

АКТУАЛЬНО Эндокринология

Диагностическое направление: Оценка состояния надпочечниковых желез

Клиническая задача: Скрининг на гипер- и гипокортицизм

Современные возможности лабораторной диагностики для ведения пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Эндогенный гиперкортицизм – группа заболеваний, несвоевременная диагностика которых приводит к инвалидизации и высокой смертности больных. Среди причин эндогенного гиперкортицизма рассматривают АКТГ-синтезирующую опухоль гипофиза (80 - 85%), АКТГ-продуцирующую карциноидную опухоль любой локализации (5 -10%) и первичную патологию надпочечников (10 - 20%). Современные лабораторные исследования в рейтинге диагностического алгоритма опережают инструментальные методы: в клинике они используются на I этапе, визуализация опухоли следует за ними.

Классическая клиника синдрома гиперкортицизма включает центральный тип ожирения с луноподобным гиперемированным лицом, багровые широкие стрии на коже туловища и бёдер, истончение кожи, резистентную к лечению артериальную гипертензию, боли в костях (остеопороз), мышечную слабость, необъяснимую кровоточивость при минимальных повреждениях кожи и слизистых, гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, эректильную дисфункцию, снижение либидо, нарушения углеводного обмена, от минимальных, до вторичного сахарного диабета.



Скринингу на эндогенный гиперкортицизм подлежат пациенты:

1. С симптомами, выраженность которых не соответствует возрасту (например, остеопороз, артериальная гипертензия у детей и молодых пациентов)
2. С классическими клиническими проявлениями гиперкортицизма
3. С инциденталомы надпочечников
4. Дети с прогрессирующим ожирением на фоне отставания в росте.

В скрининговых группах населения рекомендовано проводить исследования первой линии (табл 1)

Таблица 1

Исследование
Свободный кортизол в суточной моче (два измерения в разные дни)
Ночной кортизол в слюне (два измерения 23.00-24.00 в разные дни)
Дексаметазоновый подавляющий ночной тест (ДПТ-1 мг) или
ДПТ 48-часовой (ДПТ-2мг) – рекомендован, но менее комфортен в поликлинической практике)

Диагностические уровни для синдрома гиперкортицизма:

- Кортизол в моче - больше верхнего референса лаборатории (референсы МЛ ДІЛА: 58-403 мкг/24 часа)
- Ночной кортизол в слюне больше 1,45 нг/мл (4 нмоль/л)
- Кортизол в сыворотке крови - более 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) после приема 1 мг дексаметазона; или более 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) в 24.00.

АКТУАЛЬНО / Эндокринология

В качестве исследования первой линии не рекомендованы: случайные точки кортизола или АКТГ в плазме, 17-кетостероиды мочи, инсулинотолерантный тест, тест с лоперамидом, большая дексаметазоновая проба (ДПТ-8), методы топической диагностики (УЗИ, КТ, МРТ)

Перед лабораторным обследованием необходимо исключить:

- ятрогенный гиперкортицизм (использование глюкокортикоидов перорально, ректально, ингаляционно, инъекционно, местно, в том числе, в виде кожных кремов, травяных лекарств, "тонигов" с отбеливающими агентами, внутрисуставных и невралгических инъекций, а также применение мегестрола – синтетического производного прогестерона с выраженной глюкокортикоидной активностью).

- состояния, при которых интерпретация результатов затруднительна или некорректна: беременность; острые инфекционные заболевания; выраженное обострение хронических заболеваний; тяжёлые соматические заболевания (почечная и печёночная недостаточность), терминальные состояния, острые периоды инсульта и инфаркта; злокачественные новообразования; тяжёлые психические расстройства; злоупотребление алкоголем; ненормированный сон (суточный график работы, частая или резкая смена часовых поясов).



Тактический алгоритм при установленном эндогенном гиперкортицизме

Целью лечения эндогенного гиперкортицизма, является устранение его первопричины и достижение ремиссии, чтобы ликвидировать кортизол-ассоциированные состояния, сопутствующие заболевания и улучшить качество жизни.



Заместительная терапия глюкокортикоидами, ее отмена и выявление дефицита других гормонов.

- Исследование кортизола в сыворотке утром и/или стимуляционные тесты с АКТГ или инсулиновой гипогликемией для оценки восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с хотя бы одним интактным надпочечником, предварительно исключив интерференции. Эксперты рекомендуют прекратить заместительную терапию глюкокортикоидами при нормальных результатах исследований.
- Заместительную терапию глюкокортикоидами и обучение ведению надпочечниковой недостаточности (НН) после хирургической ремиссии. Большинству пациентов с НН требуется 15-25 мг гидрокортизона ежедневно: первая доза сразу после утреннего пробуждения, а последняя доза за 4-6 ч до ночного сна. Расчёт дозы гидрокортизона у детей - 6-10 мг/ м² площади поверхности тела. Рекомендуется минимальная терапевтическая поддерживающая дозировка.
- При необходимости, пациенту с НН следует принимать 50-200 мкг флудрокортизона ежедневно однократно.
- При развитии первичной артериальной гипертензии, доза флудрокортизона должна быть уменьшена, но не отменена. Следует учитывать интерференции препаратов и других факторов.
- Пациентам не следует ограничивать потребление соли и соленых продуктов, необходимо избегать употребления солодки и грейпфрутового сока.
- Хирургические вмешательства, инвазивные медицинские процедуры часто требуют внутривенного или внутримышечного введения гидрокортизона и увеличения пероральных дозировок. Коррекция доз гидрокортизона и флудрокортизона необходима во время беременности; во время родов гидрокортизон должен вводиться парентерально.
- При надпочечниковом кризе необходимо немедленное в/в или в/м введение 100мг гидрокортизона с последующим введением 100 мг за 6-8 часов до восстановления состояния. Требуется введение изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия с начальной скоростью 1л/час до гемодинамического улучшения. Как только лечение было начато, необходимо установить основную причину возникновения надпочечникового криза (например, инфекция)

Алгоритм лабораторного мониторинга эффективности заместительной терапии гипокортицизма таблетированной формой гидрокортизона

(разработан экспертами МЛ ДІЛА)

При подозрении на недостаточность заместительной дозы гидрокортизона необходимо исследовать кривую изменений кортизола в слюне в течение дня (до и через 2, 4 и 6 ч после утренней дозы).

При подозрении на нарушение всасывания гидрокортизона необходимо провести мониторинг кривой уровней кортизола в слюне: утром, пиковый уровень после приема препарата и уровни снижения перед последующими принимаемыми дозами.

Интерпретация результатов кривой кортизола в слюне: используя почасовые референсы от МЛ ДІЛА возможна коррекция схемы лечения путем изменения времени приема препарата и/или его дозы.

! АКТГ в плазме и кортизол в сыворотке не пригодны для коррекции дозы гидрокортизона. Определение кортизола в суточной моче невозможно интерпретировать

Эффективное лечение эндогенного гиперкортицизма приводит к восстановлению эуортизолизма и, соответственно, - к клиническому и биохимическому улучшению показателей, тем не менее, поскольку осложнения сохраняются у многих пациентов пожизненно, мониторинг необходим как во время лечения, так и на фоне ремиссии эндогенного гиперкортицизма.

Эксперты МЛ ДІЛА разработали комплексные решения клинических задач в рамках диагностического направления «Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы»

Этапы диагностики и лечения эндогенного гиперкортицизма	Исследования
Скрининг эндогенного гиперкортицизма	<ul style="list-style-type: none"> • исследование ночного кортизола в слюне (два измерения 23.00-24.00 в разные дни); • исследование свободного кортизола в суточной моче (два измерения в разные дни) • дексаметазоновый подавляющий ночной тест (ДПТ-1мг)
Диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма	Тактический алгоритм при установленном эндогенном гиперкортицизме
Лабораторный мониторинг послеоперационного гормонального дефицита	<ul style="list-style-type: none"> • NEW! От экспертов МЛ ДІЛА: алгоритм лабораторного мониторинга эффективности заместительной терапии гипокортицизма таблетированной формой гидрокортизона по уровню кортизола в слюне • КДВ №3 "Диагностика гипотиреоза как причины галактореи" (ТТГ, Т4 св., ПРЛ) • КДЛ №7 "Кортизол крови, АКТГ" (Кортизол в сыворотке, АКТГ) • КДВ №75 «Скрининг соматотропной функции» (СТГ, Соматомедин С)
Долгосрочное наблюдение кортизол-ассоциированных состояний, профилактика передозировки глюкокортикоидов	<ul style="list-style-type: none"> • КДВ №74 "Остеопороз (недостаточность кальция)" (Паратгормон, кальций ионизированный, фосфор, дезоксиридинолин в моче) • КДВ №76 "Обследование на дефицит витамина Д" (25-гидроксивитамин Д, кальций ионизированный, фосфор) • КДВ №41 "Диагностика сахарного диабета" (HbA1c, С-пептид, индекс НОМА) • Программа 119 "Возьми под контроль гипертонию" (Холестерин, триглицериды, ЛПНП, Липопротеин (а) – количественное определение, гликированный гемоглобин (HbA1c), гомоцистеин, СРБ высокочувствительный) • Программа 126 "Нарушение менструального цикла" (Тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, индекс свободного тестостерона)

ТОЛЬКО В МЛ ДІЛА

- предоставляется специализированный контейнер, сертифицированный для исследования кортизола в слюне
- референсы ранжированы почасово – возможность проведения мониторинга заместительной терапии при гипокортицизме

<p>Ремиссия</p>	<p>Ремиссия обычно подтверждается</p> <ul style="list-style-type: none"> • у пациентов с синдромом легкого или циклического Кушинга и тех, кто оказался в состоянии медикаментозного эукортизолизма перед операцией, при выявлении нормального суточного ритма (то есть – низкий уровень ночного кортизола в слюне или в крови) • после селективного удаления опухоли-утренний кортизол в сыворотке крови <5 мкг/дл (<138 нмоль / л) или кортизол в суточной моче <28-56 нмоль/сут (<10-20 мкг/сут) в течение 7 дней • восстановление функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в пределах 6 месяцев после операции может указывать на высокий риск рецидива. Рецидив после резекции эктопической АКГГ – секретирующей опухоли отражает метастазирование.
<p>Лечение в срочном порядке (24-72 ч) при прогрессировании угрожающих жизни осложнений эндогенного гиперкортицизма (тромбоэмболии легочной артерии, сердечно-сосудистых осложнений)</p>	<p>КДЛ №19 "Контроль эффективности терапии непрямыми антикоагулянтами" (Протромбиновый тест (МНО), Д-димер)</p> <p>Проведение терапии антикоагулянтами, особенно у пациентов с превышением более чем в 5 раз показателей кортизола в суточной моче или лежащих больных.</p>

Список литературы:

1. Clinical practice guideline for managing Cushing's syndrome by Endocrine Society and the European Society for Endocrinology. Nieman LK, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015
2. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526-1540
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. Consensus statement. J Intern Med 2014; 275: 104-115.
4. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384, «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги АГ», 2012
5. Шилин Д.Е., Шилина С.Ю. Лабораторная диагностика и контроль терапии заболеваний коры надпочечников (лекция) Издание: Клиническая лабораторная диагностика, 2008г