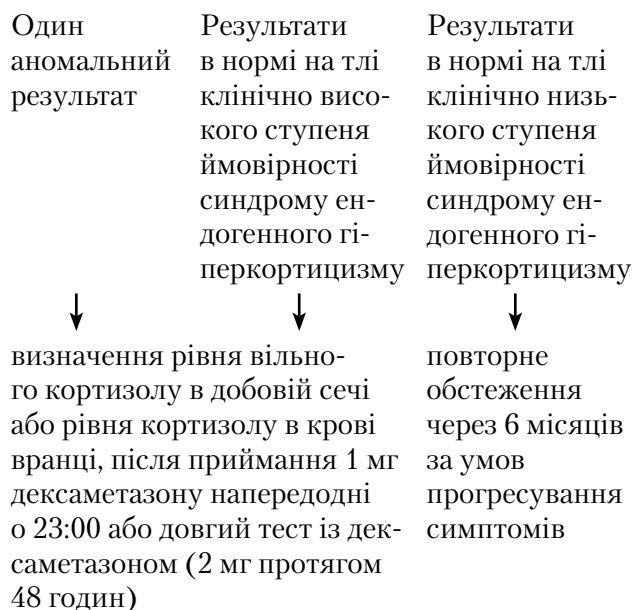


Рис. Дослідження кортизолу в слині.

Алгоритм оцінки результатів дослідження нічного кортизолу в слині має такий вигляд:



Таблиця 1. Лабораторний скринінг ендокринологічного гіперкортицизму

Скринінгові дослідження	Діагностичні рівні результатів
1. Вільний кортизол у добовій сечі (два вимірювання в різні дні)	Понад верхнє референтне значення (58-403 мкг/24 години)
2. Нічний кортизол у слині (два вимірювання о 23:00-24:00 у різні дні)	Понад 1,45 нг/мл
3. Дексаметазоновий пригнічувальний тест (ДПТ) — 1 мг дексаметазону <i>per os</i> о 23:00	Кортизол у сироватці крові вранці понад 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) після приймання 1 мг дексаметазону
4. Дексаметазоновий пригнічувальний тест (ДПТ) 48-годинний із 2 мг дексаметазону (довгий тест із дексаметазоном)	Кортизол у сироватці крові вранці понад 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) після приймання 2 мг дексаметазону

Поширені невідповідності в ході оцінки результатів дослідження кортизолу в слині:

- одноразове дослідження;
- проведення дослідження не в нічний час;
- відсутність контрольного визначення рівня вільного кортизолу в добовій сечі або ДПТ після отримання одного аномально-го результату визначення рівня кортизолу в слині;
- неврахування інтерферуючих чинників;
- порушення умов преаналітичної підготовки.

Недотримання алгоритму дослідження нічного кортизолу в слині виключає вірогідність оцінки функціонального стану осі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз.

Моніторинг ефективності лікування гіпокортицизму

Первинна надниркова недостатність (ПНН) — потенційно небезпечний для життя стан, який виникає через нездатність надниркових залоз продукувати достатню кількість

глюкокортикоїдів і/або мінералокортикоїдів. Скарги, характерні для ПНН, поширені в популяції, проте вони є неспецифічними, що призводить до пізньої діагностики, часто — у стані загрозової для життя надниркової кризи.

Скринінгу підлягають:

а) пацієнти в тяжкому стані з підозрілими щодо ПНН проявами — діареєю, гіпотензією, гіпонатріємією, гіперкаліємією, підвищенням температури тіла, болем у животі, гіперпігментацією, гіпоглікемією (надто діти);

б) хворі групи ризику розвитку ПНН — з аутоімунними, системними захворюваннями або ті, хто отримує терапію препаратами, що змінюють метаболізм кортизолу (наприклад, тироксином);

в) вагітні з незрозумілою нудотою, втомлюваністю та гіпотонією.

Підходи до лабораторної діагностики ПНН наведено в **таблиці 2**.

Таблиця 2. Лабораторна діагностика первинної надниркової недостатності

Дослідження	Діагностичні рівні результатів
1. Рівні калію, натрію, глюкози в крові	Гіпонатріємія та, пізніше, гіперкаліємія (також ацидоз і гіпоглікемічні стани) є підозрілими щодо ПНН і потребують подальшого підтвердження діагнозу.
2. Рівень кортизолу в крові після проби з аналогом адренокортикотропного гормону (в/в дорослим і дітям віком понад 2 роки — 250 мкг, немовлятам — 15 мкг/кг, дітям віком до 2 років — 125 мкг) ! Дана проба є діагностичним методом вибору, діагностика ПНН за результатом одноразового дослідження нестимульованого рівня кортизолу в крові є неінформативною, недоцільною, нерегламентованою	Пікові рівні кортизолу в крові, нижчі від 18 мкг/дл (500 нмоль/л) на 30-й або 60-й хвилині після стимуляції, вказують на ПНН.
3. АКТГ і кортизол крові — одночасне дослідження рівнів (застосовується за відсутності можливості проведення стимуляційної проби)	Діагноз ПНН імовірний, якщо рівень кортизолу <5 мкг/дл у поєднанні з концентрацією АКТГ, яка більше ніж удвічі перевищує верхню межу норми.
4. Пряма концентрація реніну в плазмі (ПКР) та альдостерон — одночасне дослідження рівнів	Підвищена пряма концентрація реніну в плазмі (ПКР) у поєднанні зі зниженим рівнем альдостерону є підставою для підозри ПНН, надто на ранній фазі розвитку ПНН, коли може переважати (та бути єдиною ознакою) мінералокортикоїдна недостатність. * У деяких випадках ПНН (наприклад, за вродженої гіперплазії надниркових залоз або за вторинної надниркової недостатності через недостатню продукцію АКТГ без впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему) синтез мінералокортикоїдів може бути некомпроментованим. Рівні, значно нижчі від нижньої межі референтних значень для віку та статі, є підозрілими щодо ПНН. * Не використовувати окремо для встановлення діагнозу ПНН, оскільки рівні можуть бути низькими в окремих осіб без ПНН, надто в старших вікових групах. >1000 нг/дл є характерним для дефіциту 21-гідроксилази.
5. ДГЕАс	
6. 17-ОН прогестерон	

Типові схеми гормонозамісної терапії первинної надниркової недостатності та лабораторний моніторинг ефективності лікування

Гідрокортизон 15-25 мг/добу. Типовий режим дозування:

- три рази на день — 07:00, 12:00, 16:00 $\pm$ 1 година — 15+5+5 мг, або 10+5+5, або 10+5+2,5 мг, або 7,5+5+2,5 мг;

- два рази на день — 07:00, 12:00 $\pm$ 1 година — 15+5 мг, або 10+10 мг, або 10+5 мг.

Пролонгований режим дозування: 10+5+2,5...+2,5 мг.

Лабораторний моніторинг. Для планового моніторингу ефективності глюкокортикоїдної терапії слід враховувати таке:

- корекція дози гідрокортизону за рівнем АКТГ плазми не рекомендується, адже пацієнти, які отримують адекватну дозу, часто мають підвищений рівень АКТГ через порушення нормального зворотного негативного зв'язку між секрецією АКТГ і рівнем кортизолу. По досягненні референтних значень АКТГ та/або близького до верхнього референтного рівня кортизолу в добовій сечі пацієнти, як правило, клінічно перебувають у стані передозування препарату;
- дослідження кортизолу в добовій сечі не відтворює криву змін рівнів кортизолу протягом дня, тобто є неінформативним щодо недостатності/надмірності кожної окремої прийнятої дози гідрокортизону;
- дослідження випадкового рівня кортизолу в крові є неінформативним щодо того, яка доза гідрокортизону є недостатньою/надмірною в інший час протягом дня.

Для моніторингу ефективності лікування гідрокортизоном регламентованим є моніторинг кривої кортизолу слини або крові:

- підозра на недостатність замісної дози гідрокортизону — дослідити криву змін кортизолу в слині (або в сироватці) протягом дня (перед і через 2, 4 і 6 годин після приймання ранкової дози);
- підозра на порушення всмоктування гідрокортизону — провести моніторинг кривої рівнів кортизолу в слині або сироватці: уранці, піковий рівень після приймання препарату та рівні зниження перед подальшими дозами, що приймаються.

Пацієнтам із прискореною елімінацією гідрокортизону рекомендовано режим частого приймання препарату.

Флудрокортизон. Типовий режим дозування: 50-200 мкг/добу в одне приймання після пробудження.

Лабораторний моніторинг: рівні калію, натрію, активність реніну в плазмі крові (мета — досягнення величин, близьких до верхнього референтного значення). Передозування мінералокортикоїдів до зменшення рівня реніну в плазмі крові. Періодичність оцінювання реніну в плазмі: доцільним є дослідження за наявності змін у клінічному статусі або сумнівних даних щодо відповідності клінічних даних і дози флудрокортизону, яка приймається. Під час вагітності рівень реніну в плазмі є фізіологічно підвищеним, і його визначення не може застосовуватися для моніторингу.

ДГЕА таблетована форма — розглянути доцільність призначення для жінок у пременопаузний період із низьким лібідо, депресивними станами та зниженим тонусом попри адекватну замісну терапію глюко- та мінералокортикоїдами. Типовий режим дозування: 10-50 мг (частіше 25 мг) 1 раз на день.

Таблиця 3. Лабораторний моніторинг станів, супутніх ПНН

Показник (визначення щонайменше 1 раз на рік)	Стан, який оцінюється
ТТГ, Т ₄ , ТРО-Ab	Раннє виявлення (на субклінічній стадії) дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз/ тиреотоксикоз), яка поглиблює симптоматику млявості, втомлюваності
Рівні глюкози в плазмі, HbA1c	Цукровий діабет
Загальний аналіз крові	Анемія
B ₁₂	Дефіцит B ₁₂ унаслідок аутоімунного гастриту
Автоантитіла до тканинної трансглутамінази 2 і загальний імуноглобулін А	Целиакія в пацієнтів із частою або епізодичною діареєю
Дослідження щодо ризику остеопорозу (кожні 3-5 років)	Оцінка ускладнень глюкокортикоїдної терапії
Дослідження репродуктивної панелі	Раннє виявлення можливого розвитку передчасного виснаження яєчників у жінок репродуктивного віку

Лабораторний моніторинг: дослідження рівнів ДГЕАс, андростендіону, тестостерону в сироватці крові вранці перед прийманням препарату, мета — досягнення показника ДГЕАс на середньому рівні референтного інтервалу. Рекомендований перелік досліджень для лабораторного моніторингу супутніх ПНН станів наведено в таблиці 3.

Отже, дотримання алгоритмів лабораторного обстеження з метою скринінгу, діагностики, моніторингу ефективності лікування гіпер- або гіпокортизолізму забезпечує вірогідність оцінки стану осі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз.

Автори підтверджують відсутність фінансової зацікавленості, конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(1):2807-31.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1526-40.

(Надійшла до редакції 08.06.2018 р.)

Решение клинической задачи «Скрининг на гипер- и гипокортицизм» — актуальный аспект лабораторной диагностики

В.М. Резниченко¹, М.И. Бобрик², И.В. Сидорова³

¹ ДУ «Поликлиника № 2» ДУС, г. Киев

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³ МЛ «ДИЛА», г. Киев

Резюме. В статье рассматриваются решения диагностической клинической задачи «Скрининг на гипер- и гипокортицизм». Подробно изложены алгоритмы лабораторного обследования в ходе скрининга, диагностики, мониторинга эффективности лечения данных состояний.

Ключевые слова: гиперкортицизм, гипокортицизм, лабораторная диагностика.

The solution of the clinical problem «Screening for hyper- and hypocorticism» is an actual aspect of laboratory diagnostics

V.M. Reznichenko¹, M.I. Bobryk², I.V. Sidorova³

¹ SI «Polyclinic No. 2», State administration of affair

² Bogomolets National Medical University

³ Medical laboratory «DILA»

Abstract. The article deals with diagnostic solutions of the clinical problem «Screening for hyper- and hypocorticism». The algorithms of laboratory examination in the course of screening, diagnosis, and monitoring of the treatment's effectiveness of these conditions are described in details.

Keywords: hypercorticism, hypocorticism, laboratory diagnostics.