

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕСТОВ С ГЛЮКАГОНОМ И ИНСУЛИНОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА И ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



© А.В. Витебская*, Е.А. Писарева, А.В. Попович

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Диагностика дефицита соматотропного гормона (СТГ) и вторичного гипокортицизма (ВГК) основана на оценке пиков концентрации СТГ и кортизола в провокационных тестах. В Российском консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков рекомендуется определение концентраций СТГ и кортизола в каждой временной точке теста с инсулином (ТИ). Тест с глюкагоном (ТГ) рассматривается в литературе как альтернатива ТИ.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность применения ТГ для диагностики ВГК и дефицита СТГ у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено исследование кортизола в крови и моче, ТИ и ТГ у 20 пациентов 6,5–17,8 года (Me 13,0 (10,4; 15,3)), перенесших хирургическое лечение и/или лучевую и/или химиотерапию по поводу объемных образований головы и шеи; ремиссия 0,4–7,5 года (Me 2,1 (1,5; 5,2)).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При точке отсечения 550 нмоль/л чувствительность и специфичность ТИ составили 100% и 60%, ТГ — 100% и 53% соответственно. Минимальный уровень точки отсечения кортизола для ТГ при чувствительности 100% — 500 нмоль/л, максимальный при специфичности 100% — 400 нмоль/л.

Уровень кортизола в ранние утренние часы был ниже 250 нмоль/л у 2 пациентов с ВГК и выше 500 нмоль/л у 8 пациентов без ВГК при первичном или повторном обследовании.

Недостаточность СТГ была подтверждена ТИ у всех пациентов. Максимальные концентрации СТГ в ходе ТГ и ТИ статистически значимо не различались ($p > 0,05$), но результаты ТГ у 4 пациентов превышали или соответствовали пороговым значениям для данного теста (7 нг/мл).

Для ТГ характерна меньшая тяжесть состояния по сравнению с ТИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ТГ для диагностики ВГК в качестве точек отсечения могут быть предложены: уровень кортизола 500 (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%). Определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК у половины пациентов до проведения теста. Пики СТГ в ходе ТГ могут превышать аналогичные показатели в ТИ, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопитуитаризм; дефицит гормона роста; гипокортицизм; дети; подростки.

COMPARATIVE STUDY OF GLUCAGON AND INSULIN TESTS FOR DIAGNOSTICS OF SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Alisa V. Vitebskaya*, Elena A. Pisareva, Anastasiya V. Popovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

BACKGROUND: Diagnostics of growth hormone deficiency (GHD) and secondary adrenal insufficiency (SAI) is based on estimation of peak GH and cortisol concentrations in provocation tests. Russian consensus on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences recommends to measure GH and cortisol concentrations in every time-point of insulin test (IT). Glucagon test (GT) is discussed in literature as alternative to IT.

AIMS: To estimate the possibility to use provocation GT for diagnostics of SAI and GHD in children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS: We investigated blood and urine cortisol levels, IT, and GT in 20 patients 6.5–17.8 years (Me 13.0 (10.4; 15.3)) after surgery and/or radiology and/or chemical therapy of head and neck tumors; remission for 0.4–7.5 years (Me 2.1 (1.5; 5.2)).

RESULTS: With cut-off point 550 nmol/L sensitivity and specificity of IT was 100% and 60%, GT — 100% and 53% respectively. Minimal cortisol cut-off level for GT with sensitivity 100% was 500 nmol/L, maximal with specificity 100% — 400 nmol/L.

Early morning cortisol levels did not exceed 250 nmol/l in 2 patients with SAI; and were above 500 nmol/l in 8 patients without SAI while primary or repeated examination.

GHD was revealed by IT in all patients. Maximal GH concentrations in GT and IT did not differ significantly ($p>0.05$) but GT results of 4 patients exceeded or met cut-off for this test (7 ng/ml).

GT was characterized by less severity compared with IT.

CONCLUSIONS: For diagnostics of SAI by GT we can advise cut-off points of cortisol level 500 (sensitivity 100%, specificity 53%) and 400 nmol/L (sensitivity 80%, specificity 100%). Measuring of cortisol levels in 2–3 early morning blood samples allows to exclude or to suspect SAI in half of patients before tests. GH peaks in GT can exceed similarly data in IT that needs future investigation.

KEYWORDS: growth hormone deficiency dwarfism; adrenal insufficiency; children; adolescents.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопитуитаризм — эндокринное заболевание, обусловленное нарушением секреции одного или нескольких гормонов гипофиза. Чаще всего выявляют дефицит соматотропного гормона (СТГ). Вторичный гипокортицизм (ВГК) также является одной из составляющих гипопитуитаризма. Диагностика дефицита СТГ и ВГК основана на оценке пиков концентраций СТГ и кортизола в ходе провокационных тестов [1].

В Российском национальном консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков при обследовании пациентов с возможным ВГК рекомендуется в каждой временной точке провокационного теста с инсулином (ТИ) проводить исследование СТГ и кортизола [2].

Однако проведение ТИ не всегда безопасно для пациентов, особенно младшего возраста [2, 3]. Это исследование противопоказано при эпилепсии, патологии сердца, выраженных гипогликемиях [2], в связи с чем различными авторами обсуждается возможность замены с этой целью ТИ на ТГ, как для подтверждения дефицита СТГ [3, 4], так и ВГК [5, 6]. В качестве точки отсечения для исключения ВГК в ТИ в Российском консенсусе при диагностике у детей и подростков рекомендовано использовать значение кортизола выше 550 нмоль/л [2], а для ТГ рядом авторов рассматриваются более низкие значения — 500 нмоль/л для взрослых [7], 450 и 403 нмоль/л для детей [8, 9].

ЦЕЛЬ

Оценить возможность применения провокационного ТГ для диагностики ВГК и дефицита СТГ у детей и подростков.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Интервенционное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование. Всем участникам проводилось исследование кортизола и СТГ в ходе провокационных ТГ и ТИ (промежуток между тестами у каждого пациента составил не менее 2 сут) и исследование кортизола в суточной моче.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты 5–17 лет, перенесшие один из видов лечения, который мог бы затронуть целостность гипоталамо-гипофизарной области (нейрохирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия).

Критерии не включения

Пациенты, получающие терапию глюкокортикоидными препаратами на момент обследования и в течение 1 мес, предшествующего обследованию. Наличие эпилепсии в анамнезе.

Критерии исключения

Выявленные неврологические осложнения в процессе обследования, являющиеся противопоказанием для проведения одного из тестов.

Условия проведения

Исследование проведено в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2016–2017 гг.; период наблюдения за пациентами после завершения исследования составил 2 года (2018–2019 гг.).

Описание медицинского вмешательства

Осмотр с оценкой основных показателей жизнедеятельности организма, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), оценка полового развития (стадия по Таннеру).

Гормональное исследование крови в ранние утренние часы натощак (свободный тироксин, тиреотропный гормон, кортизол (2 раза), пролактин, инсулиноподобный фактор роста 1, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, эстрадиол/тестостерон) и суточной мочи (кортизол).

Рентгенография левой кисти с определением костного возраста.

Стимуляционный ТИ (0,1 МЕ/кг внутривенно) с измерением гликемии портативным глюкометром и забором крови для исследования кортизола и СТГ в 6 точках (0, 15, 30, 45, 60 и 90 мин).

Стимуляционный ТГ (30 мкг/кг, но не более 1,0 мг подкожно) с измерением гликемии портативным глюкометром и заборами крови для исследования кортизола и СТГ в 7 точках (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 мин).

Исследование СТГ в ходе тестов не проводилось у трех пациентов с диагностированной ранее недостаточностью СТГ, получавших препараты рекомбинантного гормона роста.

Основной исход исследования

Оценка диагностической значимости провокационного ТГ для диагностики ВГК у детей и подростков по сравнению с ТИ.

Дополнительные исходы исследования

Оценка диагностической значимости исследования кортизола в крови в ранние утренние часы и в суточной моче для выявления ВГК у детей и подростков.

Оценка динамики гликемии и кортизола в ходе ТГ и ТИ.

Оценка безопасности проведения провокационного ТГ по сравнению с ТИ.

Оценка возможности применения провокационного ТГ по сравнению с ТИ для диагностики дефицита СТГ.

Анализ в подгруппах

По результатам исследования кортизола в ходе ТГ и ТИ пациенты были разделены на подгруппы без ВГК (по данным 2 тестов, по данным одного из тестов, по данным исследования кортизола в ранние утренние часы) и пациентов с ВГК.

По результатам исследования СТГ в ходе теста с глюкагоном была выделена подгруппа пациентов с пиком СТГ, соответствующим пограничным значениям для данного теста (7 нг/мл и выше).

Методы регистрации исходов

В соответствии с Национальным консенсусом по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков 2018 г. [2], диагноз ВГК исключался при уровне кортизола в ранние утренние часы более 500 нмоль/л и при пике кортизола в ходе по крайней мере одного из стимуляционных тестов более 550 нмоль/л. На основании этих критериев проводился расчет чувствительности и специфичности методов диагностики ВГК.

Проводилась количественная оценка тяжести состояния пациента в ходе провокационных тестов (1 — легкая выраженность клинических симптомов гипогликемии, растворы глюкозы для купирования гипогликемии не вводились; 2 — симптомы умеренно выражены, потребовалось введение раствора глюкозы перорально; 3 — симптомы гипогликемии значительно выражены, при отсутствии медицинской помощи могут привести к жизнеугрожающим состояниям, раствор глюкозы вводился внутривенно).

Сопоставлены результаты исследования СТГ в ходе ТГ с результатами других методов диагностики СТГ-дефицита.

Этическая экспертиза

В соответствии с пп. 9 и 10 Приложения 1 к Приказу Минздрава России №433н от 10.07.2015 г. «Об утвержде-

нии положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такого вида помощи, типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации)», протокол апробации был рассмотрен Этическим комитетом Министерства перед его утверждением в 2016 г. (протокол 2016-26-4 «Метод диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (Version 1.1.463 — © 2009–2018 RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.3. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведено обследование 20 детей и подростков (13 мальчиков, 7 девочек), перенесших хирургическое лечение и/или лучевую и/или химиотерапию по поводу объемных образований головы и шеи (10 — медуллобластомы, 3 — пилоидные астроцитомы, 2 — эпендимомы, 1 — герминативно-клеточная опухоль, 1 — глиома зрительного нерва, 1 — нейроэктодермальная опухоль лобной доли, 1 — рабдомиосаркома носоглотки, 1 — саркома Юинга теменной кости). Возраст пациентов на момент обследования составил от 6,5 до 17,8 года (Me 13,0 (10,4; 15,3)), продолжительность ремиссии — от 0,4 до 7,5 года (Me 2,1 (1,5; 5,2)). До включения в исследование у части пациентов была выявлена гормональная недостаточность (9 — гипотиреоз, 1 — центральный несахарный диабет, 3 — недостаточность СТГ), которая была компенсирована на фоне заместительной терапии препаратами левотироксина, десмопрессина и гормона роста соответственно.

Основные результаты исследования

По результатам тестов у 12 пациентов пик кортизола был выше 550 нмоль/л: у 5 — в 2 тестах, еще у 4 — только в ТИ, у 3 — только в ТГ (табл. 1).

При проведении ТИ у 2 пациенток не удалось достигнуть гипогликемии, несмотря на дополнительное введение инсулина (№10, 11 в табл. 1); уровень кортизола в ходе ТИ был меньше 550 нмоль/л, а в ходе ТГ превышал его.

У следующих двух пациентов ВГК был исключен на основании уровня кортизола в ранние утренние часы при первичном (№13) и повторном обследовании через полгода (№14) (см. табл. 1).

Еще один пациент, потребовавший дополнительного введения инсулина в ходе ТИ (№15), имел значения кортизола в 2 тестах ниже 550 нмоль/л при отсутствии каких-либо признаков надпочечниковой недостаточности, однако при повторном обследовании через полгода выявлено высокое значение уровня кортизола в утренние часы (573 нмоль/л), позволившее исключить ВГК.

ВГК в итоге не был исключен у 5 пациентов со значениями кортизола в ранние утренние часы менее 500 нмоль/л и пика в ТИ и ТГ менее 550 нмоль/л (см. табл. 1).

В связи с отсутствием клинических проявлений ВГК и достаточно высоким пиком кортизола в ходе ТГ пациенту №16 через год после основного обследования повторно проведен ТИ. Пик кортизола составил 441 нмоль/л, утренние тощаковые значения за весь период наблюдения варьировали от 276 до 403 нмоль/л.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований, проведенных для выявления или исключения вторичного гипокортицизма.

№	Пол и возраст	Концентрация кортизола				Уровень глюкозы, ммоль/л		
		утром в крови, нмоль/л	в суточной моче, мг/сут	пик в тесте с инсулином, нмоль/л	пик в тесте с глюкагоном, нмоль/л	минимум в тесте с инсулином	минимум в тесте с глюкагоном	пик в тесте с глюкагоном
Пациенты, у которых пик кортизола >550 нмоль/л в 2 тестах								
1	Девочка, 6,5 года	295–502	94	566	571	1,7	3,3	7,7
2	Девочка, 10,4 года	422–521	108	657	643	1,9	3,3	4,8
3	Девочка, 10,5 года	214–276	150	734	730	2,2	3	9,9
4	Девочка, 10,2 года	566–839	119	1043	566	1,9	3,1	6,4
5	Девочка, 12,4 года	163–452	90	550	590	1,6	3,6	6,3
Пациенты, у которых пик кортизола >550 нмоль/л в одном из тестов								
6	Мальчик, 17,5 года	370–411	178	585	480	3,1	3,3	7,4
7	Мальчик, 12,1 года	378–419	171	635	414	2,3	3,3	5
8	Мальчик, 13,5 года	262–450	143	673	417	1,5	3,5	10,6
9	Мальчик, 7,7 года	286–422	62	684	414	2,8	4,4	8,2
10	Девочка, 14,8 года	447–579	93	447	643	3,5*	3,5	13,5**
11	Девочка, 12,9 года	361–516	43	439	571	3,2*	3,4	10,9**
12	Мальчик, 17,8 года	303–359	71	452	556	2,0	3,5	7,6
Пациенты, у которых пик кортизола <550 нмоль/л в 2 тестах, но при одном из исследований кортизола в утреннее время было получено значение >500 нмоль/л								
13	Мальчик, 17,1 года	464–527	105	464	497	2,1	3,7	9,7
14	Мальчик, 13,1 года***	411–428	157	544	428	2,3	3,3	5,9
15	Мальчик, 13,0 года***	386–391	74	386	428	2,4*	3,3	8,1
Пациенты, у которых пик кортизола <550 нмоль/л в 2 тестах и <500 нмоль/л во всех исследованиях кортизола в утреннее время								
16	Мальчик, 16,7 года****	236–331	47	340	488	1,8	2,8	5,6
17	Мальчик, 10,0 года	160–172	99	367	205	2,0	4	6,7
18	Мальчик, 17,8 года	157–395	230	436	265	2,1	3,1	5,4
19	Мальчик, 14,5 года	233–350	80	455	397	2,2	2,6	7,4
20	Мальчик, 10,4 года	188–250	99	461	341	2,5	4	6,7

* В связи с отсутствием гипогликемии на 45-й минуте теста введено дополнительно 50% исходной дозы инсулина.

** Пациенты, у которых была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе.

*** При повторном обследовании через 6–12 мес кортизол в 8 ч у пациентов № 14, 15 — 538 и 573 нмоль/л соответственно.

**** При повторном обследовании через год уровень кортизола в ранние утренние часы 403 нмоль/л, максимальный уровень в тесте с инсулином — 441 нмоль/л.

Таблица 2. Характеристики чувствительности и специфичности тестов с инсулином и глюкагоном для диагностики вторичного гипокортицизма.

	Чувствительность (истинно положительные, гипокортицизм есть)	Ложноотрицательные результаты, (гипокортицизм не исключен другим методом)	Специфичность (истинно отрицательные, гипокортицизма нет)	Ложно- положительные результаты (гипокортицизм исключен другим методом)
Тест с инсулином (пик кортизола >550 нмоль/л) [2]	100%	0	60% (9/15)	40% (6/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >550 нмоль/л) [2]	100%	0	53% (8/15)	47% (7/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >500 нмоль/л) [7]	100%	0	53% (8/15)	47% (7/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >450 нмоль/л) [8]	80% (4/5)	20% (1/5)	67% (10/15)	33% (5/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >400 нмоль/л) [9]	80% (4/5)	20% (1/5)	100% (15/15)	0

Чувствительность и специфичность ТИ и ТГ с различными точками отсечения для диагностики ВГК представлены в таблице 2.

Дополнительные результаты исследования

Исследование кортизола в крови в ранние утренние часы и в суточной моче

Концентрация кортизола в крови в ранние утренние часы составила от 157 до 839 нмоль/л (Ме 391 (277; 442)). У 2 пациентов значения кортизола не превышали 250 нмоль/л. У 6 пациентов значения кортизола были выше 500 нмоль/л при первичном обследовании, а еще у 2 — при повторном (см. табл. 1). Концентрации кортизола в ранние утренние часы у пациентов с ВГК были статистически значимо ниже (Ме 235 (176; 345)), чем у пациентов без ВГК (Ме 415 (360; 461)) ($p < 0,001$).

Концентрация кортизола в суточной моче от 43 до 230 мкг/сут (Ме 99 (77; 147)) в большинстве случаев соответствовала референсным значениям лаборатории (50–300 мкг/сут). Показатель был ниже референсного диапазона у 2 пациентов — у одного из них ВГК был исключен (см. табл. 1). Значение концентрации кортизола не коррелировало ни с уровнем кортизола в ранние утренние часы, ни с уровнем пика кортизола в ТИ.

Оценка динамики гликемии и кортизола в ходе ТГ и ТИ

В ходе ТИ через 15–45 мин после введения инсулина (Ме 30 (26; 30)) у пациентов развивалась гипогликемия. У трех пациентов ввиду отсутствия значимого снижения гликемии инсулин вводился дополнительно (50% от исходной дозы) на 45-й минуте, и тест продлевался до 120 мин.

Максимальное значение кортизола в ТИ было зафиксировано до введения инсулина лишь у 3 пациентов с ложноположительными результатами тестов (пациенты 10, 13, 15). У остальных пик кортизола фиксировался через 30–90 мин (Ме 60 мин (60; 60)) после введения

инсулина и через 15–45 мин (Ме 30 (19; 30)) после гипогликемии.

В ходе ТГ у пациентов подъем гликемии отмечался через 30–90 мин (Ме 30 (30; 60)) после введения глюкагона. У 6 пациентов пик гликемии, определяемый по данным глюкометра, был выше 7,8 ммоль/л. Этим пациентам был дополнительно проведен пероральный глюкозотолерантный тест — у 2 из них с максимальными показателями гликемии 10,9 и 13,5 ммоль/л была диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. Через 1–2,5 ч (Ме 1,5 (1,5; 2,0)) после пика у пациентов отмечалось самопроизвольное снижение гликемии. Минимальные и максимальные значения гликемии в ходе тестов приведены в табл. 1.

Пик кортизола в ходе ТГ фиксировался у 12 пациентов в течение первого (Ме 30 мин (0; 30)) и 8 пациентов — в течение последнего часа проведения ТГ (Ме 165 мин (120; 180)). Время пика кортизола не зависело от возраста пациентов, наличия или отсутствия ВГК, от времени, когда отмечались максимальное и минимальное значения гликемии.

Оценка безопасности проведения провокационного ТГ по сравнению с ТИ

Симптомы гипогликемии во второй половине ТГ, потребовавшие дополнительного перорального приема раствора глюкозы, зафиксированы лишь у 3 пациентов (15%) в отличие от ТИ (1 пациент (5%) — потребность во внутривенном, 14 человек (70%) — пероральном введении). Тяжесть состояния, согласно балльной оценке, во время ТГ соответствовала 1–2 баллам (Ме 1,0 (1,0; 1,0)), а во время ТИ 1–3 баллам (Ме 2,0 (1,0; 2,0)) ($p = 0,001$).

Сравнение ТГ и ТИ для диагностики дефицита СТГ

Максимальное значение СТГ при проведении ТИ у 3 пациентов было зафиксировано до введения инсулина, а у остальных пациентов — в период 30–90 мин

(Ме 60 (30; 90)). При проведении ТГ максимальное значение СТГ до введения глюкагона выявлено у 1 пациента, а у остальных — через 60–180 мин (Ме 120 мин (113; 165)).

Время пика не было связано ни с уровнем гипогликемии, ни с пиком кортизола.

Максимальные концентрации СТГ в ходе ТГ (Ме 2,3 (0,8; 6,9)) и ТИ (Ме 1,2 (0,8; 2,8)) статистически значимо не различались ($p>0,05$). По результатам ТГ у 4 пациентов были получены значения, превышающие или соответствующие, согласно Российскому национальному консенсусу, пороговым при данном тесте (6,9; 7,0; 9,1; 9,5 нг/мл), что не всегда согласовывалось с клиническими проявлениями (табл. 3).

Нежелательные явления

Помимо 3 эпизодов гипогликемии при проведении ТГ, у одной пациентки на фоне нормальных значений гликемии и артериального давления отмечались неприятные ощущения в виде тошноты и урчания в животе, купировавшиеся без дополнительных назначений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

ТГ может быть использован в диагностике ВГК. В качестве точек отсечения можно рассматривать значение уровня пика кортизола 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%).

Обсуждение основного результата исследования

Для диагностики ВГК нами использованы критерии, изложенные в отечественных клинических рекомендациях: на фоне ТИ пик кортизола менее 300 нмоль/л подтверждает ВГК, 300–550 нмоль/л — ВГК вероятен, более 550 нмоль/л — исключен [2].

Критерии, сформулированные подобным образом, к сожалению, не всегда позволяют диагностировать или исключить ВГК с помощью одного теста. В нашей работе ТИ не позволил исключить ВГК у 6 из 15 пациентов. У 3 из них эта погрешность может быть объяснена отклонением от протокола проведения ТИ — недостижением гипогликемии, что потребовало дополнительного введения инсулина и продления теста. У таких пациентов, вероятно, необходимо обсуждать целесообразность проведения повторных тестов с другим провокатором, в частности с глюкагоном.

Механизм действия глюкагона на секрецию кортизола и СТГ не до конца ясен. Известно, что он не может быть объяснен только влиянием на гликемию [10, 11]. Считается, что важную роль играет также высвобождение активного фрагмента глюкагона и активация секреции норадреналина [12]. В связи с этим сила оказываемого эффекта на секрецию АКГТ и кортизола и, как следствие, уровень пика кортизола могут отличаться от ТИ.

Значения кортизола, необходимые для диагностики ВГК в ходе ТГ, у детей в отечественных рекомендациях не представлены [2]. Berg С. и соавт. по результатам исследования с участием взрослых пациентов,

Таблица 3. Характеристики пациентов с пограничным или превышающим пороговое значение пиком соматотропного гормона в ходе теста с глюкагоном.

Возраст и пол, стадия по Таннеру	Опухоль, лечение, длительность ремиссии	Рост, см (SDS)	Скорость роста, см/год (SDS)	Костный возраст, годы	ИРФ-1, нг/мл (SDS)	Пик СТГ в тесте с глюкагоном, нг/мл	Пик СТГ в тесте с инсулином, нг/мл	Пик СТГ в тесте с клонидином, нг/мл
Девочка 7,7 года, Таннер 1	Медуллобластома ЗЧЯ, оперативное лечение, химио- и лучевая терапия, 0,9 года	119,1 (-0,55)	2,42 (-3,89)	7	68 (-1,59)	7,0	2,6	-
Мальчик 12,1 года, Таннер 1	Пилоидная астроцитома ЗЧЯ, оперативное лечение, 1,5 года	142,3 (-1,31)	4,03 (-3,07)	11	162 (0,11)	9,5	3,6	3,3*
Мальчик 13,0 года, Таннер 1	Пилоидная астроцитома ЗЧЯ, оперативное лечение, 0,8 года	142,5 (-1,44)	5,9 (-0,13)	12	216 (0,80)	6,9	3,7	15,0*
Мальчик 17,1 года, Таннер 4	Медуллобластома ЗЧЯ, оперативное лечение, химио- и лучевая терапия, 3,0 года	157,0 (-2,60)	0	18	328 (-0,72)	9,1	2,7	-

ЗЧЯ — задняя черепная ямка.

SDS — коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score) для данного возраста, пола и стадии полового созревания.

* — через год наблюдения проведен тест с клонидином с предварительным насыщением препаратом эфиров тестостерона.

перенесших трансфеноидальное хирургическое вмешательство, предлагает следующие критерии: кортизол в ходе ТГ менее 277 нмоль/л подтверждает ВГК, а более 599 нмоль/л — исключает. Однако сам автор указывает, что при таком подходе ТГ не позволил диагностировать гипокортицизм у 51% пациентов [6].

В большинстве работ для ТГ обычно рассматривается в качестве точки отсечения меньший, по сравнению с ТИ, уровень кортизола [7, 8, 9]. В отечественном исследовании с участием взрослых пациентов, перенесших краниоспинальное облучение, было получено значение 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 62%) [7]. В международных исследованиях с участием детей в качестве точки отсечения использовались 450 нмоль/л (чувствительность 85,8%, специфичность 86,5%) и 403 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 67%) [8, 9].

При применении этих критериев к нашей группе пациентов были получены результаты, согласующиеся с перечисленными работами коллег. Чувствительность метода 100% при уровне кортизола выше 500 нмоль/л и специфичность 100% при точке отсечения более 400 нмоль/л позволяют нам говорить о возможности сужения так называемой «серой зоны» при диагностике ВГК с применением ТГ до интервала 400–500 нмоль/л.

Для оценки уровня кортизола в ранние утренние часы нами также использованы критерии, изложенные в отечественном консенсусе: при базальном уровне кортизола менее 250 нмоль/л ВГК вероятен, более 500 нмоль/л — исключен [2]. Суммарно по результатам 2–3 заборов крови ВГК был исключен у 8 участников исследования: при первом анализе — у 1 пациента, по результатам 2 — еще у 5 пациентов, еще у 2 — при повторном обследовании. Низкие значения кортизола в 2 образцах крови были выявлены у 2 пациентов. Таким образом, можно утверждать, что определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК примерно у половины пациентов до проведения теста.

Динамика концентраций гликемии, кортизола и СТГ в ходе ТГ достаточно подробно описана в ранее опубликованных работах. Аналогично нашим результатам, минимальные значения гликемии в ТИ значительно ниже, чем в ТГ [9]. В исследованиях с участием взрослых и детей при проведении ТГ пик гликемии обычно фиксируется через 60–90 мин после введения глюкагона, далее характерно снижение гликемии, достигающее минимальных значений через 120 мин с последующей нормализацией к 150–180-й минуте [7, 9].

Полученные нами результаты пика СТГ в ходе ТГ также согласуются с литературными данными — максимальные значения СТГ фиксируются в период 120–180 мин [7, 10]. Согласно исследованиям с участием взрослых, динамика концентрации кортизола обычно аналогична изменениям СТГ [10]. В то же время у детей с ВГК описан относительно ранний пик кортизола как в ТИ (30 мин), так и в ТГ (120 мин) [9]. В противоположность этим работам, пик кортизола в ходе ТГ у 60% наших пациентов отмечен в течение первого часа, что никак не коррелировало ни с возрастом, ни с максимальным уровнем кортизола. Отчасти эти результаты согласуются с описанной динамикой у взрослых пациентов, перенесших краниоспи-

нальное облучение, для которых было характерно снижение концентрации кортизола на 90-й и 120-й мин [7], однако в нашем исследовании за этим не следовал пик. Можно предположить, что у некоторых из этих пациентов мог быть отсрочен пик секреции кортизола. Однако, согласно ретроспективному исследованию, проанализировавшему 500 ТГ, отсроченный пик СТГ и кортизола после 180 мин наблюдается в небольшом проценте случаев (у 15,6% и 7,0% пациентов соответственно) [10].

Попытки изучения уровня пика секреции СТГ в ТГ у пациентов различного возраста предпринимались неоднократно. Известно, что хотя во взрослой популяции в целом уровень пика СТГ никак не связан с колебаниями гликемии [11, 13], ответ на глюкагон редуцирован у пациентов с ожирением [13, 14], особенно у женщин [13]. Кроме этого, он отрицательно коррелирует с возрастом у пожилых [15]. Остается неясным, насколько данные, касающиеся влияния пола, возраста и массы тела, полученные в исследованиях с участием взрослых, могут быть экстраполированы на детскую популяцию.

В Российском национальном консенсусе по гипопитуитаризму ТГ рассматривается в качестве альтернативы ТИ у детей младшего возраста; СТГ-недостаточность подтверждается при уровне СТГ ниже 7 нг/мл [2]. Выбор данной точки отсечения крайне дискуссионен, так как уровень СТГ в ходе ТГ может превышать показатели, полученные в ТИ. В частности, это было продемонстрировано в исследовании с участием 48 детей до 6 лет с врожденным гипопитуитаризмом, подтвержденным по данным двух проб с инсулином и аргинином (пик СТГ в данных тестах у всех пациентов был ниже 10 нг/мл). При проведении ТГ у 28 из 48 пациентов были получены значения СТГ выше 10 нг/мл. Было отмечено, что уровень максимальных значений СТГ отрицательно коррелировал с возрастом пациентов. На основании этого был сделан вывод, что ТГ может быть использован вместо ТИ у детей младшего возраста, но необходимы исследования для определения норматива пика СТГ в ходе данного теста [16].

Полученные нами данные, свидетельствующие о пиках СТГ в ходе ТГ, превышающих аналогичные показатели в ТИ у части пациентов (табл. 3), согласуются с результатами международных публикаций [16]. На основании этого может обсуждаться вопрос о более высоком значении точки отсечения для ТГ по сравнению с ТИ при диагностике СТГ-дефицита, по крайней мере у детей младшего возраста.

Необходимо подчеркнуть, что проведение ТГ для диагностики СТГ-дефицита рекомендовано в Национальном консенсусе только для детей до 6 лет [2]. В связи с этим возможность его применения и критерии постановки диагноза у детей старшего возраста требуют дополнительного изучения.

Выявленная нами частота нежелательных явлений при проведении ТГ соответствовала литературным данным, согласно которым у 20–30% пациентов отмечаются потливость, тошнота, рвота, головная боль [10].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшой размер выборки, что могло не позволить нам выявить влияние на результаты ТГ таких факторов, как

возраст, пол и масса тела пациентов. Использование стандартного протокола ТГ длительностью 180 мин могло не позволить исключить ВГК у пациентов с отсроченными пиками кортизола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении ТГ с целью диагностики ВГК в качестве точек отсечения могут быть предложены: уровень кортизола 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%).

Определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК у половины пациентов до проведения теста.

ТГ по сравнению с ТИ лучше переносится пациентами и обладает незначительными побочными эффектами, не представляющими опасности для пациента. Динамика концентрации кортизола в ходе ТГ у детей требует дальнейшего изучения.

Пики СТГ в ходе ТГ могут превышать аналогичные показатели в ТИ. Применение ТГ у детей старше 6 лет для

диагностики СТГ-дефицита не рассматривается в Национальном консенсусе, поэтому не может носить рекомендательный характер до проведения дальнейших исследований, в том числе в разных возрастных группах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья написана по результатам, полученным в рамках клинической апробации Минздрава России «Метод диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом», протокол 2016-26-4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Писарева Е.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материалов, Попович А.В. — сбор материалов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 27-43. [Nagaeva EV. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):27-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359627-43>
2. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402-411. [Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Peterkova VA, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):402-411. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
3. Society GR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
4. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-397. doi: <https://doi.org/10.1159/000452150>
5. Boguszewski CL. Glucagon stimulation test: has its time come? *Endocrine*. 2017;57:361-363. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1356-8>
6. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):477-482. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0824>
7. Юдина А.Е., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Тест с глюкагоном в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения: возможность применения, особенности проведения, диагностическая информативность // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 227-235. [Yudina AE, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. The glucagon test in diagnosis of secondary adrenal insufficiency after craniospinal irradiation: the feasibility of application, the features of performing the test, and its diagnostic informativity. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):227-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10219>
8. Böttner A, Kratzsch J, Liebermann S, et al. Comparison of Adrenal Function Tests in Children — The Glucagon Stimulation Test Allows the Simultaneous Assessment of Adrenal Function and Growth Hormone Response in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(5). doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2005.18.5.433>
9. di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, et al. The Accuracy of the Glucagon Test Compared to the Insulin Tolerance Test in the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Young Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2132-2139. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2697>
10. Leong KS, Walker AB, Martin I, et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):463-468. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01169.x>
11. Giuffrida FMA, Berger K, Monte L, et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(1):77-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.06.002>
12. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, et al. Interaction between glucagon and hexarelin, a peptidyl GH secretagogue, on somatotroph and corticotroph secretion in humans. *Eur J Endocrinol*. November 2000;601-606. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430601>
13. Wilson JR, Utz AL, Devin JK. Effects of gender, body weight, and blood glucose dynamics on the growth hormone response to the glucagon stimulation test in patients with pituitary disease. *Growth Horm IGF Res*. 2016;26:24-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.12.005>
14. Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, et al. Overweight/Obese Adults With Pituitary Disorders Require Lower Peak Growth Hormone Cutoff Values on Glucagon Stimulation Testing to Avoid Overdiagnosis of Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4712-4719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2830>
15. Hamrahian AH, Yuen KCJ, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016;19(3):332-341. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0712-7>
16. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, et al. The Glucagon Test in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children With Short Stature Younger than 6 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4251-4257. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0779>

Рукопись получена: 12.07.2020. Одобрена к публикации: 10.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [**Alisa V. Vitebskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Писарева Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Pisareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4184-2605>; eLibrary SPIN: 7463-2105; e-mail: pisarevaea@rambler.ru

Попович Анастасия Владимировна [Anastaiya V. Popovich, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9660-8795>; eLibrary SPIN: 3241-4064; e-mail: krutova_nastasya@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Сравнительное исследование тестов с глюкагоном и инсулином для диагностики вторичного гипокортицизма и дефицита гормона роста у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12528>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Pisareva EA, Popovich AV. Comparative study of glucagon and insulin tests for diagnostics of secondary adrenal insufficiency and growth hormone deficiency in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12528>