

Гормоны коры надпочечников

15

Кортикотропин-рилизинг фактор	128
Адренкортикотропный гормон	129
Глюкокортикоиды	129
Антитела к ткани коры надпочечников	131
Минералокортикоиды	132
Андрогены	132

сокращения раздела:

А – альдостерон
АКТГ – адренкортикотропный гормон
ГК – глюкокортикостероиды
ДГЭА – дегидроэпиандростерон

К – кортизол
КН – кора надпочечников
МК – минералокортикоиды
НН – надпочечниковая недостаточность

СК – синдром Кушинга
Т – тестостерон
CRF – кортикотропин-рилизинг фактор

Кора надпочечников человека синтезирует 3 основных класса стероидных гормонов, которые обладают широким спектром физиологических функций. Они включают глюкокортикоиды, минералокортикоиды и адrenaльные андрогены. Эти гормоны образуются в различных слоях надпочечников из холестерина липопротеинов низкой плотности или ацетил коэнзима А, или эфиров холестерина из внутриклеточных депо. В клубочковом слое коры надпочечников синтезируются гормоны, участвующие в регуляции обмена натрия и воды (альдостерон), пучковая и сетчатые зоны секретируют глюкокортикоиды и андрогены. Спектр и количество гормонов, синтезируемых корой надпочечников и половыми железами, различаются и зависят от активности определенных ферментных систем стероидогенеза, например, ферменты 11 β -гидроксилаза и 21-гидроксилаза присутствуют только в надпочечниках, синтезируя стероиды, специфичные для надпочечников. Утилизация происходит через образование в печени водорастворимых конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотой и экскрецию их с мочой.

Надпочечниковая недостаточность (НН)

НН – тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников (КН), являющееся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В зависимости от локализации патологического процесса выделяют первичную, вторичную и третичную НН. При первичной НН поражается сама ткань надпочечников (болезнь Аддисона), при вторичной – передняя доля гипофиза с нарушением секреции АКТГ, третичная форма связана с патологией гипоталамуса и дефицитом секреции последним кортикотропин-рилизинг фактора (CRF). Наиболее частая причина третичной НН – терапия глю-

кортикоидами (ГК). Болезнь Аддисона – тяжелое заболевание, в основе которого лежит деструкция ткани КН; характеризуется гипотонией, кожной пигментацией, истощением, анорексией, потерей веса, мышечной слабостью, усталостью, гипогликемией после приема пищи, гипонатриемией, повышенной секрецией АКТГ. Лабораторные тесты отражают дефицит всех классов надпочечниковых стероидов, в том числе кортизола (К) и альдостерона (А).

Гиперадренкортицизм (синдром Кушинга, СК)

СК – гиперфункция КН, вызывающая избыток синтеза ГК, минералокортикоидов и андрогенов с харак-

терными клиническими проявлениями: абдоминальное ожирение, лунообразное лицо, гипертензия, гирсутизм, гипокалиемический алкалоз, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение менструального цикла и др. Самая распространенная причина – ятрогенная: СК развивается со временем у больных, которые получают ГК по поводу воспалительных или аутоиммунных заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевания кожи). СК может быть АКТГ-зависимым; сюда относят болезнь Кушинга, которая развивается при доброкачественных аденомах гипофиза, секретирующих избыток АКТГ и эктопическую продукцию АКТГ опухольями (чаще легкими). Больные с карциноидными опухольями, продуцирующими АКТГ, могут иметь такие же клинические и биохимические проявления, что и больные с гипофизарной болезнью Кушинга. Таким образом, дифференциальная диагностика между гипофизарной и карциноидной опухольями у пациента с СК затруднена. Доброкачественные аденомы надпочечников могут быть причиной СК (АКТГ-независимый СК), клинически они напоминают другие разновидности этого синдрома; однако гирсутизм отсутствует, поскольку опухоль секретирует только К, но не андрогены. Злокачественные карциномы надпочечников с проявлениями в виде СК обычно представляют собой обширные опухоли в брюшной полости и имеют плохой прогноз. Множественные эндокринные неоплазии I и II типа также являются причиной СК. Первичная диагностика включает определение К в моче, тест подавления К дексаметазоном и нарушение суточного ритма секреции К (ночная концентрация повышена). Для дифференциальной диагностики используют определение концентрации АКТГ и К в тестах стимуляции CRF, а также соотношение концентраций АКТГ в вене височной кости и периферических венах (при болезни Кушинга соотношение повышено).

Врожденная гиперплазия надпочечников (адреногенитальный синдром, АГС)

АГС характеризуется врожденным отсутствием или дефицитом одного или нескольких ферментов биосинтеза К. В результате нарушается синтез К, приводящий по принципу обратной связи к росту АКТГ и избыточно синтезу стероидов в точке ферментного блока. Возникает гиперплазия КН и накопление продуктов проксимальнее блока и продуктов ферментных шунтов – андрогенов. Характерный гормональный спектр служит основой клинического проявления болезни. Болезнь часто диагностируют при рождении – у девочек наблюдают амбивалентные гениталии, у мальчиков ускоренный рост и преждевременное половое развитие. Возможны следующие формы ферментной недостаточности: 21-гидроксилазы, 11β-гидроксила-

зы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы-изомеразы и C-17,20-лиаза/17α-гидроксилазы.* Для терапии используют препараты К, измеряя высокие значения стероидов проксимальнее блока. Эффективность лечения оценивают по концентрации тестостерона (Т) и андростендиона – повышение андростендиона является ранним показателем неадекватной заместительной стероидной терапии.

Дефицит фермента	Блокированные реакции	Лабораторная диагностика
21-гидроксилаза • 90% всех случаев АГС • Частота 1:5000 – 1:15000	• Прогестерон → деонокортикостерон • 17 ОН-Рг → 11-деонокортизол	↑ 17 ОН-Рг, прогестерон, прегненолон, ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион, тестостерон, 3α глюкуронид андростендиола
11β-гидроксилаза • Частота 1:100000	• Деонокортикостерон → кортикостерон • 11-деонокортизол → кортизол	↑ деонокортизол (главное отличие от дефицита 21-гидроксилазы) андростендион, ДГЭА-С
3β-гидроксистероид дегидрогеназа-изомераза	• Прегненолон → прогестерон • 17α-ОН прегненолон → 17ОН-Рг ДГЭА → андростендион	↑ отношение 17α-ОН прегненолон/17 ОН-Рг, ДГЭА/андростендион, прегненолон/прогестерон
C-17,20-лиаза/17α-гидроксилаза	• 17α-ОН прегненолон → ДГЭА • 17 ОН-Рг → андростендион	↑ кортикостерон, деонокортикостерон, прогестерон, прегненолон. ↓ кортизол, альдостерон, андрогены, эстрогены
20α-гидроксилаза /холестерол 20,22-демолаза	• Холестерол → прегненолон	↓ всех стероидных гормонов

↑ – повышение маркера; ↓ – понижение маркера

Кортикотропин-релизинг фактор (CRF)

CRF вырабатывается в срединном возвышении гипоталамуса и через порталный кровоток поступает в переднюю долю гипофиза, где вызывает, в свою очередь, секрецию АКТГ. Повышение уровня свободного К в крови тормозит секрецию CRF. Торможение секреции АКТГ, приводящее к атрофии надпочечников при длительной терапии ГК, связано с подавлением секреции CRF на уровне гипоталамуса. Атрофические изменения КН могут достигать такой степени, что даже длительная

* См. ниже подраздел «17-α-гидрокси-прогестерон»

стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов. НН является парадоксальным следствием успешного лечения СК. Хроническая НН возникает у больных с кортикостеромой после односторонней адреналэктомии за счет того, что непораженный надпочечник за время заболевания атрофируется, в результате подавления CRF и АКТГ, избыточно секретируемыми опухолью ГК (по механизму обратной связи).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

АКТГ – важнейший стимулятор КН, секретируется передней долей гипофиза под влиянием CRF гипоталамуса. Важную роль в секреции АКТГ играют другие стимуляторы и ингибиторы, в числе которых катехоламины, АДГ, ангиотензин II, активин, цитокины, опиаты и соматостатин. АКТГ стимулирует биосинтез стероидов надпочечниками, главным образом, секрецию К, но также и синтез А и андрогенов. Секреция АКТГ в кровяное русло подвержена суточным ритмам, концентрация гормона максимальна в 6 часов утра, а минимальна – около 22 часов. Время полураспада гормона в крови составляет примерно 20 мин. Уменьшение секреции АКТГ связано с различными патологиями гипоталамуса или гипофиза или генерализованными инфекциями. Повышенные уровни наблюдаются у пациентов с чрезмерно секретирующим АКТГ гипофизом (СК), негипофизарными опухолями (чаще с лёгочными формами) и первичными заболеваниями надпочечников, влияющими на секрецию К. Секреция АКТГ повышается при беременности и стрессе, во время менструального цикла. Для оценки функции гипофиза применяется проба с CRF – в норме секреция АКТГ растёт в пределах 1-3 часа после введения CRF, и ГК ингибируют это действие. Тест используется для дифференциальной диагностики гипер- и гипопункции КН, а также для дифференциальной диагностики эндогенного СК, и для дифференцировки вторичного и третичного АКТГ-дефицита: третичная форма даёт повышение АКТГ в ответ на введение CRF, при вторичной форме уровень АКТГ меняется незначительно. У лиц с СК секреция АКТГ после введения CRF значительно возрастает. АКТГ-продуцирующие клетки опухолей негипофизарной локализации не имеют рецепторов к CRF, поэтому у больных с синдромом эктопического АКТГ его уровень в этой пробе существенно не изменяется. Низкий ответ на CRF также у пациентов с нервной анорексией и депрессией.

Глюкокортикоиды (ГК)

Главным ГК, секретируемым КН, является кортизол (на его долю приходится 80% активности). Остальные 20% в порядке убывания активности составляют кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и

11-дезоксикортикостерон. ГК влияют на метаболизм белков, липидов, повышают концентрацию глюкозы в крови за счёт активации ферментов глюконеогенеза в печени и снижения утилизации глюкозы на периферии (периферический антагонизм действию инсулина). Субстратом для неоглюконеогенеза являются аминокислоты, активно высвобождающиеся в мышцах при действии ГК. Также ГК усиливают и липолиз и липогенез. Действие ГК на обмен кальция выражается в негативном балансе из-за уменьшения всасывания кальция и усиления его выделения, так как подавляется активность витамина D. ГК обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессорными свойствами, играют большую роль в стабилизации клеточных мембран и органелл. Основной регулятор синтеза ГК – АКТГ, который синтезируется и накапливается в клетках передней доли гипофиза. Секреция АКТГ и родственных пептидов контролируется CRF.

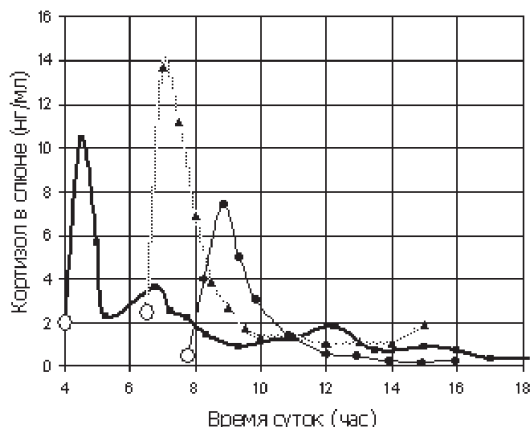
Кортизол (К)

К – основной ГК, синтезируемый КН. Его секреция стимулируется АКТГ и управляется кортикотропин-рилизинг фактором, который выделяется гипоталамусом. В крови К связан, в основном, с кортикостероид-связывающим глобулином (СВГ), а также, в меньшей степени, с альбумином и секс-стероид связывающим глобулином. Суточная секреция К составляет 10-20 мг, достигая максимума между 7-9 часами утра. Уровень К в 20 часов обычно составляет 50% от уровня 8 часов. Период полураспада составляет 80-100 мин. В неизменном виде экскретируется меньше 2% К. Половина К фильтруется в почечных клубочках и удаляется с мочой в виде тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона.

Исследование К в случайной пробе даёт мало информации, одновременное определение АКТГ увеличивает диагностическую точность. Для подтверждения диагноза или дифференциальной диагностики необходимо, кроме исследования суточного ритма, проведение различных стимулирующих тестов. В норме после стимуляции АКТГ концентрация К растёт в 2-3 раза в течение часа. Увеличение уровня К может быть обусловлено повышенной секрецией АКТГ (центральная форма), аденомой или гиперплазией надпочечников (периферическая форма). Определение количества К имеет важное диагностическое значение при следующих патологиях: СК, некоторые злокачественные опухоли, болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания, недостаточность гипофиза, длительное лечение кортикостероидами, дефицит некоторых ферментов, которые важны для биосинтеза К. Для оценки продукции АКТГ используются различные супрессирующие нагрузочные тесты с дексаметазоном:

• **См. разделы** «Катехоламины», «Кардиомакеры», «Цитокины», «Соматотропная функция гипофиза»

Суточный ритм содержания кортизола в слюне, различное время пробуждения



как нельзя лучше по сравнению, например, с образцами крови, и может широко использоваться даже в педиатрии.

Подобный контроль может быть полезен в следующих случаях:

- в диагностике СК, при котором циркадные колебания стерты и в исследовании состояния стресса.
- в исследовании эндокринной реакции на социальный стресс, оцениваемой в трирском тесте – на протяжении недели измеряют спектр суточных колебаний концентрации К. По амплитуде колебаний К выделяют группы, сильно и слабо реагирующие на стресс.
- в производственной медицине предлагается дифференцировать легко и плохо адаптирующихся людей (например, к ночной работе) посредством наблюдения за суточным профилем К в слюне.
- в спортивной медицине: в результате физической нагрузки концентрация свободного К в слюне возрастает, у хорошо тренированных людей амплитуда при равной нагрузке заметно ниже по сравнению с нетренированными.

Для более подробной информации об определении гормонов в слюне запрашивайте в компании «БиоХимМак» переведенную на русский язык брошюру «Определение гормонов в слюне», изданную компанией IBL, Германия.

Антитела к ткани коры надпочечников (ААсАб)

NEW

Около 70% случаев болезни Аддисона связано с аутоиммунной деструкцией КН (аутоиммунный адrenaлит), остальные причины – туберкулез (20%), хронические инфекции (диссеминированные микозы, гистоплазмоз, крипто-

коккоз, токсоплазмоз, цитомегалия – 10%), амилоидоз, метастатическая неоплазия, хирургическая адреналэктомия и др. Возникновение хронической НН отмечается после тяжело перенесенных вирусных инфекций (ОРВИ, корь и др.), реже причинами ее развития становятся адренолейкодистрофия, опухолевые процессы, врожденная жировая гиперплазия надпочечников. Аутоиммунный адrenaлит нередко сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 включает в себя НН, гипопаратиреоз и кандидамикоз. У части больных этот синдром сочетается с гипогонадизмом, алопецией, витилиго, пернициозной анемией, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, хроническим гепатитом. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2 включает сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и НН (синдром Шмидта). Антигены-мишени аутоиммунного адrenaлита – микросомальные и митохондриальные антигены КН, а также 21-гидроксилаза. ААсАб подтверждают аутоиммунный характер заболевания более чем у 90% недавно заболевших пациентов, а также являются маркером неявных форм болезни Аддисона.

Кортикостерон

Кортикостерон является главным ГК у крыс и мышей. Уровень кортикостерона у людей увеличен при адреногенитальном синдроме с дефицитом 17 α -гидроксилазы, врожденном дефекте 18-гидроксилирования, при аденоме надпочечника. Отношение уровней К и кортикостерона снижается при введении АКТГ. Одновременное определение кортикостерона и К повышает чувствительность теста подавления дексаметазоном у пациентов с эндогенной депрессией. Установлено, что 17 α -гидроксилаза кодируется геном, который экспрессируется как в надпочечниках, так и в половых железах. Недостаточность 17 α -гидроксилазы приводит к частичной или полной блокаде образования К, тогда как секреция кортикостерона и дезоксикортикостерона не нарушается. Недостаток секреции К является причиной повышения секреции АКТГ с последующей гиперплазией КН, где стероидогенез сдвигается в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона, под влиянием которого возникают задержка натрия в организме, гипокалиемия и артериальная гипертензия. Секреция А также значительно понижена. 17-гидроксилирование является необходимым этапом в продукции андрогенов, поэтому оно также уменьшается и приводит к снижению синтеза эстрогенов. Недостаток андрогенов приводит к явлениям псевдогермафродитизма, а в пубертатном возрасте – к развитию гинекомастии. У таких детей в

пубертатном периоде отсутствует функциональный ответ гонад на действие гонадотропных гормонов. В крови определяется высокие уровни АКТГ, кортикостерона и дезоксикортикостерона при снижении уровня К и А. Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к снижению секреции АКТГ, уменьшению образования кортикостерона и дезоксикортикостерона и нормализации артериального давления. При стрессе уровень кортикостерона увеличен.

Минералокортикоиды (МК)

МК – стероиды, регулирующие гомеостаз натрия и калия и объем внеклеточной жидкости за счет увеличения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах. Кроме этого, МК увеличивают реабсорбцию хлора и бикарбонатов, а также увеличивают экскрецию ионов калия (приводящую к гипокалиемии) и ионов водорода. Биологически активными МК в порядке убывания активности являются А, дезоксикортикостерон и 18-гидроксикортикостерон.

Альдостерон

Является основным МК, который стимулирует реабсорбцию натрия канальцами почек из первичной мочи, при этом с мочой теряются ионы калия и водорода. Действует на внеклеточный обмен и метаболизм воды.^{*} А синтезируется из прогестерона и кортикостерона в клубочковой зоне надпочечников. Основной контроль синтеза А осуществляет ренин-ангиотензиновая система под действием снижения давления в почечных артериолах и концентрации натрия, и, по другому сигнальному механизму, концентрация калия. АКТГ оказывает заметное действие в случае угнетения ренин-ангиотензиновой системы. Уровень А снижен при болезни Аддисона, вторичном дефиците А – гипоренинемическом гипоальдостеронизме (ГРГА, часто встречается у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом), наследственных ферментных дефектах синтеза А, на фоне терапии гепарином и после хирургических операций на надпочечниках. Для оценки потенциальных запасов А в КН используют тест стимуляции его секреции АКТГ. При выраженной недостаточности А, особенно врожденных дефектах его синтеза, уровень гормона после введения АКТГ остается низким. Для диагностики первичного альдостеронизма (синдрома Кона) используют также супрессирующие нагрузочные тесты – солевой тест, тест с флудрокортизоном: при болезни Кона снижения А не будет, при ГРГА А и ренин будут снижены. Определение уровня А имеет важное диагностическое значение для дифференциальной диагностики гипертензии, почечной недостаточности, опухолей,

автономно секретирующих А, контроля лечения сердечной недостаточности, а также при лечении препаратами, блокирующими адренергическую систему.

Андрогены

Андрогены надпочечников синтезируются в почковой и сетчатой зонах из предшественника 17 α -гидроксипрегненолона. Андрогенная активность надпочечниковых стероидов в основном обусловлена их способностью преобразовываться в Т. В самих надпочечниках Т образуется очень мало.^{**} В надпочечниках образуются дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, Т и дигидро-Т. Самые распространенные андрогены надпочечников – ДГЭА и ДГЭА-С, которые могут превращаться друг в друга.

Рекомендуется измерять МК и андрогены надпочечников всегда в утреннее время для исключения ошибок, связанных с небольшими суточными колебаниями концентрации.

Андростендион

Андростендион образуется в надпочечниках и гонадах и является промежуточным продуктом для образования как Т, так и эстрогена в жировой ткани и печени, а также может метаболизироваться в андростерон. Андростендион имеет относительно слабую андрогенную активность, установленную примерно как $\leq 20\%$ от активности Т. Однако уровни андростендиона в сыворотке (и в норме, и при патологии) часто выше, чем Т. У женщин секреция и скорость образования андростендиона выше таковых для Т, причем значительно выражена вненадпочечниковая конверсия андростендиона в Т. Андростендион и Т секретируются по-разному в течение дня. Наиболее высокие уровни андростендиона измеряются утром. Концентрация сывороточного андростендиона является маркером биосинтеза андрогенов. Повышенные уровни свидетельствуют о врожденной вирилизирующей гиперплазии надпочечников. Содержание андростендиона повышается при синдроме поликистозных яичников, стромальном гипертекозе яичников, дефиците 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы и других случаях гирсутизма у женщин. Высокие концентрации гормона распространены при вирилизирующих опухолях надпочечников или яичников.

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)

ДГЭА-С – это основной стероид (С19), секретируемый КН (95%) и яичниками (5%). Выделяется с мочой

• См. главу «Регуляция водного и минерального обмена», стр. 37

•• См. главы «Андрогены», стр. 123

и составляет основную фракцию 17-кетостероидов. В процессе его метаболизма в периферических тканях образуются Т и дигидрот. ДГЭА-С обладает относительно слабой андрогенной активностью. Однако его биологическая активность усиливается благодаря относительно высоким концентрациям в сыворотке – в 100 или 1000 раз превосходящим Т, а также из-за слабой аффинности к стероидсвязывающему β -глобулину. Содержание ДГЭА-С в сыворотке является маркером синтеза андрогенов надпочечниками. Низкие уровни гормона характерны для гипофункции надпочечников и щитовидной железы, высокие – для вирилизирующей аденомы или карциномы, дефицита 21-гидроксилазы и 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы, некоторых случаев гирсутизма у женщин и др. Поскольку лишь незначительная часть гормона образуется половыми железами, измерение ДГЭА-С может помочь в определении локализации источника андрогенов. Если у женщин наблюдается повышенный уровень Т, то с помощью определения концентрации ДГЭА-С можно установить, связано ли это с заболеванием надпочечников или яичников. Секреция ДГЭА-С не связана с циркадными ритмами. У пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников дексаметазон угнетает секрецию ДГЭА-С, но супрессии не происходит у пациентов с опухолями надпочечников и неэндокринными АКТГ-продуцирующими опухолями.

В качестве маркера продукции андрогенов надпочечниками в настоящее время предпочитают определять ДГЭА-С в крови, а не 17-кетостероиды (17-КС) в моче.

В состав 17-кетостероидов наряду с веществами, образующимися в КН (3 β -стероиды – эпиандростерон и дегидроэпиандростерон) и с 11-оксиметаболитами ГК (11-кетотихооланолон, 11-кетоандростерон), входят продукты обмена Т – гормона семенников. У мужчин приблизительно 1/3 общих 17-КС мочи представлена метаболитами Т, а оставшиеся 2/3 производными стероидов, продуцируемых надпочечниками. У женщин в норме продуцируется меньше 17-КС, и почти исключительно надпочечникового происхождения. В связи с тем, что около 2/3 общего количества 17-КС по своему происхождению связано с КН, тест на их определение применяют на практике в целях оценки общей функциональной активности надпочечников. Однако получить с его помощью точное представление об интенсивности синтеза КН или об андрогенной функции нельзя. В этих целях исследуют отдельные гормоны. ДГЭА-С синтезируется в надпочечниках (95%), выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17-КС. Имеет большой период полужизни и находится в циркуляции в более высоких концентрациях, чем другие андрогены и ана-

логичные стероиды. В отличие от остальных стероидов надпочечников (например, К), определенного суточного ритма у этого гормона не выявлено, и он не циркулирует в связанном со специфическими связывающими белками виде подобно Т. Поэтому сывороточный уровень ДГЭА-С служит стабильным специфическим маркером секреции андрогенов надпочечниками. Измерение ДГЭА-С в крови более приемлемый маркер продукции надпочечниковых андрогенов по сравнению с 17-КС еще и потому, что не требуется сбора суточной мочи и исключается интерференция многих лекарств с 17-КС.

Принято считать, что анализ мочи отражает секреторную активность эндокринных желез, однако такие факторы, как неполнота сбора образца, нарушения почечной функции, вклад более чем одной эндокринной железы в продукцию гормонов (например, надпочечники и половые железы продуцируют андрогены) обязывают с особым вниманием относиться к интерпретации значений метаболитов в моче. Недостатком анализа общих метаболитов в моче является то обстоятельство, что они отражают только фракцию стероидных гормонов, прошедших различные метаболитические циклы, происхождение и количество этих метаболитов, в свою очередь, зависит не только от патологических условий, но и от характера питания и приема различных лекарств. Так динамическое исследование 17-КС не может быть рекомендовано для оценки эффективности медикаментозного лечения болезни Кушинга, так как многие препараты, используемые для этой цели, избирательно подавляют синтез ГК, не влияя на величину секреции андрогенов. Роль 17-КС в диагностике невелика, поскольку критерии оценки дексаметазоновых тестов выработаны только для 17-оксикортикостероидов в моче и К плазмы крови. По всем этим причинам определение общих метаболитов в моче признано на сегодняшний день нецелесообразным, в отличие от определения свободных гормонов.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)

Кроме сульфатного производного, в циркулирующей крови присутствует ДГЭА, который образуется в КН и частично в половых железах из 17 ОН-прогестерона. Метаболизм его очень быстр, и концентрация в крови примерно в 300 раз ниже ДГЭА-С. Гидрофильный ДГЭА-С представляет собой неактивный прогормон, и только липофильный ДГЭА доступен тканям, где он катаболизируется в андрогены, связанные с половой зрелостью: андростендион, Т и дигидро-Т. ДГЭА является источником половых стероидов за счет периферической конверсии в период менопаузы. ДГЭА характеризуется циркадным типом секреции с максимальным уровнем в утренние часы, причем изменение концентрации свя-

зывающих белков не влияет на содержание ДГЭА. ДГЭА выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17-кетостероидов (17-КС). С возрастом концентрация слабо снижается на 10-20%, это явление называется аденопаузой. Уровень ДГЭА имеет диагностическое значение при подозрении на гирсутизм, вирилизацию и задержку полового развития.

ДГЭА в слюне

NEW

Только свободный, несвязанный с белками ДГЭА, определяется в слюне и отражает концентрацию биологически активного ДГЭА в плазме крови. Появлению типичных признаков половой зрелости предшествует повышение активности надпочечников, отражающееся на уровне ДГЭА. Низкий уровень ДГЭА обнаруживают при задержке полового созревания. Обратное явление наблюдается при преждевременном половом созревании.*

Приложения метода:

- исследование андрогенов в гинекологии и андрологии
- кардио и вазопротективные эффекты ДГЭА: низкая концентрация ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний
- антипролиферативный и антиоксидантный эффекты ДГЭА – гормон замедляет рост опухолей
- влияние ДГЭА на процессы роста и метаболизм глюкозы
- влияние ДГЭА на костный метаболизм и снижение риска остеопороза
- влияние на нервную систему: ДГЭА известен как антистрессовый гормон, противоположный в этом отношении К. Терапия ДГЭА улучшает эмоциональный настрой, воздействуя на мозг непосредственно через нейромедиаторные рецепторы, влияя на сон, чувства страха, агрессии и деменцию.
- в спортивной медицине используют маркер для оценки стресса при интенсивной тренировке. Для оценки катаболических/анаболических процессов в исследовании тренировки-перетренировки у мужчин-спортсменов обычно используют соотношение К-Т, что не подходит для женщин-спортсменок из-за низких концентраций Т. Предлагается использовать для этих целей ДГЭА в слюне.

17-α-гидроксипрогестерон (17 ОН-Рг)

17 ОН-Рг представляет собой стероид, производимый в надпочечниках и гонадах. Подобно другим стероидам, 17 ОН-Рг синтезируется из холестерина, пройдя последовательно через несколько ферментативных реакций.** Уровни 17 ОН-Рг зависят от возраста, с пиковым значением, наблюдаемым в течение

фетального периода и сразу после рождения. В течение первой недели жизни уровень 17 ОН-Рг падает примерно в 50 раз по сравнению с концентрацией в пуповинной крови.

Как и в случае с К, уровень 17 ОН-Рг в сыворотке имеет АКТГ-зависимый суточный ритм с пиковым значением утром и самым низким уровнем ночью. Кроме того, яичниковая продукция 17 ОН-Рг возрастает во время лютеиновой фазы менструального цикла, в итоге уровень 17 ОН-Рг в лютеиновую фазу намного выше, чем во время фолликулярной фазы.

Измерение концентрации циркулирующего 17 ОН-Рг – стандартная процедура для клинической оценки дефицита 21-гидроксилазы, как наиболее распространённой причины врожденной гиперплазии надпочечников. Дефицит 21-гидроксилазы – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, которое встречается с частотой 1:500 - 1:5000 у новорожденных. Из-за снижения активности 21-гидроксилазы 17 ОН-Рг не может эффективно превращаться в К и, вместо этого, накапливается в больших количествах и шунтируется в цикл биосинтеза андрогенов. В результате большие количества андрогенов могут вызывать прогрессирующую тяжёлую вирилизацию, начиная с фетального состояния и младенчества. 21-гидроксилаза требуется также для синтеза А, и примерно 50% пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы страдают от потенциально смертельной потери солей. Из-за относительно высокой частоты встречаемости этого заболевания и его потенциальной тяжести в некоторых географических регионах введена программа скрининга крови новорожденных на 17 ОН-Рг. Очевидно, что повышенные уровни 17 ОН-Рг наблюдаются фактически во всех случаях «классического» дефицита 21-гидроксилазы, и мониторинг уровня 17 ОН-Рг необходим при заместительной стероидной терапии. Кроме того, определение 17 ОН-Рг в ответ на парентеральное введение синтетического АКТГ проводят для подтверждения предполагаемого диагноза «частичного» дефицита 21-гидроксилазы, как возможной причины женского гирсутизма и бесплодия.

Концентрация 17 ОН-Рг выше границы нормального диапазона и/или после стимуляции АКТГ характерна также и для других форм гиперплазии надпочечников, включая дефицит 11-гидроксилазы (P450c11), дефицит 17,20-лиазы (P450c17) и дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы (3β-HSD). При дефиците 3β-HSD, как причины женского гирсутизма, продукция 17 ОН-Рг теоретически снижена, а рост уровня 17 ОН-Рг предположительно происходит за счёт превращения предшественников вне надпочечников. Соотношение этих предшественников, в частности 17-гидроксипрегненолона и 17 ОН-Рг, может быть использовано в диагностических целях.

• См. также главу «Определение гормонов в слюне», стр. 147

•• См. также главу «Маркеры репродукции», стр. 99

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
S-1181	Peninsula	Кортикотропин рилизинг фактор (CRF) без экстракции, 96
7023	Biomerica	Адренокортикотропный гормон (АКТГ), 96
749-2000	DBC	Кортизол, 96
449-2000	DSL	Кортизол, 96
414-2102	ADALTIS	Кортизол, 96
RE52241	IBL	Кортизол в моче, 96
749-2001	DBC	Кортизол в слюне, 96
RE62011	IBL	Кортизол в слюне(LIA), 96
1171	IMMCO	Антитела к ткани коры надпочечников, ИФА 48
900-097	BCM Diagnostics	Кортикостерон, 96
749-8600	DBC	Альдостерон, 96
749-2800	DBC	Андростендион, 96
749-3801	DBC	Андростендион в слюне, 96
749-3500	DBC	Дегидроэпиандростеронсульфат, 96
414-2101	ADALTIS	Дегидроэпиандростерон сульфат, 96
900-093	BCM Diagnostics	Дегидроэпиандростерон, 96
RE62051	IBL	Дегидроэпиандростерон в слюне, LIA 96
449-6800	DSL	17-ОН-Прогестерон, 96
749-1500	DBC	Прегненолон, 96