

21-дезоксикортизола и его метаболита методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Определение кортизола прямыми методами иммуноанализа без использования хроматографии лишено смысла, так как в этом случае вместе с кортизолом определяется близкий ему по структуре 21-дезоксикортизол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Bachega T. A., Billerbeck A. E., Marcondes J. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52, N 5. — P. 601–607.
3. Bristow J., Gitelman S. E., Tee M. K. et al. // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 12919–12923.
4. Brotherton J., Rothbart B. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 28, N 6. — P. 641–649.
5. Charmandari E., Pincus S. M., Matthews D. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 2238–2244.
6. Charmandari E., Merke D. P., Negro P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 5. — P. 2228–2236.
7. Franks R. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39, N 6. — P. 1099–1103.
8. Geley S., Peter M., Johrer K. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 101. — Suppl. 1. — P. 15–31.
9. Gueux B., Fiet J., Pham-Huu-Tsung M. T. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1985. — Vol. 108, N 4. — P. 537–544.
10. Homma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 12. — P. 6087–6091.
11. Kao P. C., Machacek D. A., Magera M. J. et al. // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2001. — Vol. 31, N 2. — P. 199–204.
12. l'Allemand D., Tardy V., Gruters A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4562–4567.
13. Maitra A., Shirwalkar H. // Indian J. Exp. Biol. — 2003. — Vol. 41, N 7. — P. 701–709.
14. Mellon S. H., Miller W. L. // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 84. — P. 1497–1501.
15. Merke D. P. et al. // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 74, N 2. — P. 329–334.
16. Minutti C. Z., Lacey J. M., Magera M. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3687–3693.
17. Morel Y., Miller W. L. // Adv. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 20. — P. 1–4.
18. Nahoul K., Adeline J., Bercovici J. P. et al. // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 33, N 6. — P. 1167–1172.
19. New M. I. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1038. — P. 14–43.
20. Saisho S., Shimozawa K., Jata J. et al. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33, N 1. — P. 27–34.
21. White P. C., New M. J., Dupont B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 5–10.

Поступила 04.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.45-006.488-07:616.634:577.175.52]-074

Н. С. Кузнецов, Д. Г. Бельцевич, Н. П. Гончаров, Л. Е. Кац, Г. В. Кацья, Г. С. Колесникова, А. В. Ильин, Г. А. Мельниченко

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ — ПАТОГНОМОНИЧНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРИЗНАК ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

У 46 оперированных больных определен уровень метилированных производных катехоламинов (МПК) — метанефрина и норметанефрина. Больные разделены на 2 группы. 1-я группа — 24 пациента, у которых при гистологическом исследовании выявлена хромоаффинная опухоль. Возраст больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 37,8 года). 2-я группа — 22 пациента, у которых удалены опухоли надпочечников коркового происхождения либо забрюшинные опухоли вненадпочечникового генеза. Возраст больных варьировал от 11 до 67 лет (в среднем 44,3 года). При гистологическом исследовании в этой группе больных были выявлены: альдостеромы — 7 наблюдений, гормонально-неактивные аденомы коры надпочечников — 6, аденокарцинома коры надпочечников — 5, кортикостерома — 1 наблюдение, лимфосаркома надпочечника — 1, аденолипома — 1, рак почки — 1.

У всех больных 1-й группы отмечено увеличение хотя бы одного из показателей МПК не менее 110% по отношению к верхней границе нормы. В среднем превышение уровня МПК по отношению к верхней границе нормы составило для метанефрина 456%, для норметанефрина 574%. У 21 из 22 больных 2-й группы с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства нехромоаффинного происхождения повышения уровня суточной экскреции МПК выявлено не было. У 1 больного 2-й группы с гистологически верифицированной смешанно-клеточной аденомой коры надпочечника было отмечено повышение суточной экскреции метанефрина на 17% выше верхней границы референсных значений. Таким образом, чувствительность метода составила 100%, специфичность 95,5%. Нижняя граница достоверного диагностического интервала значений суточной экскреции МПК для феохромоцитомы составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина.

Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

Ключевые слова: определение уровня метилированных производных катехоламинов, диагностика, феохромоцитома.

The levels of the methylated catecholamine derivatives (MCD) metanephrine and normetanephrine were measured in 46 patients operated on. The patients were divided into 2 groups: 1) 24 patients in whom chromaffinoma was histologically detected; their age varied from 9 to 75 years (mean 37.8 years); 2) 22 patients who had undergone adrenal cortical tumors or retroperitoneal tumors of extraadrenal genesis; their age ranged from 11 to 67 years (mean 44.3 years). In this group of patients, a histological study revealed aldosteromas in 7 cases, hormonally inactive adrenal cortical adenomas in 6, adrenocortical carcinoma in 5, corticosteroma in 1, adrenal lymphosarcoma in 1, adrenolipoma in 1, and renal cancer in 1. In all the patients from Group 1, there was an increase of one MCD index for instance of less than 110% of the upper normal range. The average excess of MCD levels over the upper normal range is 456% for metanephrine and 574% for normetanephrine. No increase in the level of daily MCD excretion was found in 21 out of the 22 Group 2 patients with nonchromaffin adrenal and retroperitoneal tumors. In this group, 1 patient with histologically verified mixed-cell adenocarcinoma of the adrenal cortex was observed to have a

daily metanephrine excretion increase by 17% above the upper reference range. Thus, the sensitivity of the method was 100%; its specificity was 95.5%. The lower confidence diagnostic interval for the values of daily MCD excretion was 714 µg/day for metanephrine and 1500 µg/day for normetanephrine.

The procedure for determining free MCD in plasma has a high sensitivity and specificity and may be once used as a screening for the symptomatic nature of disease in patients with arterial hypertension.

Key words: *estimation of the level of methylated catecholamine derivatives, diagnosis, pheochromocytoma.*

Феохромоцитома выявляется в 20—150 наблюдениях на 100 000 аутопсий [5, 8]. Особенно неутешительны данные о том, что в 30—60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается постмортиально [9].

На современном этапе результаты топической и лабораторной диагностики феохромоцитом представляются достаточно информативными, в большинстве исследований приводятся результаты, близкие к абсолютным. Однако применяются эти методы в поздние сроки заболевания, а не на этапе первичной диагностики. Если углубленное гормональное и топическое обследование всех больных с высокими цифрами артериального давления (АД) проводить как скрининг опухолей надпочечников, то финансовые затраты по этой статье будут сравнимы с медицинским бюджетом отдельных стран. Актуальной задачей является выбор чувствительного и высокоспецифичного (последнее наиболее важно) лабораторного показателя, который смог бы решить как эпидемиологическую задачу исключения симптоматического характера гипертензии, так и проблему дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

Среди методов лабораторной диагностики хромаффинных опухолей до последнего времени наиболее часто использовался метод определения экскреции адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в суточной моче, а также в моче, собранной в течение 3 ч после гипертензивного приступа.

Чувствительность метода, определяющего экскрецию катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после гипертензивного криза, колеблется в широких пределах — от 65 до 89% [3, 6]. Исследование выполняется у пациентов с пароксизмальным типом артериальной гипертензии. Невысокая чувствительность метода определяется тем, что причины гипертензивного криза у больных с феохромоцитомой могут быть различными. Кроме опухолевой экскреции катехоламинов в сосудистое русло, причиной подъема АД может быть высвобождение избытка норадреналина из пресинаптического депо [3]. В последнем случае повышения катехоламинов в моче выявлено не будет. Метод неспецифичен в отношении больных с симпатoadреналовыми кризами неопухолевого генеза. На результаты определения могут повлиять большое исходное количество мочи в мочевом пузыре на момент приступа, прием гипотензивных препаратов, пищи с высоким содержанием ванилина, а также наличие почечной недостаточности, предшествующие физическая и эмоциональная нагрузки. Осложняет интерпретацию результатов отсутствие общепринятых референсных значений для 3-часовой экскреции катехоламинов. Результаты вынужденно сравниваются с нормами суточной

экскреции катехоламинов, которая является усредненной, включающей как фазу сна и отдыха, так и фазу бодрствования.

Чувствительность метода определения суточной экскреции адреналина, норадреналина и ВМК у больных с феохромоцитомой уступает чувствительности определения этих показателей при 3-часовой экскреции и составляет 50—82% [3, 6]. Метод может быть использован при различных вариантах течения гипертензии у больных с феохромоцитомой, в то время как 3-часовая экскреция исследуется лишь после приступообразного подъема АД. Определение суточной экскреции катехоламинов имеет большую специфичность из-за нивелирования пароксизмальных колебаний экскреции катехоламинов у здоровых (в отношении феохромоцитомы) лиц.

Для исследования свободных катехоламинов плазмы (адреналина, норадреналина) забор крови необходимо проводить в момент интенсивного опухолевого выброса. Это связано с быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов из плазмы (менее 1 мин), поэтому надежность определения этих показателей крайне мала. На современном этапе метод практически не применяется.

Общим недостатком лабораторных методов определения адреналина и норадреналина в плазме, 3-часовой и суточной экскреции катехоламинов является то, что повышение этих показателей часто встречается при заболеваниях, в патогенезе которых отмечается гиперфункция симпатико-адреналовой системы. В спектр этих нозологий можно включить гипертоническую болезнь, нейроциркуляторную дистонию с симпатoadреналовыми кризами, синдром тиреотоксикоза, а также различные психические расстройства, сопровождающиеся паническими состояниями. Исходя из изложенного выше, можно заключить, что на основании изолированной информации об экскреции адреналина и норадреналина диагноз хромаффинной опухоли ни подтвердить, ни опровергнуть нельзя.

Определение уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) в биологических средах использовалось для диагностики феохромоцитомы достаточно давно. Однако лишь в конце XX столетия была обоснована патогенетическая связь повышенного уровня МПК и наличия хромаффинной опухоли [4, 7].

В норме (при отсутствии феохромоцитомы) МПК образуются в результате инактивации (метилирования) норадреналина в синаптическом пространстве ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. Было доказано, что этот фермент вырабатывается клетками любой хромаффинной опухоли. Возможно, что этот процесс является адапторным механизмом внутриопухолевой инактивации катехоламинов. С практической точки

зрения бывает трудно объяснить, как опухоль больших размеров (5 см и более) может протекать бессимптомно. В нашей практике есть наблюдения, когда манифестация клинических проявлений феохромоцитомы размером 10 см отмечена за 2—3 мес до постановки диагноза. На ранних этапах изучения хромаффинных опухолей среди причин позднего проявления клинической картины гиперкатехоламинемии отмечали внутриопухолевые кровоизлияния [2], что нелогично, так как кровоизлияние не может объяснить длительное скрытое клиническое течение феохромоцитомы. Предположение, что при злокачественном характере роста снижается дифференцировка хромаффинных клеток и, как следствие, утрачивается возможность синтезировать катехоламины, также маловероятно, потому что, как правило, в процессе роста опухоли клинические проявления гиперкатехоламинемии возникают в поздние сроки и нарастают по интенсивности.

Цель исследования — определить чувствительность и специфичность определения суточной экскреции МПК в диагностике феохромоцитомы.

Материалы и методы

Экскреция метанефрина, норметанефрина в суточной моче определялась в лаборатории гормонального анализа Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия) для метанефрина и норметанефрина.

С декабря 2003 по декабрь 2005 г. в ЭНЦ РАМН проведено 280 исследований экскреции МПК в суточной моче. У 145 пациентов показанием к определению МПК являлось выявление гормональной активности при наличии опухоли надпочечников, у 135 больных — исключение симптоматического характера артериальной гипертензии.

За указанный выше период из 145 больных с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства прооперированы 46 пациентов. Средний возраст оперированных больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 41,3 года). Женщин было 27 (58,7%), мужчин — 19 (41,3%). Оперированные больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 24 пациента, у которых при гистологическом исследовании выявлена хромаффинная опухоль. Средний возраст больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 37,8 года). Среди них было 13 (54,2%) женщин, 11 (45,7%) мужчин. У всех больных 1-й группы отмечена надпочечниковая локализация феохромоцитомы, в том числе у 3 детей отмечено синхронное вненадпочечниковое поражение. У 2 мальчиков 9 и 11 лет дополнительно выявлялись параганглиомы, у девочки 16 лет — опухоль мочевого пузыря.

Во 2-ю группу включены 22 пациента, у которых удалены опухоли надпочечников коркового происхождения (21 больной) либо забрюшинные опухоли вненадпочечникового генеза (1 больной). Средний возраст больных варьировал от 11 до 67 лет (в среднем 44,3 года), женщин было 14 (63,6%), мужчин — 8 (36,4%). При гистологическом исследова-

нии в этой группе были выявлены: у 7 больных — аденомы коры надпочечников с клинко-лабораторным синдромом первичного гиперальдостеронизма, у 6 — аденомы коры надпочечников без клинко-лабораторных признаков гормональной активности, у 5 — аденокортикальный рак, у 1 больного — аденома коры надпочечников с клинко-лабораторным синдромом гиперкортицизма, у 1 — лимфосаркома надпочечника, у 1 — аденолипома, у 1 больного — рак почки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ "Statistica for Windows" (Statsoft. Inc. 1999).

Результаты и их обсуждение

У всех больных 1-й группы (с хромаффинными опухолями) отмечено увеличение хотя бы одного из показателей МПК не менее 110% по отношению к референсному значению верхней границы нормы. В среднем превышение уровня МПК по отношению к верхней границе нормы составило для метанефрина 456%, для норметанефрина 574%. Повышение уровня норметанефрина при нормальных значениях метанефрина выявлено у 11 пациентов 1-й группы. Повышение уровня метанефрина при нормальных значениях норметанефрина выявлено у 7 пациентов. Повышение обоих показателей отмечено у 6 пациентов.

У 6 больных 1-й группы не отмечено повышения АД, они были обследованы с предварительным диагнозом: гормонально-неактивная опухоль надпочечника. Размер клинически бессимптомных феохромоцитом варьировал от 4,5 до 11 см.

Одна больная длительное время наблюдалась по поводу "гормонально-неактивной" опухоли надпочечника (на основании нормальных показателей адреналина, норадреналина и ВМК суточной мочи) и "эссенциальной" (?) гипертензии. Данной больной оперативное лечение было предложено при размере опухоли 6 см, когда при обследовании было выявлено повышение суточной экскреции норметанефрина в 4 раза.

У 5 больных 1-й группы была определена экскреция МПК в сроки не менее 1 мес после проведения оперативного лечения. Во всех наблюдениях уровень МПК — в пределах нормы.

Чувствительность метода составила 100%.

У 21 из 22 больных 2-й группы с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства нехромаффинного происхождения повышения уровня суточной экскреции МПК выявлено не было. У 1 больного 2-й группы с гистологически верифицированной смешанно-клеточной аденомой коры надпочечника было отмечено повышение суточной экскреции метанефрина на 17% выше верхней границы референсных значений.

Примечательно, что 3 больных из 2-й группы поступили в стационар с диагнозом: феохромоцитома надпочечниковой локализации с типичными для феохромоцитомы клиническими проявлениями; у 2 из них отмечено повышение уровня катехоламинов и ВМК суточной мочи. При гистологическом исследовании у 2 больных выявлена светлоклеточная аденома коры надпочечника, у 1 боль-

Содержание метанефрина, норметанефрина в суточной моче у пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы

Статистические параметры	Метанефрин, мкг/сут (n = 14)	Норметанефрин, мкг/сут (n = 18)
Среднее значение	2458,2	4446,0
Медиана	2413,0	3157,0
Стандартное отклонение	± 1454,1	± 3072,2
25; 75% процентиля	1358,8; 2991,8	2800,0—7898,4
10; 90% процентиля	714,0; 4257,0	1528,0—7898,4
Разброс значений	549—5625	765—12746

ной после дополнительного обследования выявлялся альдостерома.

Специфичность метода составила 95,5%. Если учесть, что у больных с феохромоцитомами превышение референсных значений экскреции МПК отмечалось не менее, чем на 100%, то единственное "ложноположительное" заключение можно трактовать как сомнительное. С этой оговоркой специфичность метода в нашем исследовании достигает абсолютных значений.

У больных 1-й и 2-й групп единого спланированного исследования экскреции адреналина, норадреналина и ВМК в моче не проводилось. В ЭНЦ РАМН такое исследование проведено ранее [1]. Чувствительность метода определения 3-часовой экскреции составила 87,1%, специфичность 78%, аналогичные показатели для метода определения суточной экскреции составляют 57,7 и 82% соответственно. Статистические различия чувствительности и специфичности определения суточной экскреции МПК в сравнении с суточной и 3-часовой экскрецией катехоламинов достоверны ($p < 0,01$).

С целью определения доверительного диагностического интервала значений МПК для феохромоцитомы были статистически обработаны показатели 14 пациентов с повышенным содержанием метанефрина и 18 пациентов с повышенным содержанием норметанефрина (см. таблицу).

Нижняя граница доверительного диагностического интервала значений суточной экскреции

МПК для феохромоцитомы составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина.

Выводы

1. Уровень МПК является интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

2. В лабораторной диагностике хромоаффинных опухолей произошел качественный процесс — появилась возможность определения патогномичного лабораторного признака феохромоцитомы — повышенного уровня МПК.

3. Применение данного метода позволяет решить еще более насущную с эпидемиологической точки зрения проблему. Нормальный уровень МПК в биологических жидкостях позволяет отрицать с высокой степенью вероятности симптоматический генез гипертонии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромоаффинной опухолью. Метод определения МПК может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — № 1. — С. 44—50.
2. Казеев К. Н., Куратов Л. В., Богданов В. И. // Сов. мед. — 1979. — № 12. — С. 70—75.
3. Bravo E. L., Gifford R. W. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311. — P. 1298—1303.
4. Eisenhofer G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 6. — P. 2175—2185.
5. Gauer J. M., Kaser H., Zingg E. J. // Aktuel. Urol. — 1988. — Bd 19, N 1. — S. 7—12.
6. Goldstein R. E., O'Neill J. A., George W. et al. // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 229, N 6. — P. 755—759.
7. Lenders J. W., Keiser H. R., Goldstein D. S. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123, N 2. — P. 101—109.
8. McNeil A. R., Blok B. H., Koelmeyer T. D. et al. // Aust. N. Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, N 6. — P. 648—652.
9. Scully R. E., Mark E. J., McNeely W. F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319, N 20. — P. 1336—1343.

Поступила 25.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.173-06:616.441-008.1+616.11-07

Н. В. Изможерова¹, А. А. Попов¹, О. Ю. Стрюкова², А. Н. Андреев¹, Н. В. Тагильцева¹

ЧАСТОТА ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

¹Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. А. Н. Андреев) Уральской государственной медицинской академии, ²лаборатория иммунологии онтогенеза (зав. — доктор мед. наук И. А. Тузанкина) Института иммунологии и физиологии (дир. — акад. РАН и РАМН В. А. Черешнев) УрО РАН, Екатеринбург

Цель работы — оценка частоты тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе. В одномоментное исследование включены 554 женщины (средний возраст $52,6 \pm 6,1$ года). Оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, частоту артериальной гипертонии (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, тяжесть климактерического синдрома (КС).

В результате исследования эутиреоз диагностирован у 381 (68,8%) пациентки, гипотиреоз — у 168 (30,3%) женщин, из них в 35 (20,8%) случаях — впервые, гипертиреоз — у 5 (0,9%) женщин. Из 133 пациенток, получавших терапию L-тироксин, у 54 (40,6%) гипотиреоз был компенсирован. В 78 (58,7%) случаях доза L-тироксина была недостаточной. Уро-