Половые железы. Эндокринология

Надпочечники секретируют в кровь следующие андрогены: дегидроэпиандростерон — ДГЭА (в количественном отношении основной андроген надпочечников), андростендион, 11р-оксиандростендион и тестостерон. Оценка андрогенной функции надпочечных желез в клинике осуществляется путем исследования экскреции с мочой 17-КС. Выделение 17-КС зависит от пола и возраста. Максимальное выделение 17-КС наблюдается в молодом возрасте. Большее выделение 17-КС у мужчин связано с тем, что около 7з 17-КС у них происходит из яичек. После 40 лет экскреция 17-КС постепенно снижается и после 60 лет становится примерно в 2 раза ниже, чем в молодом возрасте (табл. 5).

У детей до 3 лет экскреция 17-КС с мочой не превышает 3,5 мкмоль/сут, 3—7 лет — 5,2—6,9 мкмоль/сут, 8— лет — 10 мкмоль/сут. Затем у мальчиков экскреция 17-КС повышается быстрее, чем у девочек, достигая в —14 лет 31 мкмоль/сут, а у девочек— 24 мкмоль/сут; к 18 годам выделение андрогенов становится таким же, как у взрослых.

Учитывая различное происхождение (из надпочечных и половых желез) и различную биологическую активность соединений, входящих в состав 17-КС, суммарное их определение мало специфично. Диагностическая ценность 17-КС возрастает при разделении их на фракции.

Чтобы определить функцию надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проводят ряд функциональных проб, результаты которых оценивают по изменению уровня кортикостероидов в крови и моче. Практически более приемлема оценка функциональных проб по изменению уровня гормонов в моче.

Основным тестом, позволяющим судить о функциональных возможностях (резерве) коры надпочечников, т. е. о способности синтезировать максимальное количество стероидов в условиях стимуляции, является проба с введением кортикотропина. При одном варианте пробы обследуемому медленно (со скоростью 20 кап. в 3 мин) на протяжении 8 ч внутривенно вводят 25 ЕД кортикотропина, растворенного в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. При втором варианте (более распространенном) обследуемому 1 раз в день утром внутримышечно вводят 50 ЕД кортикотропина продленного действия. Накануне и в день введения кортикотропина исследуют суточную мочу на содержание 17-ОКС (11-ОКС) и 17-КС.

Однодневная нагрузка кортикотропином выявляет наличные функциональные резервы коркового вещества, а двух-трехдневная нагрузка, когда надпочечники реагируют и гипертрофией, и максимальным образованием стероидов,— потенциальные резервы. В норме выделение 17-ОКС в первый день введения кортикотропина увеличивается в 2 раза, в последующие дни продолжает нарастать и остается высоким до конца пробы. Снижение выделения 17-ОКС с мочой со 2—3-го дня пробы свидетельствует о быстрой истощаемости и функциональной слабости коры надпочечников. Если же увеличение выделения 17-ОКС начинается лишь со 2—3-го дня введения кортикотропина, следует думать о вторичной недостаточности функции коры вследствие длительного отсутствия стимуляции эндогенным кортикотропином.

Наиболее правильная оценка реакции на кортикотропин по критерию — «должная величина», которая, выраженная в мкмоль/кг-сут, позволяет оценить соответствие как исходной экскреции 17-ОКС, так и экскреции после стимуляции кортикотропином ее уровню у здоровых людей. Если исходная ' (базальная) экскреция 17-ОКС выше нормы, а после введения кортикотропина она возрастает менее чем в 2 раза, но абсолютная величина 17-ОКС находится на уровне «должного» увеличения у здоровых, то такая реакция отражает достаточные секреторные возможности коры.

При проведении проб с кортикотропином при хронической недостаточности коры надпочечников может развиться острая недостаточность, поэтому пробы должны проводиться лишь в условиях стационара. Следует учитывать, что нативные препараты кортикотропина могут вызывать аллергические реакции, а из-за неправильного хранения терять биологическую активность. Этих недостатков лишены синтетические препараты кортикотропина, широко используемые в последнее время (100 ЕД нативногс кортикотропина соответствует 1 мг синтетического препарата).

С целью выяснения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят пробы с дексаметазоном. метапироном, применяют стрессорные воздействия (инсулиновая гипогликемия, дозированная физическая нагрузка, введение пирогенала и т. п.).

Проба с дексаметазоном основана на способности высоких концентраций гликокортикоидов в крови тормозить секрецию кортикотропина гипофизом по механизму отрицательной обратной связи, вследствие чего секреция кортикостероидов значительно снижается и уменьшается экскреция 17-ОКС (11-ОКС) и 17-КС с мочой. Применяют два варианта пробы — малый и большой тест. При проведении малого теста дексаметазон назначают по 0,5 мг каждые 6 ч на протяжении трех суток (2 мг/сут). За сутки до пробы и на третьи сутки приема дексаметазона исследуют содержание 17-ОКС и 17-КС в суточной моче. В норме после приема дексаметазона суточная экскреция кортикостероидов снижается на 50%. При гиперплазии или опухоли коры эта доза дексаметазона заметно не изменяет экскреции кортикостероидов.

Для дифференциации гиперплазии и опухоли проводится большой тест с дексаметазоном — препарат назначают по 2 мг каждые 6 ч в течение трех сут. (8 мг/сут). Методика проведения и критерии оценки пробы такие же, как и при проведении малого теста — при гиперплазии коркового вещества экскреция 17-ОКС снижается на 50 % по сравнению с исходной, а при опухоли — существенно не изменяется.

Проба с метапироном (511-4885). Угнетая 11р-гидроксилазу, метапирон нарушает нормальный процесс биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках. В результате резко замедляется превращение 11-дезоксикортизола I вещество 5) в кортизол, секреция кортизола уменьшается и концентрация его в крови падает, что по механизму обратной связи стимулирует выход кортикотропина. Под влиянием кортикотропина усиливается биосинтез стероидов в коре, но из-за блокады 1р-гидроксилазы продуцируется, в основном, вещество 3, биологически почти неактивное и не тормозящее освобождение кортикотропина. Вследствие этого в крови и моче содержание 17-ОКС увеличивается в 2—4 раза (преимущественно за счет вещества 5 и ТН5).

Метапирон назначают по 500 мг каждые 4 ч или по 750 мг каждые 6 ч (3 г/сут) в течение двух суток. Содержание 17-ОКС в моче исследуют до и в последний день приема препарата. Тест с метапироном позволяет оценить не только секреторные возможности надпочечников, но и состояние кортикотропной функции гипофиза. При опухолях гипофиза и надпочечников, недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы, после длительной кортикостероидной терапии реакция на метапирон значительно слабее, чем у здоровых.

Количество альдостерона, секретируемого надпочечными железами, по сравнению с другими кортикостероидами чрезвычайно мало — 149— 479 нмоль/сут (54—173 мкг/сут). Регуляция секреции альдостерона обеспечивается несколькими механизмами, среди которых наибольшее значение имеют ренин-ангиотензинная система, уровень калия в плазме и кортикотропин. Для оценки минера-локортикоидной функции надпочечников определяют содержание альдостерона и активность ренина в плазме крови, экскрецию с мочой альдосте-рон-18-глюкуронида, а также содержание калия и натрия в плазме, эритроцитах и моче.

Концентрация альдостерона в плазме крови утром в норме составляет 222 пмоль/л (55—832 пмоль/л). Различия в уровне продукции альдостерона у детей и взрослых менее значительны, чем кортизола. Экскреция с мочой альдостерон-18-глюкуронида у здоровых новорожденных и детей до 3,5 года колеблется от 2,8 до 16,6 нмоль/сут, постепенно увеличиваясь с возрастом. У взрослых экскреция альдостерона в среднем составляет 26 нмоль/сут (8—55 нмоль/сут).

Исследования минералокортикоидной функции коры надпочечников у эндокринных больных предпринимают с целью определения ее активности при гипо- и гиперкортицизме, адреногенитальном синдроме и при дифференциальной диагностике различных форм гиперальдостеронизма. Однако на основании перечисленных исследований не всегда возможно отдифференцировать различные формы гиперальдостеронизма. Задача эта остается трудной даже при различных дополнительных нагрузочных тестах и пробах (стимуляция ренин-ангио-тензин-альдостероновой системы ходьбой, фурасемидом, подавление продукции альдостерона пробой с ДОКА). Лишь сопоставление клинической картины с результатами нескольких нагрузочных тестов, проведенных в комплексе, делает возможным правильную дифференциальную диагностику различных форм гиперальдостеронизма.

Из показателей электролитного обмена для диагностики гиперальдостеронизма наибольшее значение имеет определение содержания калия в плазме крови. Исследование калия проводится не менее трех раз при условии нормальной диеты. Для гиперальдостеронизма характерна гипокалиемия (ниже 3 ммоль/л).

При первичном и вторичном гипокортицизме продукция кортикостероидов, прежде всего гликокортикоидов, снижена, уменьшено содержание гормонов в крови и моче, но изменений в обмене кортикостероидов, как правило, не выявляется, в связи с чем для диагностики и контроля лечения таких больных достаточно определения уровня в моче суммарных 17-0КС, 17-КС или 11-ОКС.

При гиперкортицизме, обусловленном гиперплазией или аденомой коркового вещества, секреция кортизола увеличена в 2—5 раз по сравнению с нормой при незначительном увеличении секреции других стероидов. В результате преимущественного усиления продукции кортизола его содержание в крови и моче повышается и в 2— 3 раза возрастает соотношение кортизол/кортикостерон, кортизол/кортизон. Увеличивается относительная доля свободного кортизола в крови и моче.

Экскреция с мочой 17-КС при болезни Иценко—Кушинга повышена незначительно, что обусловлено, главным образом, увеличением фракции ДГЭА и 11-оксигенированных 17-КС.

У больных с доброкачественными опухолями коркового вещества секреция кортикостероидов и содержание их в крови и моче существенно не отличаются от показателей при болезни Иценко-Кушинга. Для больных со злокачественными опухолями коры надпочечников характерно резкое увеличение секреции кортизола и других кортикостероидов.

Для врожденной дисфункции коры надпочечников или адреногенитального синдрома характерна экскреция суммарных 17-КС с мочой, в 10—20 раз (иногда в 2—3 раза) превышающая норму. При исследовании фракционного состава 17-КС мочи нередко обнаруживается более выраженное увеличение уровня ДГЭА и андростерона. Значительно повышена концентрация тестостерона в плазме крови и моче.

Патогномоничным диагностическим признаком врожденного адреногенитального синдрома является повышение содержания в моче прегнандиола и прегнантриола (основных метаболитов прогестерона и 17-а-оксипрогесте-рона). У здоровых детей экскреция прегнандиола с мочой не превышает 3 мкмоль/сут, у больных повышается до 45—54 мкмоль/сут. Прегнантриол в моче здоровых детей практически отсутствует, у больных его уровень повышен до 12—54 мкмоль/сут. Содержание кортизола в крови и моче нормально или несколько снижено. Снижение продукции гликокортикоидов выявляется при расчете экскреции суммарных 17-ОКС в мг/м2-сут.

Перечисленное характерно для вирильной формы заболевания, при которой наблюдается неполный дефицит 21-гидроксилазы. Более глубокий дефицит 21-гидроксилазы лежит в основе сольтеряющего синдрома, при котором увеличение экскреции указанных метаболитов выражено в большей степени.

При гипертонической форме заболевания (дефицит 11-р-гидроксилазьп повышена экскреция с мочой суммарных 17-ОКС (до 14—55 мкмоль/сут). что обусловлено резким увеличением продукции 11-дезоксикортизола: сумма 5 + ТНЗ у таких больных может составлять 80—85 % всех 17-ОКС. Отсутствует или снижается содержание в моче 11-оксигенированных форм 17-КС. Выделение прегнандиола и прегнантриола повышено незначительно.

У больных тиреотоксикозом секреция кортизола, а также других кортикостероидов возрастает в 2—3 раза. Повышается концентрация стероидов в крови и их метаболитов в моче. С увеличением длительности заболевания активность надпочечников снижается, но остается повышенной по сравнению с нормой. При избытке тиреоидных гормонов ускоряется обмен кортизола и увеличивается образование кортизона.

При декомпенсации сахарного диабета образование кортизола, кортикостерона и альдостерона возрастает в 2—3 раза. Соответственно увеличивается концентрация кортикостероидов. особенно их свободной биологически активной формы, в крови и моче. Выделение 17-КС при декомпенсации углеводного обмена увеличивается меньше и преимущественно за счет дегидроэпиандростерона. Но экскреция суммарных 17-ОКС с мочой из-за нарушения обмена кортизола увеличивается незначительно и уровень секретируемого в организме кортизола отражает неправильно. Информативным тестом при сахарном диабете является определение содержания в моче свободных 17-ОКС и 11-ОКС.

При ожирении отмечается некоторое повышение содержания в крови и моче глико- и минералокортикоидов, особенно демонстративное при расчете на единицу поверхности тела. Выделение 17-КС в пределах нормы или несколько снижено. Для диагностики гиперфункциональной активности надпочечников при ожирении достаточно определения экскреции с мочой суммарных 17-ОКС в мг/м2-сут-1. При уменьшении массы больных выделение гликокортикоидов снижается.

Определение содержания катехол-аминов (адреналина, нор адреналина, дофамина) — гормонов мозгового вещества надпочечников в биологических жидкостях — проводится с целью диагностики гормонально-активных опухолей хромаффинной и симпатической нервной ткани. В крови здоровых людей концентрация адреналина в среднем составляет 2 (0—3,8) нмоль/л, норадреналина — 4 (0— 7,7) нмоль/л. Только 3—5 % образующихся в организме катехоламинов экскретируется с мочой в свободной форме, именно их наиболее часто определяют в клинической практике. При исследовании по методу Э.Ш. Матлиной и соавторов (1965) выделение катехоламинов с мочой за сутки в среднем составляет: адреналина— 44 (11—76) нмоль, норадреналина — 159 (57—236) нмоль, дофамина — 2112 (656—5024) нмоль.

Важным тестом оценки активности симпатоадреналовой системы в организме является определение содержания в моче ванилил-миндальной кислоты (в норме — 33 (15— 45 мкмоль/сут), на долю которой приходится до 45 % секретируемого в организме адреналина инорадреналина.

При опухоли хромаффинной ткани — феохромоцитоме уровень катехоламинов во много раз повышен. Особенно велика экскреция их в моче, собранной в течение 3 ч от начала криза. Определение катехоламинов в крови при выборочном заборе проб на разных уровнях сосудистого русла уточняет локализацию опухоли.

Половые железы

Гормоны половых желез по химическому строению относятся к группе стероидов; определяются физико-химическим и радиоиммунологическим методами. При нарушении функции яичников и яичек наиболее показательно в диагностическом отношении определение половых гормонов и их метаболитов в крови и моче. У женщин содержание половых гормонов в организме, как и гонадотропинов, изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, поэтому функциональное состояние яичников может быть адекватно оценено лишь при двух-трехкратном исследовании гормонов на протяжении цикла.

В первой фазе менструального цикла — фолликулиновой (пролиферативной), которая начинается с первого дня менструации, при определенном уровне фоллитропина и лютропина в растущем фолликуле постепенно усиливается продукция стероидных гормонов, главным образом эстрогенов. В предовулярный период (за 1— 2 дня до овуляции) содержание эстрогенов в крови резко возрастает, затем круто падает, но остается на более высоких цифрах, чем в предыдущие дни. Вслед за этим резко увеличивается выделение гонадотропинов, главным образом лютропина и в меньшей степени фоллитропина и пролактина. Предовуляторный пик гонадотропинов стимулирует овуляцию и создает предпосылки для развития желтого тела.

У большинства женщин овуляция наступает между 32-м и 16-м днями цикла, наиболее часто — на 14-й день при 28-дневном цикле, однако может произойти между 8-м и 19-м днями.

Во второй — лютеиновой (секреторной) — фазе цикла секреция лютропина, фоллитропина и пролактина значительно не отличается от уровня в первой фазе цикла. По мере развития желтого тела увеличивается продукция прогестерона. Концентрация его в крови начинает повышаться через 1—2 дня после овуляции и достигает максимума на 20—25-й день цикла, увеличиваясь более чем в 10 раз по сравнению с уровнем в первой фазе цикла. В моче в это время в 2— 5 раз возрастает содержание основного метаболита прогестерона — прегнандиола.

Кроме прогестерона желтое тело вырабатывает также эстрогены. После умеренного снижения выделения эстрогенов вслед за овуляцией уровень их в крови и моче возрастает, достигая второго максимума во время расцвета желтого тела (21—25-й день цикла). Однако этот лютеиновый подъем эстрогенов, как правило, не достигает уровня предовуляторного пика.

Перед наступающей менструацией (за 2—3 дня) продукция гонадотропинов и стероидных гормонов снижается.

В фолликулиновой фазе исследования проведены на 6—8-й день, в лютеиновой — на 21—25-й день менструального цикла. Уровень гормонов в крови определяли радиоиммунологическим методом, в моче — физико-химическим.

У женщин в период менопаузы вследствие угасания циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе содержание эстрогенов и прогестерона в биологических жидкостях организма снижается Суточная экскреция суммарных эстрогенов с мочой составляет 6— 56 нмоль/сут, прегнандиола — 3,1 — 6,2 мкмоль/сут.

Уровень тестостерона в организм; женщин существенно не изменяется с возрастом. Концентрация его в крови составляет 1—5 нмоль/л, а в моче— 19—57 нмоль/сут.

Кроме циклических изменений, в яичниках происходят характерные изменения в матке, шейке матки, влагалище, т. е. в органах-мишенях, на которые направлено действие половых гормонов. Исследование циклических изменений в этих органах нашли широкое распространение в клинике для косвенной оценки гормонально: функции яичников.

Измерение базальной температуры. Базальная (утренняя ректальная температура у женщин изменяется в зависимости от фазы менструального цикла: в первой фазе она ниже 37:. во второй (после овуляции) повышается на 0,4—0,8°С, за 3—2 дня л менструации снова снижается. Циклические изменения базальной температуры позволяют судить о наличии одно- или двухфазного цикла. Во многих случаях можно определить и время овуляции.

Механизм двухфазной температуры связывают с колебаниями уровня эстрогенов и прогестерона. В эксперименте показано, что эстрогены понижают базальную температуру, прогестерон — повышает, оказывая раздражающее влияние на цент: терморегуляции. Базальную температуру измеряют одним и тем же термометром в прямой кишке утром в одно и то же время (сразу после пробуждения).

Существует 4 основных типа базальной температуры: первый — характерен для нормального двухфазного цикла (после овуляции температура повышается на 0,4—0,8 °С, накануне менструации снижается); второй — свидетельствует о наличии недостаточности прогестерона (температура во второй фазе повышается незначительно — на 0,2—0,3°С); третий — наблюдается при недостаточной эстрогенной насыщенности и недостаточности прогестерона (температура во второй фазе повышается лишь за несколько дней до менструации на 0,2—0,6 °С); четвертый — монофазная ректальная температура (без подъема выше 37 °С), отмечается при ановуляторном цикле и свидетельствует о неполноценной гормональной функции яичников, об отсутствии овуляции и желтого тела.

О степени эстрогенной насыщенности косвенно можно судить по появлению феномена «зрачка» и «листка папоротника». В течение менструального цикла наряду с изменением эндометрия происходят циклические изменения слизистой оболочки и физико-химических свойств слизи шейки матки. На 8—9-й день менструального цикла возникает некоторое расширение отверстия шейки матки, которое сопровождается появлением в канале прозрачной стекловидной слизи. Максимальное раскрытие отверстия шейки матки и выделение слизи наступает на 12—18-й день цикла, затем оно уменьшается и в лютеиновой фазе (на 20—25-й день цикла) закрывается. Раскрытая шейка матки напоминает зрачок. Ко времени овуляции расширение отверстия матки и количество слизи в нем достигает максимума. Наряду с изменением количества слизи в шейке матки изменяются ее физико-химические свойства: к середине менструального цикла повышается рН, увеличивается концентрация хлоридов и глюкозы, изменяются коллоидные и кристаллизационные свойства. Связь между кристаллизацией слизи из шейки матки и фазами менструального цикла позволяв! использовать феномен кристаллизации слизи для оценки функции яичников в фолликулиновой фазе (на 5—7—15-й день). В высушенной на предметном стекле слизи образуются кристаллы, напоминающие собой листья папоротника. Наличие феномена «листка папоротника» свидетельствует о хорошей эстрогенной насыщенности. Спустя сутки после овуляции начинается постепенное разрушение «листка папоротника», теряется его разветвление и в период развития желтого тела мазок слизи имеет аморфный вид.