

УДК 612.4-07:616.45-007.61:616.12-008.331.11

ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р.К.Галахова, Л.И.Великанова, Н.В.Ворохобина, И.П.Серебрякова, Е.В.Объедкова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Кафедра эндокринологии им. В.Г.Баранова

DESCRIPTIVENESS OF VARIOUS LABORATORY TECHNOLOGIES IN DISEASES PITUITARY-ADRENAL SYSTEM DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ADRENAL HYPERPLASIA AND ARTERIAL HYPERTENSION

R.K.Galakhova, L.I.Velikanova, N.V.Vorokhobina, I.P.Serebryakova, E.V.Obedkova

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

Department of Endocrinology named V.G.Baranov

© Коллектив авторов, 2011 г.

Обследовано 73 пациента с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией. Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с определением кортикостероидов в крови и моче при проведении функциональных проб с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина, а также ортостатической пробы позволило диагностировать дефект 11 β -гидроксилазы (13,7%), синдром низкоренинового гиперминералокортицизма (17,8%) и идиопатический гиперальдостеронизм (6,8%), дифференцировать функциональный гиперкортизолизм (13,7%), субклинический синдром Иценко — Кушинга (9,6%). Перечисленные методы исследования позволяют выявлять нарушения в надпочечниках на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: гиперплазия коры надпочечников, артериальная гипертензия, функциональный гиперкортизолизм, субклинический синдром Иценко — Кушинга, резистентность к глюкокортикоидам, высокоэффективная жидкостная хроматография.

A total of 73 patients with adrenal hyperplasia and hypertension. Using the method of high performance liquid chromatography with determination of corticosteroids in blood and urine during the functional tests with dexamethasone and corticotropin, and orthostatic test allowed to diagnose a defect in 11 β -hydroxylase (13,7%), lowrenin hypermineralokortitsism (17,8%) and idiopathic hyperaldosteronism (6,8%), to differentiate functional hypercortisolism (13,7%), subclinical Cushing's syndrome (15,1%). These studies allow the identification of violations of the adrenal gland in the early stages of the disease.

Key words: adrenal hyperplasia, arterial hypertension, functional hypercortisol syndrome, subclinical Itsenko-Cushing syndrome, resistance to glucocorticoids, high-performance liquid chromatography.

В последние годы в связи с развитием диагностических возможностей отмечается значительное увеличение частоты выявления больных с патологией коры надпочечников, в частности ее гиперплазией. Гиперплазия коры надпочечников (ГКН) может сопровождаться первичным нарушением стероидогенеза, приводящим к развитию гиперальдостеронизма и гиперкортицизма [1–4].

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) представляет собой группу заболеваний, гетерогенную по этиологии, патогенезу, морфологии и ряду клинико-лабораторных характеристик [5–7]. Известно, что ПГА может быть ассоциирован с различными вариантами гистологического строения гиперплазированной коры надпочечников [6]. Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) обусловлен диффузной или очаговой, как правило, двухсторонней мелкоузелковой ги-

перплазией надпочечников, встречается примерно в 30% всех случаев ПГА [5].

Причиной артериальной гипертензии (АГ) при ГКН может быть синдром Иценко — Кушинга. Он чаще всего обусловлен односторонним (реже двусторонним) солитарным образованием надпочечников. Встречается и диффузное поражение коры надпочечников — макронодулярная гиперплазия и первичная нодулярная болезнь надпочечников [8]. Первичная нодулярная болезнь надпочечников чаще встречается у молодых людей (до 30 лет) [8, 9]. Его относят к наследственным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом передачи, хотя описаны и спорадические случаи этой патологии [4].

Ещё одной причиной ГКН является врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН). Эта группа заболеваний характеризуется аутосомно-рецессив-

ным наследованием нарушения выработки ферментов коры надпочечников, принимающих участие в биосинтезе кортизола и альдостерона. В настоящее время в зависимости от уровня ферментативного поражения выделяют 5 форм ВГКН, из них наиболее часто встречаются дефекты 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы [10, 11].

Для диагностики ПГА оценивают в плазме концентрацию альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП), а также их соотношение (КАП/АРП). Информативность последнего показателя ограничена у пациентов с низкими значениями АРП [12]. Определенные экскреции свободного кортизола с мочой (UFF), уровней кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови являются основными тестами, используемыми в диагностике синдрома Иценко — Кушинга [8, 13]. Чувствительность лабораторных методов, их специфичность и диагностическая точность имеют место только при гиперкортизолизме, существующем длительное время [14]. Особую сложность представляет диагностика синдрома Иценко — Кушинга с субклиническим течением заболевания [15–18]. В некоторых случаях возможна диагностика синдрома Иценко — Кушинга без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизола в кортизол [9, 19, 20]. Диагностика ВГКН с недостаточностью 11 β -гидроксилазы также сложна [1, 3]. Дефект этого фермента обуславливает около 5% всех случаев ВГКН и также может являться одной из причин артериальной гипертензии [10]. Особый интерес для дифференциальной диагностики различных форм ГКН представляет исследование содержания в крови промежуточных продуктов адреналовых стероидогенеза [2, 21]. Своевременное выявление причины АГ у больных с ГКН чрезвычайно важно для выбора тактики лечения и определения показаний к оперативному лечению.

Материалы и методы. Обследовано 73 больных (30 мужчин и 43 женщины) с ГКН и АГ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 33,4 \pm 3,2 года). У 10 пациентов, кроме АГ, были выявлены другие клинические признаки гиперкортизолизма — атрофические багрово-цианотичные стрии на коже живота, внутренней поверхности бедер; ожирение 1 степени с перераспределением жировой ткани, лунообразное лицо. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц в возрасте 27,2 \pm 1,2 года с нормальной массой тела и без АГ. Никто из пациентов не получал постоянной антигипертензивной терапии. У всех пациентов была нормальная солевая диета.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в крови обследованных уровни АКТГ и кортизола в 9 и 21 час, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), Δ 4-андростендиона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП); методом радиоиммунологического анализа (РИА) — уровни альдостерона и активность ренина плазмы (АРП). С помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) исследовали уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикорти-

костерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в крови и экскрецию свободных кортизола (UFF) и кортизона (UFE) с мочой.

Пациентам проводили пробу с 2 мг дексаметазона: исходно выполняли забор крови для определения базальных значений кортизола и промежуточных продуктов стероидогенеза с помощью ОФ ВЭЖХ, также определяли суточную экскрецию свободных кортизола и кортизона с мочой. Затем пациенты получали внутрь 2 мг дексаметазона в сутки (по 0,5 мг каждые 6 часов). Через 3 дня приема дексаметазона повторно определяли уровни кортизола, промежуточных продуктов стероидогенеза, а также экскрецию свободных кортизола и кортизона за последний день приема препарата. Также проводили пробу с синтетическим аналогом кортикотропина пролонгированного действия (синактен-депо) по методике И.Г. Дзенис: проводился забор крови с определением уровня кортизола, 17-ОНП, ОФ ВЭЖХ в 9 ч утра, до внутримышечного введения 1 мг синактен-депо, и через 9 часов после введения). Выполняли ортостатическую пробу с определением уровня альдостерона и АРП в 9.00 (после ночного сна в горизонтальном положении) и через 3 часа пребывания пациента в вертикальном положении (или ходьбы). Для скрининга и дифференциальной диагностики различных форм ПГА вычисляли коэффициент КАП/АРП. Значение этого показателя более 25 при выражении уровня альдостерона в нг/дл, а АРП — в нг/мл/ч позволяет предположить наличие ПГА. Диагностика стертой формы ВГКН вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы основывалась на определении промежуточных продуктов стероидогенеза с помощью ОФ ВЭЖХ [1, 22].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна — Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Статистически значимыми различия считались при p менее 0,05.

Результаты. У больных с ГКН и клиническими признаками гиперкортизолизма уровни кортизола в крови были повышены в 9 час и в 21 час, а также коэффициент ритма секреции кортизола (отношение уровня кортизола в 09:00 к уровню кортизола в 21 ч) и его уровень при проведении пробы с 2 мг дексаметазона в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. Уровень АКТГ в крови не отличался в 9.00 и 21.00 (табл. 1). Результаты свидетельствовали о наличии у данных больных синдрома Иценко — Кушинга. При исследовании стероидогенеза методом ОФ ВЭЖХ установлены дополнительные критерии органического гиперкортизолизма: повышение в крови уровней кортикостерона, 11-дезоксикортизола, экскреции с мочой свободных кортизола и кортизона, а также их соотношения (табл. 2). При проведении пробы с 2 мг дексаметазона уровень кортикостерона снижался менее чем на 50%, а уровень 11-дезоксикортизола повышался более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

Больные с ГКН и АГ без специфических клинических признаков гиперкортизолизма по данным традиционных методов обследования (определение уровня гормонов в крови иммуноферментным и радиоиммунологическим методами) были разделены на 2 группы: 33 пациента с нормальными уровнями кортизола и альдостерона в крови были отнесены в группу с «гормонально-неактивной» ГКН, а 30 пациентов с повышенными показателями данных гормонов составили группу с «гормонально-активной» ГКН.

Среди больных с «гормонально-активной» ГКН у 22 был выявлен гиперкортизолизм, а у 8 — низкорениновый гиперальдостеронизм (табл. 1). У больных

результаты, свидетельствующие о функциональном гиперкортизолизме: снижение уровня кортикостерона в крови более чем на 75%, экскреции с мочой UFF и UFE (табл. 2). Отмечено отсутствие качественных изменений стероидного профиля по данным ОФ ВЭЖХ, характерных для синдрома Иценко — Кушинга. Уровень кортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона не отличался аналогичного показателя в группе контроля. У 7 пациентов с гиперкортизолизмом при проведении пробы с 2 мг дексаметазона снижение экскреции с мочой UFF и UFE, уровень в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола менее чем на 75%, качественные изменения стероид-

Таблица 1

Состояние гипоталамо-адrenalовой и ренин-альдостероновой систем у больных с гиперплазией коры надпочечников и с артериальной гипертензией по данным иммуноферментного и радиоиммунологического методов исследования

| Показатель | M±m | | | | Здоровые, n=30 |
|-------------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|---|----------------|
| | Пациенты с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией | | | Пациенты с синдромом Иценко — Кушинга, n=10 | |
| | низкорениновый гиперальдостеронизм, n=8 | гиперкортизолизм функциональный, n=22 | гормонально-неактивная ГКН, n=33 | | |
| АКТГ в 9 ч, пг/мл | 27,2±8,1 | 33,5±4,6 | 26,4±3,6 | 41,6±23,1 | 18,2±3,2 |
| АКТГ в 21 ч, пг/мл | 14,8±11,9 | 23,6±8,7 | 16,7±2,5 | 41,5±33,4 | 10,1±1,5 |
| Кортизол в 9 ч (Ку), нмоль/л | 474,7± 56,8 | 692,7±49,9** | 438,9±19,2 | 629,8±92,3** | 386,5±26,4 |
| Кортизол в 21 ч (Кв), нмоль/л | 203,7±40,1 | 197,6±55,1 | 218,2±34,9 | 623,6±95,3** | 164,7±24,9 |
| (Кв/Ку)×100% | 37,9±7,1 | 28,9±7,2 | 44,3±5,9 | 99,6±8,7** | 44,4±3,7 |
| Кортизол дмт, нмоль/л | 28,2±7,1 | 42,4±7,9 | 37,9±8,3 | 597,2±162,5** | 33,4±2,8 |
| Альдостерон, пг/мл | 136,6±10,4** | 136,2±25,9* | 76,5±11,8 | 66,4±4,8 | 69,7±4,8 |
| Активность ренина плазмы, нг/мл/час | 0,28±0,07** | 1,5±0,5 | 1,1±0,3 | 0,52±0,28 | 0,9±0,1 |

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона; ГКН — гиперплазия коры надпочечников.

с гиперкортизолизмом отмечено увеличение уровней в крови альдостерона и кортизола в утренние часы. Уровень кортизола и коэффициент ритма его секреции при проведении пробы с 2 мг дексаметазона не отличались от соответствующих показателей группы контроля (табл. 1). Полученные на основании традиционных методов исследования результаты позволили отнести данных больных в группу с функциональным гиперкортизолизмом.

У 8 пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом индекс КАП/АРП составил 74,6±30,1, что дало возможность диагностировать у данных пациентов первичный гиперальдостеронизм. При проведении ортостатической пробы у 5 пациентов с низкорениновым гиперальдостеронизмом уровень альдостерона повысился на 21,5±2,8%, а АРП — на 11,3±3,3% от исходных значений, что дало возможность предположить у данных больных наличие ИГА.

По данным ОФ ВЭЖХ у 10 пациентов с АГ и лабораторными признаками гиперкортизолизма при проведении пробы с 2 мг дексаметазона были получены

ного профиля свидетельствовали о субклинической форме синдрома Иценко — Кушинга. У данных больных был повышен уровень кортизола в крови после приема дексаметазона по сравнению с группой контроля. У 5 больных с гиперкортизолизмом и АГ при проведении пробы с пролонгированным синтетическим аналогом кортикотропина установлено повышение уровней в крови кортизола, S, B и DOC в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. Уровень кортизола при проведении пробы с 2 мг дексаметазона был повышен по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля, а уровень 11-дезоксикортизола не отличался от его базального уровня (табл. 2). У данных больных отмечено увеличение уровней в крови АКТГ, кортизола, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, сохранение ритма секреции кортизола (табл. 2).

У больных с ИГА уровни в крови промежуточных продуктов стероидогенеза (B, DOC и S) не отличались от соответствующих показателей в группе конт-

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с гормонально-активной гиперплазией коры надпочечников по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии

| Показатели | Группы обследованных | | | | |
|---|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | Здоровые, n=30 | Резистентность к ГК n=5 | Функциональный гиперкортицизм, n=10 | Субклиническая форма СИК, n=7 | СИК, n=10 |
| Кортизол, нг/мл | 65,9±5,6 | 132,1±10,1* | 108,2±16,5* | 154,2±27,5* | 110,8±15,8 |
| Кортизон, нг/мл | 18,6±1,8 | 29,4±6,9 | 16,9±3,2 | 31,4±9,6* | 26,5±4,8 |
| Кортикостерон, нг/мл | 2,2±0,3 | 6,3±1,0* | 6,5±1,8* | 5,3±4,1 | 13,5±4,1* |
| Кортикостерон дмт, нг/мл | 0,6±0,4 | 1,5±0,5 | 0,8±0,2 | 3,0±0,1 | 7,1±1,3* |
| 11-дезоксикортикостерон, нг/мл | 2,5±0,5 | 21,0±14,9* | 2,3±1,2 | 13,8±9,6* | 4,8±2,5 |
| 11-дезоксикортикостерон дмт, нг/мл | 1,0±0,5 | 5,7±2,4 | 1,1±0,7 | 4,7±2,5 | 3,4±6,0 |
| 11-дезоксикортизол, нг/мл | 2,3±0,4 | 5,0±2,5* | 2,6±1,0 | 6,5±2,2* | 8,8±4,0 |
| 11-дезоксикортизол дмт, нг/мл | 1,1±0,4 | 28,8±13,9* | 1,3±0,8 | 11,8±2,1* | 14,1±0,9* |
| Кортизол/Кортизон | 3,5±0,2 | 5,1±0,9 | 7,4±1,7* | 5,5±1,1* | 4,6±0,5 |
| Свободный кортизол мочи, мкг/с | 14,0±3,7 | 15,2±5,8 | 49,5±14,6* | 34,7±13,3** | 121,8±26,0** |
| Свободный кортизол мочи дмт, мкг/с | 4,3±1,5 | 6,5±1,7 | 3,3±1,1 | 17,8±2,3 | 108,4±32,3** |
| Свободный кортизон мочи, мкг/с | 43,0±1,6 | 46,7±3,9 | 55,3±10,6 | 98,7±26,6* | 142,5±30,2** |
| Свободный кортизон мочи дмт, мкг/с | 8,5±2,6 | 15,8±4,7 | 9,9±3,9 | 55,3±3,2 | 79,2±0,5** |
| Свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи | 0,32±0,2 | 0,32±0,5 | 1,5±0,9 | 0,6±0,1* | 1,18±0,36** |

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц); дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона; СИК — синдром Иценко — Кушинга; ГК — глюкокортикоиды.

роля, но были отмечены качественные изменения стероидного профиля по данным ОФ ВЭЖХ.

У больных с «гормонально-неактивной» ГКН уровни в крови АКТГ, кортизола, альдостерона и АРП не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц (табл. 1). Индекс КАП/АРП составил $25,2 \pm 7,4$. У данных пациентов был сохранен ритм секреции кортизола, а его уровень после пробы с 2 мг дексаметазона не отличался от аналогичного показателя в группе контроля (табл. 1).

Нормальные уровни по данным ОФ ВЭЖХ в крови промежуточных продуктов стероидогенеза (В, ДОС и S), экскреции с мочой UFF и UFE, уменьшение данных показателей более чем на 75% при проведении пробы с дексаметазоном, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов установлены только у 10 пациентов, которые были отнесены в группу с «гормонально-неактивной» ГКН, тогда как, ориентируясь только на данные традиционных методов (ИФА и РИА), у 33 пациентов не была установлена повышенная гормональная активность коры надпочечников.

Количественное определение кортикостероидов в крови методом ОФ ВЭЖХ в динамике проведения пробы с синтетическим аналогом кортикотропина позволило выявить среди больных с «гормонально-неактивной» ГКН 10 пациентов со стертой формой ВГКН с дефектом 11β -гидроксилазы. У данных больных были повышены в крови базальные уровни АКТГ, ДОС и S, снижены индексы F/E, UFF/UFE и экскреция с мочой UFF (табл. 2). При проведении

пробы с синтетическим аналогом кортикотропина установлено увеличение S более чем на 50% от исходного уровня, индекса F/S менее чем в 2 раза. Отмечено снижение прироста уровня В и индекса F/E по сравнению с контрольной группой. При проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечено снижение более чем на 50% уровня в крови S в сравнении с соответствующим базальным показателем (табл. 3). У 13 больных с «гормонально-неактивной» ГКН отмечено снижение АРП и повышение уровня ДОС по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля (табл. 3). Отсутствие снижения уровня в крови ДОС после приема дексаметазона, индекс КАП/АРП более 50 позволили диагностировать у части больных раннюю стадию ПГА («субклинический гиперальдостеронизм»). Увеличение экскреции UFE с мочой и снижение индекса UFF/UFE дало основание предположить, что у части больных имеется недостаточность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа.

Обсуждение. В клинической практике у больных с ГКН и АГ довольно часто приходится проводить дифференциальный диагноз функционального и органического гиперкортицизма, различных форм гиперальдостеронизма [7, 18, 23, 24]. Нет единого мнения в отношении критериев диагностики стертой формы ВГКН, особенно с дефектом 11β -гидроксилазы. С помощью методов ИФА и РИА не всегда можно решить эти проблемы, даже применяя различные функциональные тесты, которые могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. ОФ ВЭЖХ дает возможность определять различные

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы и с синдромом низкоренинового гиперминералокортицизма по данным обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии

| Показатели | Группы обследованных | | |
|---|----------------------|--|---|
| | Здоровые, n=30 | Стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы, n=10 | Низкорениновый гиперминералокортицизм, n=13 |
| Кортизол, нг/мл | 65,9 \pm 5,6 | 53,9 \pm 11,4 | 93,1 \pm 10,7* |
| Кортизон, нг/мл | 18,6 \pm 1,8 | 20,5 \pm 7,3 | 34,9 \pm 11,7* |
| Кортикостерон, нг/мл | 2,2 \pm 0,3 | 4,7 \pm 1,6 | 3,2 \pm 0,6 |
| Кортикостерон дмт, нг/мл | 0,6 \pm 0,4 | 1,1 \pm 0,2 | 1,3 \pm 0,5 |
| 11-дезоксикортикостерон, нг/мл | 2,5 \pm 0,5 | 8,9 \pm 3,7* | 7,2 \pm 1,7* |
| 11-дезоксикортикостерон, дмт, нг/мл | 1,0 \pm 0,5 | 5,3 \pm 1,8 | 9,1 \pm 5,8* |
| 11-дезоксикортизол, нг/мл | 2,3 \pm 0,4 | 19,7 \pm 6,9** | 3,5 \pm 1,3 |
| 11-дезоксикортизол дмт, нг/мл | 1,1 \pm 0,4 | 6,4 \pm 3,2 | 3,3 \pm 1,5 |
| кортизол/кортизон | 3,5 \pm 0,2 | 2,6 \pm 0,5* | 4,3 \pm 0,6 |
| Свободный кортизол мочи, мкг/с | 14,0 \pm 3,7 | 10,5 \pm 0,9* | 23,8 \pm 9,4 |
| Свободный кортизол мочи (дмт), мкг/с | 4,3 \pm 1,5 | 3,2 \pm 1,2 | 5,1 \pm 1,8 |
| Свободный кортизон мочи, мкг/с | 43,0 \pm 1,6 | 45,7 \pm 5,5 | 80,3 \pm 29,6* |
| Свободный кортизон мочи дмт, мкг/с | 8,5 \pm 2,6 | 19,6 \pm 7,8 | 19,3 \pm 5,6 |
| Свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи | 0,32 \pm 0,2 | 0,25 \pm 0,03** | 0,28 \pm 0,04* |

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (p — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц), дмт — уровень показателя при проведении пробы с 2 мг дексаметазона. ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников.

стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов. Дополнительную информацию можно получить при изучении качественных изменений стероидных профилей. Нами была проведена комплексная оценка функционального состояния гипофизарно-адренальной и ренин-альдостероновой систем у больных с ГКН с использованием традиционных методов ИФА, РИА и ОФ ВЭЖХ. Для получения дополнительных критериев оценки проб с 2 мг дексаметазона и с синтетическим аналогом кортикотропина были определены в крови методом ОФ ВЭЖХ уровни кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола.

У части пациентов с ГКН имеются нарушения функции надпочечников без каких-либо клинических проявлений. Частота выявления субклинического синдрома Иценко — Кушинга, по данным ряда авторов, достигает до 50% и во многом зависит от диагностических критериев, использованных при скрининге. До настоящего времени диагностические критерии субклинического синдрома Иценко — Кушинга у больных с ГКН четко не определены [15, 16]. У больных с ГКН без клинических признаков гиперкортизолизма на основании изучения количественного и качественного содержания кортикостероидов в крови и моче методом ОФ ВЭЖХ установлены информативные критерии лабораторной диагностики функционального гиперкортизолизма, субклиничес-

кого синдрома Иценко — Кушинга. Отмечено, что оценка пробы с дексаметазоном, по данным экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона, уровней в крови промежуточных продуктов надпочечникового стероидогенеза (В и S), качественные изменения стероидного профиля являются наиболее информативными критериями в дифференциальной диагностике функционального и органического гиперкортицизма.

У 45,2% больных с ГКН заболевания гипоталамо-надпочечниковой системы не были выявлены на основании определения уровней в крови АКТГ, кортизола, альдостерона и АРП методами ИФА и РИА. Количественное и качественное определение кортикостероидов в крови и моче методом ВЭЖХ дало возможность выявить нарушения надпочечникового стероидогенеза у части больных и диагностировать заболевание коры надпочечников, которые не выявляются с помощью только традиционных методов: стертая форма ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы (13,7%). Информативные критерии дефекта 11 β -гидроксилазы у больных с ГКН были разработаны на основании сравнения базальных и полученных при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина показателей: кортикостерона, 11-дезоксикортизола, индексов F/S и F/E. Только у 13,7% больных с ГКН и АГ гормональная активность гипоталамо-адренальной и ренин-альдостероновой систем не была установлена ни традиционными методами (ИФА, РИА), ни методом ВЭЖХ.

Выводы:

1. Сочетанное применение традиционных методов исследования уровня гормонов (иммуноферментного и радиоиммунологического) и обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии при проведении функциональных проб с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина, а также ортостатической пробы позволило диагностировать заболевания гипофизарно-адrenalовой системы у 68,5% больных с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией, тогда как с помощью только традиционных методов — у 20,5% больных.

2. В структуре заболеваемости обследованных пациентов с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией значительное место занимает врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефекта 11 β -гидроксилазы (13,7%).

3. Увеличение экскреции с мочой свободных кортизола и кортизона, уровня в крови 11-дезоксикортизола и снижение данных показателей менее 75% при проведении пробы с дексаметазоном, качественные изменения стероидного профиля являются информативными критериями синдрома Иценко — Кушинга у больных с гиперплазией коры надпочечников и артериальной гипертензией.

4. Повышение в крови базальных уровней 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола, уменьшение индексов кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/свободный кортизон в моче, повышение при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% и индекса 11-дезоксикортизол/кортизол менее чем в 2,5 раза, снижение при проведении пробы с дексаметазоном уровня 11-дезоксикортизола более чем на 50% свидетельствуют о стертой форме ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы у больных с гиперплазией коры надпочечников и с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великанова Л.И. Особенности диагностики гормональной недостаточности у больных с опухолями коры надпочечников // Вестник хирургии. — 2005. — № 3. — С. 50–53.
2. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р., Ворохобина Н.В., Бессонова Е.А., Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 6. — С. 9–12.
3. Honour J.W., Anderson J.M., Shackleton C.H. Difficulties in the diagnosis of adrenal hyperplasia in early infancy: the 11 β -hydroxylase defect // Acta Endocrinol. — 1983. — Vol. 103. — P. 101–109.
4. Malchoff C.D., MacGillivray D., Malchoff D.M. Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia // Endocrinologist. — 1996. — № 6. — P. 79–85.
5. Кадин Д.В., Баранов В.Л. Первичный гиперальдостеронизм // Кадин Д.В., Баранов В.Л. Первичный гиперальдостеронизм // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2001. — № 2. — С. 33–37.
6. Козулин М.А. Клинико-морфологическая характеристика первичного гиперальдостеронизма // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Т. 86. — № 3. — С. 56–59.
7. Ветшев П.С. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50. — № 6. — С. 1826.
8. Arnaldy G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5593–5602.
9. Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y. et al. A case of cortisol-producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome due to impaired 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase 1 activity // Endocr J. — 2008. — V. 55. — P. 709–715.
10. White P.S., Curnow K.M., Parcoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
11. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. и др. Клинико-гормональная и молекулярная характеристика врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита P450c11 (11 β -гидроксилазы): описание двух случаев заболевания // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49. — № 3. — С. 39–42.
12. Montori V.M., Young Jr. W.F. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — № 31. — P. 2125–2129.
13. Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocr. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 151–155.
14. Nieman L.K. Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 970. — № 1. — P. 112–118.
15. Masaaki M., Tomohiro F., Takakazu M. et al. Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature // International Journal of Urology. — 2000. — Vol. 7. — P. 126–132.
16. Suda T. Adrenal preclinical Cushing's syndrome // JMAJ. — 2002. — Vol. 45. — P. 172–174.
17. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко — Кушинга // Клинико-лабораторный консилум. — 2006. — № 10–11. — С. 91–96.
18. Кубачева К.К., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2010. — Т. 2. — № 1. — С. 22–27.

19. *Morton N.M., Seckl J.R.* // 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity // *Front Horm Res.* — 2008. — Vol. 36. — P. 46–64.
20. *Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J. et al.* Absens of Cushingoid phenotype in patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 57–62.
21. *Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T. et al.* Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing's syndrome determined by a new HPLC/RIA method // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37. — P. 1329–1333.
22. *Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Серебрякова И.П., Бессонова Е.А.* Способ диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы. Патент РФ №2279090, 27.06.2006.
23. *McMahon G.T., Dluhy R.G.* Glucocorticoid-remediable aldosteronism // *Cardiol. Rev.* — 2004. — № 12. — P. 44–48.
24. *So A., Duffy D.L., Gordon R.D. et al.* Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // *J. Hypertension.* — 2005. — № 23. — P. 1477–1484.