

СОДЕРЖАНИЕ

ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	1
СИСТЕМА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	1
1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ	2
1.1. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ	2
1.2. КОРТИЗОЛ	3
1.2.1. КОЛЕБАНИЯ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА	3
2.1. АНДРОГЕНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	6
2.2. ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	7
2.3. 17 α -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	9
3.1. МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ	10
3.1.1. Действие альдостерона	11
ЛИТЕРАТУРА	12

Гормоны надпочечников

Надпочечники – парные железы внутренней секреции, расположенные в забрюшинном пространстве над верхними полюсами почек на уровне XI–XII грудных позвонков. Каждый надпочечник состоит из внутреннего мозгового вещества и наружного коркового вещества (рис. 1), которые являются двумя различными по происхождению, строению и функциям железами, объединенными в процессе филогенеза в единый орган.

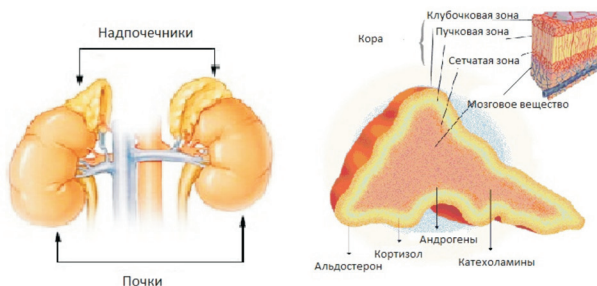


Рис. 1. Строение надпочечников

Система коры надпочечников

Кора надпочечников состоит из трех зон, различающихся по морфологическому строению: наружной **клубочковой зоны**, расположенной под ней **пучковой зоны** и самой внутренней **сетчатой зоны**. Эти зоны вырабатывают разные гормоны. В сетчатой зоне образуются в основном андрогены, а также глюкокортикоиды, в пучковой зоне – глюкокортикоиды, а в клубочковой – минералокортикоиды.

1. Глюкокортикоиды

1.1. Регуляция секреции глюкокортикоидов

Определенные гипоталамические нейроны вырабатывают сравнительно крупный пептид (41 аминокислотный остаток), называемый **кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ)**. Этот нейропептид поступает по системе кровеносных сосудов в переднюю долю гипофиза и стимулирует здесь секрецию **АКТГ (адренокортикотропный гормон)**. Последний выделяется в кровь, достигает коры надпочечников и стимулирует образование в ее клетках **глюкокортикоидов**. У человека наиболее важным глюкокортикоидом является **кортизол**. Он выполняет в организме множество функций, в том числе угнетает секреторную активность гипофиза и гипоталамуса, действуя по принципу отрицательной обратной связи и замыкая, таким образом, цепь регуляции, относящуюся к секреции КРГ и АКТГ.

1.2. Кортизол

Суточная секреция кортизола составляет 10–20 мг, достигая максимума между 7–9 часами утра. Минимальная его концентрация наблюдается к 16–20 часам. Определение кортизола можно проводить как в сыворотке и плазме крови, так и в моче.

Референтные величины концентрации кортизола в сыворотке крови:

Исследуемая группа	Единицы, нмоль/л	
	Нижний предел	Верхний предел
Здоровые доноры	140	600

При беременности кортизол высокий – он повышен в 2–5 раз. В остальных случаях повышенное содержание кортизола в крови – признак серьезных заболеваний.

1.2.1. Колебания уровня кортизола

АКТГ – это тропный гормон, стимулирующий в клетках коры надпочечников синтез и секрецию кортизола. В течение суток концентрация кортизола в крови подвергается существенным колебаниям, подчиняясь **циркадному (суточному) ритму**. В утренние часы концентрация кортизола в крови значительно выше, чем в вечерние (рис. 2), причем колебания зависят не от режима сна, а от времени суток. Исследования, проведенные на людях, у которых меняется режим сна (например, работающих посменно), показали, что циркадный ритм приспособливается к таким изменениям крайне медленно. Отсюда следует, что высокий уровень кортизола в утренние часы является физиологичным, а сохранение его после полудня или в вечерние часы может указывать на патологию.

У всех людей надпочечники выделяют кортизол эпизодически, поскольку секреция АКТГ тоже имеет эпизодический характер. Как видно из нижней части графика на рис. 2, основные суточные колебания уровня кортизола в крови связаны с большей частотой эпизодов секреции в ночные и ранние утренние часы. Случайные выбросы АКТГ после полудня и в ранние вечерние часы могут вызывать временное повышение концентрации кортизола в крови. В клинике представление об эпизодическом характере секреции АКТГ имеет большое значение для дифференциальной диагностики гиперкортицизма (синдрома Кушинга).

Определение кортизола в суточной моче позволяет избежать ошибки, связанной с циркадными ритмами секреции кортизола. Следовательно, это лучший скрининговый тест для гипернадпочечниковости, например, для диагностики синдрома Кушинга у пациентов с ожирением. Диагностическая

точность – более 90 %. Ложноположительные результаты могут быть при неправильном сборе (больше 24 часов), сопутствующем использовании диуретиков, избыточном потреблении соли, депрессии и стрессе.

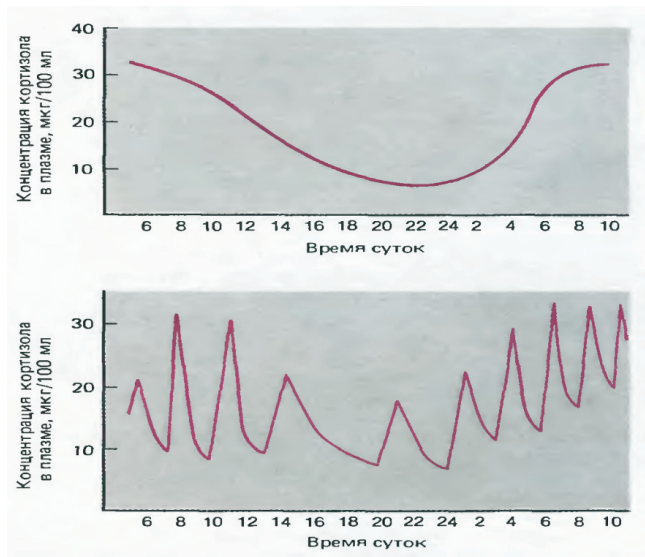


Рис. 2. А. Изменение концентрации кортизола в плазме в течение суток (в среднем для большой популяции). Максимальная концентрация наблюдается в ранние утренние часы, минимальная – в поздние вечерние часы. Эпизодический характер секреции кортизола определяется эпизодичностью секреции АКТГ.

Рис. 2. В. Эпизодический характер секреции кортизола клетками коры надпочечников. В ранние утренние часы число эпизодов и интенсивность секреции кортизола значительно выше, чем в другое время суток.

Положительные результаты нуждаются в подтверждении в провокационном тесте. Одновременное использование определения кортизола в моче и плазме в дексаметазоновом тесте для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга от псевдо синдрома Кушинга – заболеваний с высоким уровнем кортизола и положительным дексаметазоновым тестом в плазме (ВИЧ, алкоголизм, нервная анорексия, депрессия) улучшает предсказательную ценность этого нагрузочного теста.

Требования к пробе – моча суточная. Консервировать добавлением 1 г борной кислоты. Для длительного хранения пробу заморозить.

Референтные пределы:

Дети, 1–10 лет	2–27 мкг/сут	6–74 нмоль/сут
11–20 лет	5–55 мкг/сут	14–152 нмоль/сут
Взрослые	20–90 мкг/сут	55–248 нмоль/сут

Диагностическая информация:

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
синдром Кушинга; аденома или рак надпочечников; аденома гипофиза; синдром поликистозных яичников; гипотиреоз; ожирение; депрессия; цирроз печени; сахарный диабет.	недостаточность коры надпочечников; снижение секреции гормонов; болезнь Аддисона; цирроз печени; гепатит; резкое снижение веса.

Повышенный кортизол в крови может быть следствием приема некоторых лекарственных препаратов (атропина, синтетических глюкокортикоидов, опиатов, эстрогенов, пероральных контрацептивов).

Понижение уровня кортизола в крови может происходить после приема медицинских препаратов (барбитуратов и многих других).

Материал:

- моча (суточная моча);
- сыворотка крови;
- плазма крови, полученная с использованием ЭДТА или гепарина.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения кортизола в сыворотке (плазме) крови.

Набор «Кортизол – ИФА» – каталожный номер K210.

Характеристика набора:

1. Число определений – 96;
2. Объем пробы, мкл – 25;
3. Чувствительность, нмоль/л – 12;
4. Количество стадий – 1;
5. Время постановки – 80 мин;
6. Температура инкубации – 37 °С.

2.1. Андрогены надпочечников

В течение всей жизни человека в сетчатой зоне коры надпочечников вырабатываются довольно большие количества андрогенов (пути синтеза показаны на рис. 3). Существует несколько видов этих С19-стероидов. Наибольшей физиологической активностью среди андрогенов обладает тестостерон, однако в коре надпочечников он образуется в незначительном количестве. В большом количестве образуются в сетчатой зоне коры надпочечников С19-стероиды, обладающие меньшей андрогенной активностью, чем тестостерон. Наиболее важен среди андрогенов надпочечников дегидроэпиандростерон. У женщин этот андроген выделяется надпочечниками в физиологических условиях, однако при некоторых патологических состояниях его в значительных количествах секретируют яичники. У мужчин 2/3 всего количества андрогенов секретируют семенники и только 1/3-надпочечники. Высокая концентрация АКТГ стимулирует синтез и секрецию не только глюкокортикоидов (и в меньшей степени минералокортикоидов), но и андрогенов.

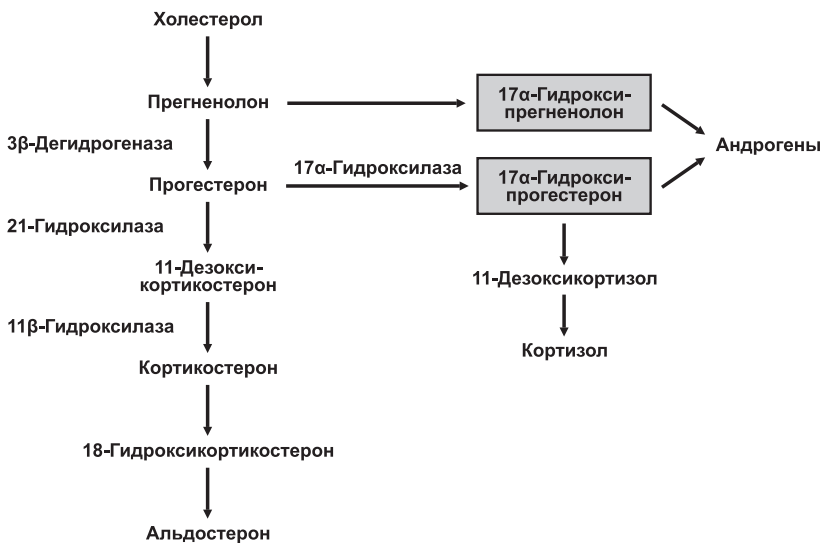


Рис. 3. Образование кортикостероидов из холестерина. Общим предшественником всех кортикостероидов служит прегненолон. АКТГ стимулирует образование кортизола, а ангиотензин II альдостерона. Клиницистам следует знать основные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, поскольку с недостаточностью некоторых из этих ферментов связаны определенные синдромы.

2.2. Дегидроэпиандростерона – сульфат в сыворотке крови

ДГЭАС синтезируется в надпочечниках (95 %) и в яичниках (5 %), выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17 α -кетостероидов. Определение его концентрации в крови заменяет исследование 17 α -кетостероидов мочи. Концентрация ДГЭАС в крови у новорождённых в первые 3 нед. жизни понижена, в дальнейшем она повышается с 6-летнего возраста до 13 лет, достигая уровня взрослых. Появлению типичных признаков половой зрелости предшествует повышение активности надпочечников, отражающееся на уровне ДГЭАС. Низкую концентрацию ДГЭАС в крови обнаруживают при задержке полового созревания. Обратное явление наблюдают при преждевременном половом созревании. С возрастом происходит снижение продукции ДГЭА, ДГЭАС, андростендиона и других метаболитов надпочечниковых андрогенов. В среднем концентрация андрогенов в крови снижается на 3 % в год. В промежутке от 20 до 90 лет концентрация ДГЭА в крови снижается на 90 %. В репродуктивной эндокринологии определение ДГЭАС используют главным образом для установления места образования андрогенов. Высокое содержание ДГЭАС свидетельствует об их надпочечниковом происхождении, низкое – об их синтезе в яичках. Если у женщин наблюдается повышенный уровень тестостерона, то с помощью определения концентрации ДГЭАС можно установить, связано ли это с заболеванием надпочечников или яичников. Секреция ДГЭАС не связана с циркадными ритмами. У пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников дексаметазон угнетает секрецию ДГЭАС, но супрессии не происходит у пациентов с опухолями надпочечников и не эндокринными АКГГ-продуцирующими опухолями.

Референтные величины концентрации ДГЭАС в сыворотке крови:
(1 мкг/мл = 2.6 мкмоль/л)

Исследуемая группа	Единицы, мкг/мл		Единицы доп., мкмоль/л	
	Нижний предел	Верхний предел	Нижний предел	Верхний предел
Мужчины				
Новорождённые	1.08	4.06	2.81	10.56
1 месяц–5 лет	0.01	0.41	0.03	1.07
6–9 лет	0.03	1.45	0.07	3.77
10–11 лет	0.12	1.15	0.31	2.99
12–17 лет	0.2	5.55	0.52	14.43
18–30 лет	1.25	6.19	3.25	16.09
31–50 лет	0.59	4.52	1.53	11.75
51–60 лет	0.2	4.13	0.52	10.74
>61 года	0.1	2.35	0.26	6.11
Женщины				
Новорождённые	0.1	2.48	0.26	6.45
1 месяц–5 лет	0.05	0.55	0.13	1.43
6–9 лет	0.03	1.4	0.07	3.64
10–11 лет	0.15	2.6	0.39	6.76
12–17 лет	0.2	5.35	0.52	13.91
18–30 лет	0.29	7.81	0.75	20.31
31–60 лет	0.12	3.79	0.31	9.85
менопауза	0.3	2.6	0.78	6.76
Беременные				
1-й триместр	0.38	3.6	0.99	9.36
2-й триместр	0.42	3.0	1.09	7.8
3-й триместр	0.32	2.5	0.83	6.5

Диагностическая информация:

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Врожденная гиперплазия надпочечников; опухоли коры надпочечников; болезнь Кушинга; синдром поликистозных яичников;	Недостаточность коры надпочечников; задержка полового созревания; внутриутробная инфекция;

Требования к пробе – сыворотка или плазма крови. Стабильна до 2 суток при 4 °С или до 2 месяцев при -20 °С.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке (плазме) крови.

Набор «ДЭАС – ИФА» – каталожный номер K215.

Характеристика набора:

1. Число определений – 96;
2. Объем пробы, мкл – 25;
3. Чувствительность, мкг/мл – 0,05;
4. Количество стадий – 1;
5. Время постановки – 80 мин.;
6. Температура инкубации – 37 °С.

2.3. 17 α -гидроксипрогестерон в сыворотке крови

17-ГПГ – предшественник кортизола, обладающий натрийуретическим действием. Гормон вырабатывается в надпочечниках, яичниках, яичках и плаценте. В результате гидроксирования 17-ГПГ превращается в кортизол.

Определение 17-ГПГ в крови играет ведущую роль в диагностике адреногенитального синдрома (АГС), который сопровождается гиперпродукцией корой надпочечников гормонов одной группы и снижением секреции другой. В основе АГС лежит наследственная недостаточность различных ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов. Различают несколько форм АГС, клинические проявления которых зависят от дефицита конкретного фермента: 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы, 3 β -оксидегидрогеназы, P450SCC (20, 22-десполазы), 17-гидроксилазы. Общим для всех форм АГС является нарушение синтеза кортизола, регулирующего секрецию АКГГ по принципу механизма обратной связи.

Врожденная гиперплазия надпочечников – наследственное заболевание надпочечниковой железы, которое в большинстве случаев обусловлено дефектом фермента 21-гидроксилазы, приводящего к дефициту кортизола. Частота встречаемости ВГН для европейской популяции составляет около 1:10 000. Различают три формы заболевания: соль-зависимая, вирулизирующая и не классическая формы. Наиболее тяжелая клиническая картина наблюдается при форме ВГН с солевым истощением. Возникающий в результате болезни дисбаланс электролитов может вызвать летальный исход. В этом случае немедленно назначаемая терапия состоит во внутривенном введении солевого раствора. При других формах ВГН проводится оральная стероид-замещающая терапия кортизолом для обеспечения нормальной секреции андрогенов.

Проведение неонатального скрининга на ВГН позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, своевременно начать лечение для снижения ранней младенческой смертности, а также предотвращения развития АГС.

Скрининг на ВГН основан на определении в крови новорожденных уровня предшественника кортизола – 17 α -гидроксипрогестерона, концентрация кото-

рого в крови существенно возрастает при недостатке фермента 21-гидроксилазы, участвующего в процессе биосинтеза кортизола.

Референтные величины концентрации 17-ГПГ в сыворотке крови:

Исследуемая группа	Единицы, нмоль/л		Единицы доп. нг/мл	
	Ниж. предел	Верх. предел	Ниж. предел	Верх. предел
Новорожденные	0.7	2.3	0.23	0.75
Дети	0.1	2.7	0.03	0.89
Мужчины				
Пубертат	0.2	5.3	0.07	1.74
Постпубертат	0.9	6.0	0.3	1.97
Женщины				
Пубертат	0.1	7.0	0.03	2.3
Постпубертат	0.2	8.7	0.07	2.85
Беременные	2.0	12	0.66	3.93
Фазы цикла				
Фолликулярная	0.2	2.4	0.07	0.79
Лютеиновая	0.9	8.7	0.30	2.85
Менопауза	0.12	7.0	0.04	2.30

Диагностическая информация:

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Врожденная гиперплазия надпочечников; опухоли коры надпочечников.	Псевдогермафродитизм у мужчин; болезнь Аддисона.

Требования к пробе – сыворотка, моча (предпочтительно собирать раннюю порцию утренней мочи).

Наборы реагентов для иммуноферментного определения

17-ОН-прогестерона в сыворотке (плазме) крови.

Набор «17-ОН-прогестерон – ИФА» – каталожный номер K217.

Характеристика набора:

- Число определений – 96;
- Объём пробы, мкл – 50;
- Чувствительность, нмоль/л – 0,25;
- Количество стадий – 1;
- Время постановки – 110 мин.;
- Температура инкубации – 37 °С.

3.1. Минералокортикоиды

Минералокортикоиды синтезируются в надпочечниках главным образом в клубочковой зоне. Наиболее важный представитель этой группы – *альдостерон*.

Альдостерон синтезируется из прогестерона и кортикостерона в клубочковой зоне надпочечников. Основной контроль синтеза альдостерона осуществляет ренин – ангиотензиновая система под действием снижения давления в почечных артериолах и концентрации натрия, и, по другому сигнальному механизму, концентрация калия.

3.1.1. Действие альдостерона

Минералокортикоиды, в частности альдостерон, участвуют в *регуляции обмена электролитов и водного баланса*. Альдостерон повышает *реабсорбцию натрия* в почечных канальцах, связанную с реабсорбцией воды путем осмоса. Одновременно альдостерон способствует *выделению калия и протонов*. Аналогичное действие он оказывает на транспорт ионов и воды в кишечнике, а также в слюнных и потовых железах. АКТГ оказывает заметное действие в случае угнетения ренин-ангиотензиновой системы.

Референтная концентрация альдостерона в плазме крови:

Возраст	Альдостерон	
Новорождённые	1060–5480 пмоль/л	38–200 нг/дл
Дети до 6 месяцев	500–4450 пмоль/л	18–160 нг/дл
Взрослые (при заборе крови в положении лёжа)	100–400 пмоль/л	4–15 нг/дл

Диагностическая информация при определении альдостерона:

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм): альдостерома; гиперплазия надпочечников. Вторичный гиперальдостеронизм: сердечная недостаточность, цирроз печени с асцитом, нефротический синдром, синдром Барттера, послеоперационный период у больных с гиповолемией, вызванной кровотечением, злокачественная ренальная гипертензия, гемангиоперицитома почки продуцирующая ренин, транссудаты.	При отсутствии артериальной гипертензии: Аддисонова болезнь, гипоальдостеронизм. При наличии артериальной гипертензии: избыточная секреция дезоксикортикостерона, кортикостерона; синдром Тернера (в 25 % случаев); сахарный диабет; острая алкогольная интоксикация, синдром Лиддла.

Требования к пробе – Плазма или сыворотка. Хранить в замороженном виде. Проба стабильна до 2 лет при -20 °С в воздухонепроницаемом сосуде.

Литература

- Норберт У. Тиц. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., 1997.
Р. Шмидт, Г. Тевс. Физиология человека. Том 2. М., 1996.
А. А. Кишкун. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007.
Besser G. M., Rees L. H. Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 14, No. 4.
The Pituitary – Adrenocortical Axis. W. B. Saunders Co., 1985.
Biglieri E. G. and Kater C. E.: Mineralocorticoids. In Greenspan F. S.; and Forsham P. H.:
Basic and Clinical Endocrinology 1992.
Forest M. G. et al. (1993), J. Steroid and Mol. Biol. 45, 75–82.
E-pub-http://laboratory.rusmedserv.com/files/15_Gormony_Nadpochechnicov.pdf