

39. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 787–803.
40. Robbins R. J., Larson S., Sinha N. et al. // J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 43, N 11. — P. 1482–1488.
41. Rosario P. W., Reis J. S., Barroso A. L. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2004. — Vol. 25. — P. 1077–1081.
42. Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 714–720.
43. Sawka A. M., Thephamongkol K., Brouwers M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3668–3676.
44. Schroeder P., Haugen B., Pacini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 3. — P. 878–884.
45. Shah J. P., Loree T. R., Dharker D., Strong E. W. // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 166. — P. 331–335.
46. Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. // Ann. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 4. — P. 328–330.
47. Shaha A. R. // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110. — P. 183–193.
48. Shaha A. R. // Laryngoscope. — 2004. — Vol. 114. — P. 393–402.
49. Sosaj A., Bowman H. M., Tielsch J. M. et al. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 320–330.
50. Spencer C. // Thy. Internat. — 2003. — Vol. 4.
51. Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 622–627.
52. Thyroid Carcinoma / Ed. M. M. Kaplan // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 469–766.
53. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P. // Wld J. Surg. — 1996. — Vol. 20. — P. 88–93.
54. Udelsman R., Shaha A. R. // Lancet Oncol. — 2005. — Vol. 6. — P. 529–531.
55. Verkooijen R. B., Stokkel M. P., Smit J. W., Pauwels E. K. // Eur. J. Nucl. Med. — 2004. — Vol. 31, N 4. — P. 499–506.
56. Woodrum D. T., Gauger P. G. // J. Surg. Oncol. — 2005. — Vol. 89, N 3. — P. 114–121.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-07:616.316-008.84:577.175.534

А. М. Лапшина, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, С. Д. Арапова, Л. Я. Рожинская

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, Москва

В последние годы широко применяется метод исследования стероидных гормонов (кортизола, тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, прогестерона, эстрадиола) в слюне, как для научных исследований, так и в клинической практике, для диагностики патологии надпочечников и половых желез [15, 19, 26, 32].

На протяжении последних 30 лет кортизол в слюне измеряют для изучения функции надпочечников и системы регуляции гипофиз—надпочечники как в физиологических условиях, так и при патологии, однако в настоящее время остается ряд дискуссионных вопросов [28, 31].

Физиологические особенности свободного кортизола при его исследовании в слюне. При измерении свободных форм стероидов в слюне, включая и кортизол, необходимо было ответить на вопрос, зависит ли их концентрация от скорости выделения слюны в протоки. В ходе исследования со стимуляцией слюноотделения собирали образцы слюны по 50 мкл каждые 30 с, измерения концентрации кортизола показали отсутствие различий до и после активации слюноотделения. Таким образом, была доказана независимость концентрации свободного кортизола в слюне от скорости тока слюны, что имеет принципиальное значение при интерпретации результатов.

Известно, что в слюне присутствует фермент НВ-гидроксистероиддегидрогеназа, конвертирующая кортизол в кортизон, поэтому было необходимо ответить на вопрос: насколько концентрация кортизола в слюне соответствует уровню свободного гормона в крови? Клинические исследования на добровольцах, у которых продукция собственного кортизола была "выключена" введением дексаметазона с последующим экзогенным введением кортизола гемисукцината в дозе 2,5–5 мг, показали, что

содержание свободного кортизола в крови и в собранных порциях слюны было полностью идентичным уровню гормона в обеих биологических жидкостях, причем в широком диапазоне его концентраций. Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможная конверсия кортизола в кортизон имеет место, но она существенно не влияет на количественные параметры кортизола в слюне. Исследование с дексаметазоном с последующим экзогенным введением кортизола и взятием крови со сбором слюны каждые 60 с продемонстрировало быстрое проникновение свободного кортизола в слюну из крови, о чем свидетельствовало многократное увеличение его уровня в слюне одновременно с повышением концентрации кортизола в крови.

Преимущества определения свободного кортизола в слюне перед его исследованием в сыворотке и плазме крови. Наиболее очевидное преимущество исследования кортизола и других стероидных гормонов в слюне — это определение свободных форм гормонов. Неинвазивный сбор исследуемого материала (сбор слюны возможен в амбулаторных условиях) позволяет избежать стрессовых ситуаций, связанных с посещением стационара, взятием крови из вены, легковосполним у детей [17].

Исследование слюнной жидкости для определения уровня кортизола существенно снижает затраты, так как в большинстве случаев не требует госпитализации больного. Достаточно однократного визита к доктору с получением четкой инструкции о правильности и временном интервале сбора слюны в домашних условиях. Кроме того, снижаются транспортные расходы, а также расходы на преаналитическом этапе (центрифугирование крови, использование вакуум-тейнеров, работа квалифицированного персонала, замораживание плазмы), ко-

торые могут превышать стоимость самого гормонального теста.

Необходимо учитывать тот факт, что гемолиз крови, плазмы или сыворотки приводит к искажению результатов, что создает дополнительные диагностические трудности и особенно проблематично для современных прямых автоматизированных систем определения стероидных гормонов.

В последнее время выявлена еще одна серьезная проблема на преаналитическом этапе. Практически все вакуум-тейнеры, используемые для забора крови, изготовленные из материалов, разделяющих сыворотку и форменные элементы, контаминируют плазму, а стенки пробирки сорбируют стероиды из плазмы и тем самым могут искажать результаты определения гормонов. Это приводит к гипо- или гипердиагностике в эндокринологической практике и "деформации" научных исследований или к прямым артефактам.

По данным исследований ряда авторов, образцы слюны длительно хранятся [14]. При воздействии низких температур, повторных замораживаниях и оттаиваниях концентрация кортизола в слюне не изменяется [9]. Центрифугированные образцы слюны для анализа концентрации кортизола могут храниться при 5°C в течение 1 года, но хранение этих образцов не рекомендуется при комнатной температуре. Однако S. Lipson и соавт. считают, что образцы слюны при комнатной температуре могут храниться до 6 мес без изменения содержания кортизола [19]. Собранные пробы слюны также могут храниться в обычном домашнем холодильнике 10–12 дней, а в случае необходимости допустимо замораживание в морозильной камере бытового холодильника, что не изменит концентрацию кортизола.

Известно, что 90–93% кортизола в плазме крови находится в связанном виде, из них около 80% связано со специфическим кортикостероидсвязывающим глобулином (транскортином). Меньшее количество гормона соединено с альбумином и совсем незначительное — с другими белками плазмы, и только несвязанная фракция кортизола является биологически активной. На уровень транскортина влияет ряд заболеваний. Повышение концентрации этого белка описано при сахарном диабете, заболеваниях щитовидной железы, сопровождающихся тиреотоксикозом, тогда как при гипотиреозе его синтез снижается [1]. При беременности в связи с высоким содержанием эстрогенов в крови отмечено повышение уровня транскортина, так же как и при приеме эстрогенсодержащих препаратов (оральные контрацептивы) [25]. Различные заболевания почек (нефриты, почечная недостаточность), печени сопровождаются снижением содержания транскортина в крови. Влияния колебаний уровня транскортина можно избежать при исследовании кортизола в слюне, которая не содержит в значительных количествах белки и поэтому является оптимальным биологическим материалом. Содержание кортизола в слюне отражает концентрацию свободной, физиологически активной фракции гормона, циркулирующего в крови (точность и надежность определения концентрации свободного кортизола в слюне была подтверждена

методом масс-спектрографии [31]). Измерение уровня кортизола в сыворотке крови показывает концентрацию общего кортизола, т. е. связанного с транскортином и альбумином, и не всегда точно отражает состояние системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники. Во многих случаях изменение содержания кортизола в крови обусловлено нарушением связывающей способности транскортина. В исследовании K. Samunkova [25] было показано, что уровень кортизола плазмы был повышен у женщин, принимающих оральные контрацептивы, тогда как уровень кортизола в слюне у этой же категории испытуемых был в норме.

Результаты исследования свободного кортизола в слюне у здоровых добровольцев. Продукция кортизола, определяемая по уровню в слюне, подчинена АКГГ-зависимому циркадианному ритму с пиковыми уровнями рано утром и самыми низкими уровнями ночью [2, 20, 24]. По уровню свободного кортизола в слюне с частым ее забором можно проследить за физиологическими колебаниями активности гипоталамо—гипофизарно—адреналовой системы на протяжении дня, месяца, года и т. д., тогда как по уровню кортизола в крови это сделать практически невозможно.

Исследование концентрации свободного кортизола в крови и в собранных в это же время порциях слюны у 108 здоровых людей показало полную количественную идентичность гормона в обеих биологических жидкостях, причем в широком диапазоне его концентраций. Коэффициент корреляции между уровнями кортизола в двух средах составил 0,81 [16].

В исследовании, проведенном E. Aardal-Eriksson и A. Holm [2], параллельно были взяты образцы крови и слюны у 197 человек (без патологии гипоталамо-гипофизарной системы), утром и вечером. Было показано, что как небольшое, так и значительное колебание уровня кортизола в сыворотке крови отражалось на показателях кортизола в слюне. В более поздних исследованиях [3] те же авторы изучали реакции кортизола слюны и сыворотки крови у 45 здоровых добровольцев на фоне проведения различных тестов по оценке функции гипоталамо-гипофизарной системы (тест с инсулиновой гипогликемией, тесты с введением кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), АКГГ). У 42 из 45 человек в результате проведенных тестов выявлено, что чувствительность метода определения кортизола в слюне выше, чем исследования кортизола в сыворотке крови. Исследование кортизола слюны может быть использовано как альтернативный метод при проведении функциональных эндокринных тестов, так как его определение в слюне существенно облегчает проведение тестов с АКГГ, дексаметазоном, инсулином и снимает влияние стресса, обусловленное многократным забором крови, на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

Результаты исследования свободного кортизола в слюне у здоровых детей. По данным исследования W. Kiess [17] и соавт., в которое вошли 138 младенцев, детей и подростков, содержание кортизола в слюне коррелировало с возрастом, пубертатным статусом, массой тела. Ожидаемые суточные вари-

ции наблюдались у пациентов старше 1 года, в отличие от детей в возрасте до 1 года, что соответствовало результатам других исследований. Был сделан вывод, что исследование кортизола в слюне — надежный и удобный способ для оценки функции коры надпочечников у детей старше 1 года.

Результаты исследования свободного кортизола в слюне у беременных женщин. Несколько иная ситуация наблюдается у женщин во время беременности. В течение всей беременности и на поздних ее сроках сохраняется суточный ритм секреции кортизола при повышении уровня кортизола слюны по мере приближения родов, а через 3—5 дней после родов отмечается быстрое снижение концентрации кортизола в слюне. Интересно, что в исследовании В. Allolio и соавт. [4] не было выявлено корреляции между содержанием КРГ в плазме, АКТГ, кортизолом сыворотки крови и слюны на поздних сроках беременности. Авторы пришли к заключению, что, несмотря на возрастающие уровни КРГ на поздних сроках беременности (в связи с плацентарной продукцией), КРГ оказывал незначительное влияние на базальную функцию коры надпочечников. Кроме этого, авторы предполагают, что высокие уровни прогестерона на поздних сроках индуцировали состояние глюкокортикоидной резистентности, обусловленное антиглюкокортикоидными эффектами прогестерона.

Результаты исследования свободного кортизола в слюне у больных с ожирением. В исследовании Р. Neudeck и соавт. [21] была продемонстрирована взаимосвязь между массой тела, наличием булимии и базальным уровнем кортизола в слюне, в том числе и на фоне проведения супрессивного теста с дексаметазоном. У 30% испытуемых с ожирением и булимией базальный уровень кортизола в слюне оказался повышенным и не обнаружено подавления кортизола на фоне теста с дексаметазоном.

Таким образом, кортизол в слюне является адекватным показателем, отражающим гормональные изменения в организме человека, связанные с наличием острого и хронического стресса, избыточной массы тела, нарушением пищевого поведения, возраста, с беременностью. Определение концентрации кортизола в слюне — удобный показатель при проведении различных функциональных тестов, применяемых для оценки состояния гипоталамо-гипофизарной системы.

Клиническая значимость исследования кортизола в слюне на начальном этапе диагностики эндогенного гиперкортицизма. В некоторых случаях на начальных этапах диагностики гиперкортицизма могут возникнуть сложности, когда симптомы эндогенной гиперсекреции глюкокортикоидов нечеткие, развиваются медленно и необходима дифференциальная диагностика между эндогенным гиперкортицизмом и повышением секреции кортизола при таких состояниях, как ожирение, гипертензия, сахарный диабет, затяжные депрессии и др. [18, 22, 26, 30]. В таких ситуациях, по данным некоторых авторов, успешно применяется определение концентрации кортизола в слюне в 24 ч [11, 23, 24, 30].

В исследовании М. Yaneva и соавт. [33] принимали участие 63 пациента с различными формами эндогенного гиперкортицизма и 54 человека с ожи-

рением, у которых определяли значимость исследования уровня кортизола в слюне 24 ч и сопоставляли эти результаты с результатами исследования свободного кортизола в суточной моче на начальном этапе диагностики гиперкортицизма. У всех пациентов с гиперкортицизмом концентрация кортизола в слюне в 24 ч составила более 2 нг/мл (5,52 нмоль/л), в то же время и у 3 пациентов из контрольной группы были получены сходные результаты: 2 нг/мл (5,52 нмоль/л), 2,05 нг/мл (5,66 нмоль/л) и 3,6 нг/мл (9,96 нмоль/л). У пациентов с гиперкортицизмом концентрация кортизола в слюне в 24 ч тесно коррелировала с концентрацией свободного кортизола в моче, собранной за те же 24 ч, что подтверждает 100% чувствительность и 96% специфичность метода. Ежедневные измерения концентрации кортизола слюны в 24 ч, проводимые в течение 2 нед и более у отдельной группы из 5 больных с яркими проявлениями болезни Иценко—Кушинга (БИК), с субклиническим гиперкортицизмом при первичном поражении надпочечников, подозреваемым гиперкортицизмом, гормонально-неактивной опухолью гипофиза и пролактиномой, показали такую же, если не лучшую, диагностическую значимость этого метода по сравнению с "золотым" стандартом, каким является измерение уровня свободного кортизола в моче. В исследовании А. Viardot и соавт. [29] также изучали информативность определения уровня кортизола в слюне в 24 ч, проводили сравнения с содержанием свободного кортизола в суточной моче до и после проведения малой дексаметазоновой пробы у пациентов с подозрением на гиперкортицизм и у здоровых добровольцев. В итоге была показана 100% чувствительность и специфичность этого метода в диагностике гиперкортицизма. Вместе с тем у женщин на поздних сроках беременности с сохраненным суточным ритмом секреции кортизола, отмечено его повышение в слюне; специфичность метода уменьшалась и не превышала 75%. В исследовании G. Reimondo и соавт. [24] также показано, что определение уровня кортизола в слюне в 24 ч имеет важное значение для скрининга гиперкортицизма, сопоставимо с результатами уровня кортизола в сыворотке и моче и является простым и удобным методом.

В крупном исследовании М. Trilck и соавт. [28], заслуживающем более подробного рассмотрения, сравнивали профили кортизола у пациентов с доказанной БИК с концентрациями кортизола у здоровых людей, а также у детей с ожирением. Уровень кортизола в слюне измеряли у 150 больных с БИК (30 детей и 120 взрослых, возраст от 4 до 70 лет), 100 здоровых людей (55 детей и 45 взрослых, возраст от 6 до 60 лет) и 31 ребенка (7—15 лет) с возрастным индексом массы тела выше 90-й перцентили. Собирали 5 образцов слюны в течение дня: в 6—8 ч, 11—12 ч, 16—18 ч, 19—20 ч и 22 ч. Содержание кортизола определяли с помощью радиоиммунного анализа (INCSTAR Corporation Stillwater, Minnesota, США). У здоровых людей концентрация утреннего кортизола в слюне составляла 3—19 мкг/л (8,2—52,4 нмоль/л). В течение дня его уровень снижался: до 1—11 мкг/л в 11—12 ч (2,7—30 нмоль/л), в 16—18 ч — менее 1—6 мкг/л (2,7—

16,2 нмоль/л), в 19–20 ч — менее 1–4,5 мкг/л (2,7–12,5 нмоль/л) и в 22 ч — менее 1–2,9 (2,7–7,8 нмоль/л). Полученные результаты продемонстрировали корреляцию с возрастом, ростом и массой тела. У больных БИК суточный ритм секреции кортизола был нарушен по сравнению с таковым у здоровых людей. Не выявлено достоверной разницы между уровнем кортизола в слюне и характером его суточного ритма секреции у здоровых детей и детей с ожирением. Исследователи обнаружили высокую чувствительность определения кортизола в 22 ч. Выявлены возрастзависимые максимальные уровни кортизола в слюне в 22 ч для исключения гиперкортицизма: в 6–10 лет — 1 мкг/л (2,7 нмоль/л), 100% специфичность, 87,5% чувствительность; для 11–15 лет — 1,7 мкг/л (4,7 нмоль/л), 100% специфичность, 100% чувствительность; в 16–20 лет — 1,6 мкг/л (4,4 нмоль/л), 100% специфичность, 76,2% чувствительность; в 21 год–60 лет — 1,6 мкг/л (4,4 нмоль/л) — 100% специфичность, 90,9% чувствительность. У пациентов с БИК, доказанной другими методами исследования, были обнаружены следующие уровни кортизола в слюне в 22 ч: в 6–10 лет — 1,9 мкг/л (5,2 нмоль/л), 100% специфичность, 80% чувствительность; 11–15 лет — 1,7 мкг/л (4,7 нмоль/л), 100% специфичность, 100% чувствительность; в 16–20 лет — 2,5 мкг/л (6,9 нмоль/л), 100% специфичность, 84,2% чувствительность; в 21 год–60 лет — 1,9 (5,2 нмоль/л) мкг/л, специфичность 100%, чувствительность 97,6%.

Таким образом, определение кортизола в слюне является чувствительным и надежным методом для разграничения пациентов с нормо- и гиперкортизолиемией. По мнению авторов, наибольшие преимущества этого метода состоят в надежности, неинвазивности и возможности применения в амбулаторных условиях.

Определение свободного кортизола в слюне на фоне проведения тестов с дексаметазоном у пациентов с гиперкортицизмом. При изучении уровня кортизола в слюне у пациентов с БИК на фоне проведения супрессивных тестов с дексаметазоном также получены убедительные результаты [7, 8, 30]. В исследовании Z. Ваггоу и соавт. [5] концентрацию кортизола слюны сравнивали с кортизолом плазмы крови при малом и большом супрессивном тесте с дексаметазоном. При сравнении с плазмой крови кортизол слюны показал лучшие результаты: 100% специфичность и 94% чувствительность (без перекрытия между значениями в контрольной группе и группе пациентов с гиперкортицизмом). Более того, концентрации кортизола в слюне у женщин, принимающих оральные контрацептивы, были в норме, тогда как уровни кортизола в плазме крови в ряде случаев оказались повышены. В работах других авторов показаны сходные результаты при сравнении значений кортизола в слюне и плазме при проведении вышеуказанных тестов. В исследовании M. Castro и соавт. [7, 8] сравнивали концентрации кортизола в плазме и слюне на фоне введения дексаметазона при различных формах гиперкортицизма. Проводили сравнительную оценку содержания кортизола в слюне и плазме на фоне введения 8 мг дексаметазона в день 2 сут подряд и 8 мг

на ночь у 20 пациентов (13 — с БИК, 6 — с синдромом Кушинга, 1 — с АКТГ-эктопированным синдромом), тесты осуществляли с интервалом 1 нед. Забор образцов крови и слюны проводили перед началом теста в 9 ч и после теста. При подавлении кортизола в сыворотке крови на 50% и снижении в слюне на 65% чувствительность и специфичность составили 69 и 100% соответственно при проведении обоих тестов. Такие же результаты были получены при измерении концентрации кортизола в сыворотке и слюне при введении 8 мг дексаметазона в день в течение 2 сут и 1-кратном введении 8 мг дексаметазона у всех пациентов с БИК, с АКТГ-эктопированным синдромом. У 1 пациента с гиперплазией надпочечников не было подавления уровня кортизола в слюне и сыворотке. Таким образом, определение кортизола в слюне и сыворотке является информативным для дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма при проведении теста с 8 мг дексаметазона в день в течение 2 сут и 8 мг за 1 ночь. Однако исследование кортизола в слюне является предпочтительным, так как пациенты не нуждаются в госпитализации в стационар и выполнении венепункции.

Изучение свободного кортизола в слюне у пациентов с надпочечниковой недостаточностью. В настоящее время остается актуальным вопрос о дозировке заместительной глюкокортикоидной терапии и ее мониторинговании у пациентов с различными видами надпочечниковой недостаточности таким образом, чтобы максимально приблизить введение препаратов к физиологической секреции этих гормонов и снизить риск возникновения побочных эффектов от лечения [10]. В последние годы некоторые исследователи предлагали использовать в качестве мониторинга заместительной глюкокортикоидной терапии измерение уровня кортизола в слюне [12, 13]. Однако эти испытания до настоящего момента не дали положительных результатов. Авторы считают очень сложной задачей проводить контроль заместительной глюкокортикоидной терапии по уровню кортизола в слюне, так как существует высокая вариабельность пиков кортизола в слюне после приема препарата, что усложняет четкое установление стандартной дозы заместительной терапии и требует дальнейшего улучшения и индивидуализации проводимой заместительной терапии кортизоном [12, 13]. Таким образом, исследования в направлении мониторингования заместительной глюкокортикоидной терапии у пациентов с различными видами надпочечниковой недостаточности продолжаются и пока не дали однозначных результатов.

Какие же затруднения могут возникать при проведении исследования кортизола в слюне? Наиболее существенная проблема — это различные варианты отхождений от протокола сбора слюны со стороны пациентов. Многие авторы отмечали прием таких запрещенных продуктов незадолго до сбора слюны, как стимуляторы слюноотечения (лимонный сок, сладкая жевательная резинка, кофе, молоко и др.), под воздействием которых изменялся уровень кортизола в слюне [32]. Считается, что воспалительные заболевания полости рта с микрокровоточением

течением из десен являются противопоказанием для изучения уровня свободного кортизола в слюне, так как кровоточивость десен и бактериальная контаминация могут повлиять на концентрацию кортизола в слюне. В исследовании М. Brigitte и соавт. [6] уделили внимание на фактор комплаентности пациентов в процессе сбора слюны по определенным правилам в амбулаторных условиях. В этом исследовании изучали, насколько аккуратно пациенты следовали инструкциям при сборе слюны для измерения уровня кортизола — 6 раз в течение одного дня (немедленно после пробуждения, через 30 мин после пробуждения, а также в 11, 15, 20 и 22 ч). Объективные данные о сборе образцов слюны были получены с помощью электронных мониторов, которые выдавали всем пациентам, 23 из которых были проинформированы о мониторинге по сбору слюны и 24 не информированы. Объективные данные о соблюдении инструкций сравнивали с докладами самих пациентов о точности выполнения инструкций. Результаты исследования показали, что 74% испытуемых достаточно четко следовали инструкциям; 26% до 2 раз отступили от правил, из них подавляющее большинство были из группы неинформированных пациентов. Известно, что содержание свободного кортизола в слюне — динамичный показатель. В ходе исследования было отмечено, что при нарушении правил сбора образцов слюны значительно менялась концентрация свободного кортизола. При четком соблюдении времени сбора материала у комплаентных пациентов отмечали значительное повышение уровня кортизола непосредственно после пробуждения, тогда как у некомплаентных пациентов в отношении времени сбора образцов разница уровней свободного кортизола в слюне между базальной точкой и через 30 мин после нее была незначительна. При сравнении субъективных и объективных данных, полученных с помощью электронных мониторов, о выполнении инструкций по сбору материала исследователи также выявили значительную разницу между результатами информированной и неинформированной групп. Авторы исследования пришли к выводу, что значительное количество пациентов не способно четко следовать инструкциям по сбору слюны в амбулаторных условиях, что отражается на содержании кортизола в собираемых образцах. Для получения объективных данных авторы рекомендуют проводить четкий мониторинг за процессом сбора материала, а также информировать пациентов о влиянии соблюдения правил сбора слюны на результаты проводимых исследований.

Анализ собственных данных позволил предложить следующий способ сбора слюны (предложен сотрудниками отделения гормональной лаборатории ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий): 3 образца слюны собирают в течение 1 ч 3 раза в день (в 8 ч 30 мин, 9 ч, 9 ч 30 мин, 15 ч 30 мин, 16 ч, 16 ч 30 мин, 22 ч, 22 ч 30 мин, 23 ч). Слюну собирают в пробирку с помощью пластиковой соломинки. За 30 мин до сбора образцов слюны еда, питье, жевательная резинка, чистка зубов запрещены, в противном случае необходимо тщательно прополоскать рот водой в течение 5

мин. При окрашивании слюны кровью дальнейший сбор слюны запрещен. Авторы также полагают, что четкое соблюдение правил сбора образцов слюны — залог точного определения концентрации свободного кортизола в слюне [15].

Заключение

Исследование свободного кортизола в слюне является простым, надежным и доступным методом для изучения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и взрослых как в норме, так и при различных заболеваниях гипофиза и надпочечников, по базальным уровням кортизола и на фоне функциональных тестов. Определение концентрации свободного кортизола в слюне позволяет избежать получения ложноположительных результатов при диагностике гиперкортицизма на фоне различных заболеваний, влияющих на уровень общего кортизола крови. Уровень свободного кортизола в слюне — динамичный и чувствительный показатель. Установлена четкая взаимосвязь между временем сбора материала в течение суток, употреблением запрещенных продуктов незадолго до сбора слюны и содержанием в ней свободного кортизола, что диктует необходимость разъяснения пациентам важности строгого соблюдения инструкции по сбору слюны и мониторингования этого процесса со стороны врачей. Исследование уровня свободного кортизола в слюне в качестве контроля заместительной глюкокортикоидной терапии при надпочечниковой недостаточности — это сложная задача, для успешного осуществления которой необходимо продолжить такого рода испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: Руководство. — СПб., 2002. — С. 310—311.
2. Aardal E., Holm A. C. // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1995. — Vol. 33, N 4. — P. 927—932.
3. Aardal-Eriksson E., Karlberg B. E., Holm A. C. // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36, N 7. — P. 215—222.
4. Allolio B., Hoffmann J., Linton E. A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33, N 4. — P. 279—289.
5. Barrou Z., Guiban D., Maroufi A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 134, N 4. — P. 93—96.
6. Brigitte M., Kudielka, Joan E., Broderick, Clemens Kirschbaum // J. Psychosom. Med. — 2003. — Vol. 65, N 6. — P. 313—319.
7. Castro M., Elias P. C., Quidute A. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 878—882.
8. Castro M., Elias L. L. // Abstracts 11th Meeting of the European NeuroEndocrine Association. — Napoli, 2004. — Vol. 4. — P. 24.
9. Clements A. D., Parker C. R. // Psychoneuroendocrinology — 1998. — Vol. 23, N 2. — P. 613—616.
10. Crown A., Lightman S. // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 63, N 5. — P. 483—492.
11. Edwards S., Clow A., Evans P., Hucklebridge F. // Life Sci. — 2001. — Vol. 68, N 18. — P. 2093—2103.
12. Ekman B., Blomgren J. // Program and Abstracts of 12-th International Congress of Endocrinology. — Lisbon, 2004. — P. 306.
13. Freel M., Thomson A., Devers M. // Endocrine Abstracts, 8-th European Congress of Endocrinology. — Glasgow, 2006. — Vol. 11. — P. 25.
14. Garde A. H., Hansen A. M. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2005. — Vol. 65, N 5. — P. 433—436.
15. Goncharov N. P. et al. // The Aging Male. — 2006. — Vol. 9, N 1. — P. 111—122.

16. Hurwitz Eller N., Netterström B., Hansen A. M. // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 159, N 1. — P. 175–185.
17. Kiess W., Meidert A., Dressendorfer R. A. et al. // *Pediatr. Res.* — 1995. — Vol. 37, N 2. — P. 502–506.
18. Kirschbaum C., Hellhammer D. H. // *Psychoneuroendocrinology.* — 1994. — Vol. 77, N 19. — P. 313–333.
19. Lipson S. F., Ellison P. T. // *Hum. Biol.* — 1989. — Vol. 117, N 1. — P. 249–255.
20. Lo M. S., Neg M. L., Azmy B. S., Khalid B. A. // *Singapore Med. J.* — 1992. — Vol. 33, N 6. — P. 170.
21. Neudeck P., Jacoby G. E., Florin I. // *Physiol. Behav.* — 2001. — Vol. 72, N 1–2. — P. 93–98.
22. Picori Gilardi F. // Abstracts 12-th Meeting of the European NeuroEndocrine Association. — Athens, 2006. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. 25.
23. Pruessner J. C., Wolf O. T., Hellhammer D. H. et al. // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 61, N 3. — P. 2539–2549.
24. Reimondo G., Allosino B. et al. // Abstracts 12-th Meeting of the European NeuroEndocrine Association. — Athens, 2006. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. 73.
25. Samunkova K., Vondra K., Hampl R. // *Endocrine Abstracts*, 8-th European Congress of Endocrinology. — Glasgow, 2006. — Vol. 11. — P. 34–35.
26. The Science of Self-Report: Implications for Research and Practice / Eds A. Stone et al. — 2000. — P. 277–296.
27. Smyth J., Ockenfels M. C., Porter L. et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 1998. — Vol. 23, N 4. — P. 353–373.
28. Trilck M., Flitsch J., Lüdecke D. K. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2005. — Vol. 113, N 4. — P. 225–230.
29. Van Eck M., Berkhof H., Nicolson N., Sulon J. // *Psychosom. Med.* — 1996. — Vol. 58, N 3. — P. 447–458.
30. Viardot A., Huber P., Puder J. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 10. — P. 5730–5736.
31. Walker R. Fetal Book "Immunoassay's of steroid in saliva". — Cardiff, 1982. — P. 308.
32. Whembolua G. L., Granger D. A., Singer S. et al. // *Horm. Behav.* — 2006. — Vol. 49, N 4. — P. 478–483.
33. Yaneva M., Mosnier-Pudar H., Dugué M. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3345–3351.

Поступила 06.04.07

© А. Н. ШАНДИН, А. Н. ТЮЛЬПАКОВ, 2008

УДК 616.681-008.64-053.1-092

А. Н. Шандин, А. Н. Тюльпачов

ГЕНЕТИКА ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. И. И. Дедов) Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ, НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова)

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ), или гонадотропная недостаточность, — полная или частичная недостаточность функции половых желез в результате нарушения секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Он характеризуется низким уровнем гонадотропинов и половых стероидов плазмы.

Врожденный ГГ может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других гормонов. Кроме того, ГГ часто наблюдается при некоторых синдромах, включающих и другие дефекты развития. Выделяют изолированный ГГ с аносмией (синдром Кальмана) и ГГ без нарушения обоняния (идиопатический — ИГГ). Генетически изолированный ГГ очень гетерогенен. Первыми были обнаружены мутации генов *KAL1* при синдроме Кальмана и гена *GNRHR*, кодирующего рецептор гонадотропин-ри-

лизинг-гормона (ГнРГ) при идиопатической форме. Однако они объясняют далеко не все случаи заболевания [57]. Недавно были открыты новые гены (*FGFR1* — fibroblast growth factor receptor 1, *NELF* — Nasal Embryonic Luteinizing Hormone-releasing hormone Factor, *GPR54* — G protein-coupled receptor 54), дефекты которых приводят к гипогонадизму, а также получены данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе развития и функционирования репродуктивной оси (табл. 1, рис. 1). В отдельную группу можно также выделить гипогонадизм при дефиците какого-то одного из гонадотропинов, обусловленный мутациями генов, кодирующих β -субъединицы ЛГ или ФСГ.

В патогенезе ИГГ, протекающего с сочетанным дефицитом ЛГ и ФСГ, ключевую роль играет ГнРГ

Таблица 1

Классификация врожденного ГГ

Изолированный ГГ	ГГ, сочетающийся с другими эндокринными нарушениями и синдромами
ИГГ с аносмией (синдром Кальмана): KAL1 (KAL1, X-сцепленный, классический) KAL2 (FGFR1, аутосомно-доминантный) KAL3 (NELF?? и другие аутосомные гены)	Гипопитуитаризм (<i>PROPT</i>) Септооптическая дисплазия (<i>HESX1</i>) Врожденная гипоплазия надпочечников (<i>DAX1</i>) Дефицит лептина (<i>LEP</i>)
ИГГ без аносмии: GPR54 дефект рецептора ГнРГ (<i>GNRHR</i>); идиопатический	Резистентность к лептину (<i>LEPR</i>) Дефицит прогормонконвертазы (<i>PC1</i>) Синдром Прадера—Вилли Синдром Лоуренса—Муна
Изолированная недостаточность ЛГ и ФСГ	Синдром Барде—Бидля
Изолированная недостаточность ЛГ: идиопатическая (гипоталамической природы) дефект β -субъединицы ЛГ (<i>LHB</i>)	
Изолированная недостаточность ФСГ: идиопатическая (гипоталамической природы) дефект β -субъединицы ФСГ (<i>FSHB</i>)	