

# Содержание

## 12. Мозговое вещество надпочечников и параганглии. . . . . 10

*Пол А. Фицджеральд (Paul A. Fitzgerald)*

- Исторический очерк 11
- Анатомия 12
- Гормоны мозгового вещества надпочечников 13
  - Катехоламины 13
  - Другие гормоны, секретируемые мозговым веществом надпочечников 26
- Нарушения функции мозгового вещества надпочечников 26

- Гипофункция мозгового вещества надпочечников (недостаточность адреналина) 26
- Гиперфункция мозгового вещества надпочечников 27
- Феохромоцитома 28
- Литература 59

## 13. Яички . . . . . 65

*Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein)*

- Анатомия и структурно-функциональные взаимоотношения (рис. 13.1) 65
  - Яички 65
  - Дополнительные структуры 67
- Физиология мужской репродуктивной системы 68
  - Половые стероиды (рис. 13.2) 68
  - Контроль тестикулярной функции 70
- Оценка мужской половой функции 72
  - Клиническая оценка 72
  - Лабораторная оценка функции яичек 73
- Фармакология лекарственных препаратов, применяющихся в лечении половых нарушений 76
  - Андрогены 76
  - Гонадотропины 78
  - Гонадотропин-рилизинг гормон 78
- Клинические варианты половых нарушений 79

- Синдром Клайнфельтера (XXY дисгенезия семенных канальцев) 79
- Билатеральная анорхия (синдром исчезнувших яичек) 81
- Аплазия клеток Лейдига 82
- Крипторхизм 83
- Синдром Нунан (мужской синдром Тернера) 85
- Миотоническая дистрофия 86
- Повреждение семенных канальцев у взрослых 87
- Снижение функции клеток Лейдига (андропауза) 88
- Мужское бесплодие 89
- Эректильная дисфункция (импотенция) 92
- Гинекомастия 95
- Опухоли яичка 99
- Литература 102

## 14. Женская репродуктивная эндокринология и бесплодие . . . . . 103

*Митчел Розен (Mitchell P. Rosen), Марсель Чедарс (Marcelle I. Cedars)*

- Эмбриология и анатомия 104
- Стероидогенез в яичниках 106
- Физиология фолликулогенеза и менструального цикла 109
- Нарушения менструального цикла 120
  - Аменорея 120
  - Гипоталамическая аменорея 121
  - Гипофизарная аменорея 125
  - Овариальная аменорея 128

- Ановуляция 132
- Ожирение 141
- Аномалии мюллеровых протоков 143
- Менопауза 145
  - Истощение ооцитов 146
  - Возрастные изменения эндокринной системы 146
  - Проявления менопаузы 148
- Бесплодие 152

Диагностика бесплодия 152	Контрацептивы пролонгированного действия 164
Тактика ведения бесплодной пары 154	Экстренная контрацепция 173
<b>Контрацепция 156</b>	Литература 174
Оральные контрацептивы 157	
<b>15. Нарушения половой принадлежности и дифференцировки . . . . . 177</b>	
<i>Феликс Кант (Felix A. Conte), Мелвин Грамбах (Melvin M. Grumbach)</i>	
Нормальная половая дифференцировка 178	Недостаточность ароматазы P450 212
Дифференцировка яичка и яичника 185	Материнские андрогены и прогестины 212
Психосексуальная принадлежность 189	Мужской псевдогермафродитизм 213
Нарушения половой дифференцировки 190	Неклассические формы нарушения полового развития у мужчин 225
Синдром Клайнфельтера и его варианты 190	Неклассические формы нарушения полового развития у женщин 227
Синдромы дисгенезии гонад: синдром Тернера и его варианты 194	Тактика ведения больных с проблемами пола 227
Индивидуумы с яичниками и яичками (истинный гермафродитизм) 201	Литература 232
Женский псевдогермафродитизм 203	
<b>16. Пубертат . . . . . 238</b>	
<i>Дэннис Стайн (Dennis Styne)</i>	
Физиология пубертата 238	Преждевременный пубертат (преждевременное половое развитие) 262
Задержка пубертата или отсутствие пубертата (половой инфантилизм) 248	Литература 272
<b>17. Эндокринология беременности . . . . . 275</b>	
<i>Роберт Тейлор (Robert N. Taylor), Дэн Лебович (Dan I. Lebovic)</i>	
Зачатие и имплантация 275	Эндокринные нарушения и гипопизарные расстройства во время беременности 293
Система «плод—плацента—децидуальная обложка» 276	Беременность и рак молочной железы 294
Полипептидные гормоны 279	Повышение артериального давления во время беременности 295
Стероидные гормоны 281	Гипертиреоз во время беременности 297
Материнская адаптация к беременности 282	Гипотиреоз во время беременности 298
Эндокринология плода 287	Литература 298
Эндокринный контроль родов 289	
Эндокринология послеродового периода 291	
<b>18. Щитовидная железа . . . . . 300</b>	
<i>Дэвид С. Коупер (David S. Cooper), Фрэнсис С. Гринспан (Francis S. Greenspan), Пол У. Ладенсон (Paul W. Ladenson)</i>	
Эмбриология, анатомия и гистология 301	Транспорт тиреоидных гормонов 308
Физиология 302	Метаболизм тиреоидных гормонов 311
Строение и синтез тиреоидных гормонов 302	Регуляция функции щитовидной железы и действия гормонов 313
Метаболизм йода 302	Физиологические колебания функции щитовидной железы 322
Синтез и секреция тиреоидных гормонов 304	
Нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов 307	



Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	324	Исследование периферических эффектов тиреоидных гормонов	333
<b>Исследование состояния щитовидной железы и ее функции</b>	<b>325</b>	Определение антитиреоидных аутоантител	333
Тиреоидные гормоны в крови	325	<b>Заболевания щитовидной железы</b>	<b>334</b>
Оценка метаболизма йода и биосинтетической активности щитовидной железы	330	Гипотиреоз	335
Лучевые методы исследования щитовидной железы	331	Гипертиреоз и тиреотоксикоз	344
Ультразвуковое исследование щитовидной железы и другие лучевые методы диагностики	332	Синдром резистентности к тиреоидным гормонам	356
Биопсия щитовидной железы	332	Нетоксический зоб	357
<b>19. Метаболические болезни костей</b>	<b>382</b>	Тиреоидит	360
<i>Долорес Шобек (Dolores Shoback), Дебора Селлмейер (Deborah Sellmeyer), Дэниел Д. Бикль (Daniel D. Bikle)</i>		Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу	364
Внутри- и внеклеточный метаболизм кальция	382	Узлы и рак щитовидной железы	365
Паратиреоидный гормон	384	Литература	378
Кальцитонин	389	Строение кости	420
Витамин D	391	Обновление кости	422
Регуляция минерального обмена витамином D и ПТГ	399	<b>Остеопороз</b>	<b>424</b>
Медуллярный рак щитовидной железы	399	Лечение остеопороза	428
Гиперкальциемия	401	Стероидный остеопороз	433
Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией	402	<b>Остеомаляция и рахит</b>	<b>435</b>
Лечение гиперкальциемии	412	Нефротический синдром	438
Гипокальциемия	413	Печеночная остеодистрофия	438
Причины гипокальциемии	414	Лекарственная остеомаляция	438
Лечение гипокальциемии	419	Гипофосфатемические синдромы	439
Строение и обновление костной ткани	420	Дефицит кальция	440
Функции костной ткани	420	Первичные нарушения костного матрикса	441
<b>20. Глюкокортикоиды и надпочечниковые андрогены</b>	<b>451</b>	Ингибиторы минерализации	442
<i>Дэвид К. Эйрон (David C. Aron), Джеймс У. Финдлинг (James W. Findling), Дж. Блейк Тирелл (J. Blake Tyrrell)</i>		<b>Костная болезнь Педжета (деформирующий остоз)</b>	<b>442</b>
Эмбриология и анатомия	451	<b>Почечная остеодистрофия</b>	<b>446</b>
Биосинтез кортизола и надпочечниковых андрогенов	453	Литература	448
Кортизол и надпочечниковые андрогены в крови	460	Лабораторные показатели	471
Метаболизм кортизола и надпочечниковых андрогенов	461	<b>Недостаточность коры надпочечников</b>	<b>476</b>
Биологические эффекты надпочечниковых стероидов	463	Первичная недостаточность коры надпочечников (аддисонова болезнь)	476
Глюкокортикоиды	463	Вторичная недостаточность коры надпочечников	482
Надпочечниковые андрогены	471	Диагностика недостаточности коры надпочечников	483
		Лечение недостаточности коры надпочечников	485
		Прогноз	488

Синдром Кушинга 488	Глюкокортикоидная терапия по поводу неэндокринных заболеваний 503
Гирсутизм и вирилизация 501	Литература 504
Инциденталомы надпочечников 501	
<b>21. Эндокринная гипертония ..... 508</b>	
<i>Берл Р. Дан (Burl R. Don), Джоан К. Ло (Joan C. Lo)</i>	
Артериальная гипертония надпочечникового генеза 508	Артериальная гипертония почечного происхождения 523
Синтез, метаболизм и эффекты минералокортикоидных гормонов 508	Ренин-ангиотензиновая система 523
Патогенез минералокортикоидной гипертонии 510	Ренин-ангиотензиновая система и артериальная гипертония 526
Альдостерон и сердце 511	Другие гормоны и артериальная гипертония 531
Первичный альдостеронизм 511	Инсулин 531
Синдромы, обусловленные избыточной секрецией ДОК 517	Натрийуретические пептиды 532
Синдром Кушинга 518	Оксид азота 532
Псевдогиперальдостеронизм 519	Эндотелин 533
Псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Арнольда–Хили–Гордона) 522	Калликреин-кининовая система 533
	Другие гормоны и аутокоиды 533
	Симпатическая нервная система 534
	Литература 534
<b>22. Гуморальные проявления злокачественных опухолей. .... 535</b>	
<i>Долорес Шобек (Dolores Shoback), Жанет Л. Функ (Janet L. Funk)</i>	
Эктопические синдромы 535	Гипогликемия и внепанкреатические опухоли 544
Опухоли из нейроэндокринных клеток (концепция АПУД-системы) 536	Другие гормоны, выделяемые опухолями 544
Паранеопластическая гиперкальциемия 537	Онкогенная остеомалация 546
Эктопический синдром Кушинга 540	Кишечные гормоны 547
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) 542	Литература 547
<b>23. Множественная эндокринная неоплазия ..... 550</b>	
<i>Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)</i>	
Множественная эндокринная неоплазия типа I (МЭН I) 550	Другие заболевания с множественным поражением эндокринных желез 561
Множественная эндокринная неоплазия типа II (МЭН II) 556	Литература 562
<b>24. Гериатрическая эндокринология ..... 563</b>	
<i>Сьюзен Л. Гринспен (Susan L. Greenspan), Нейл М. Резник (Neil M. Resnick)</i>	
Функция и заболевания щитовидной железы 563	Сахарный диабет 569
Заболевания щитовидной железы 564	Гиперосмолярная кома без кетоза 572
Нарушение толерантности к углеводам и сахарный диабет 568	Остеопороз и обмен кальция 573
Старение и физиологические причины нарушения толерантности к углеводам 568	Остеопороз 573
	Гиперпаратиреоз 580
	Нарушения водного баланса 581
	Гипернатриемия 582



Гипонатриемия	582
Гипорениновый гипоальдостеронизм	582
Глюкокортикоиды и стресс	582
Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	583

Изменения репродуктивной функции у мужчин	584
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	586
Литература	586

## 25. Неотложные состояния в эндокринологии ..... 589

*Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner)*

Микседематозная кома	589
Тиреотоксический криз	591
Тиреотоксический периодический паралич	593
Амиодароновый тиреотоксикоз	594
Острая надпочечниковая недостаточность	595
Кровоизлияние в гипофиз	597
Диабетический кетоацидоз	597

Гиперосмолярная кома без кетоза	603
Гиперкальциемический криз	605
Острая гипокальциемия	608
Гипонатриемия	610
Несахарный диабет	614
Литература	618

## 26. Эндокринные нарушения при синдроме приобретенного иммунодефицита ..... 620

*Грейс Ли (Grace Lee), Карл Гренфилд (Carl Grunfeld)*

Щитовидная железа	620
Надпочечники	622
Кости и минеральный обмен	625
Половые железы	626

Гипофиз	628
Липидный обмен	632
Заклучение	636
Литература	636

## 27. Эндокринная хирургия ..... 640

*Гита Лал (Geeta Lal), Орло Кларк (Orlo H. Clark)*

Щитовидная железа	640
Эмбриология и анатомия	640
Показания к хирургическому лечению	641
Аномалии развития щитовидной железы	641
Гипертиреоз	641
Тиреоидиты	643
Зоб (нетоксический)	643
Узлы щитовидной железы	644
Рак щитовидной железы	644
Выполнение тиреоидэктомии	649
Околощитовидные железы	649
Эмбриология и анатомия	649
Показания к хирургическому лечению	651
Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ)	651
Персистирующий и рецидивный первичный гиперпаратиреоз	654
Вторичный гиперпаратиреоз	655
Особое состояние: семейный гиперпаратиреоз	656
Осложнения операций на околощитовидных железах	656

Надпочечник	656
Эмбриология и анатомия	656
Показания к хирургическому лечению	656
Первичный гиперальдостеронизм	656
Гиперкортизолизм	657
Адренокортикальный рак	658
Избыток половых стероидов	659
Феохромоцитома	659
Инциденталомы надпочечника	660
Техника адреналэктомии	661
Эндокринная часть поджелудочной железы	661
Эмбриология и анатомия	661
Показания к оперативному лечению	662
Инсулинома	662
Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона)	663
Випома (синдром Вернера–Моррисона)	664
Глюкагонома	665
Соматостатинома	665
Нефункциональные панкреатические опухоли	665
Литература	666

## Приложение. Нормальные значения гормональных показателей ..... 669

# Нарушения половой принадлежности и дифференцировки

# 15

Феликс Кант (*Felix A. Conte*), Мелвин Грамбах (*Melvin M. Grumbach*)

## Сокращения

<b>АКТГ</b>	адренокортикотропный гормон
<b>АМГ</b>	антимюллеров гормон
<b>БПЭС</b>	блефарофимоз-птоз-эпикант инверсивный синдром
<b>ВДКН</b>	врожденная дисфункция коры надпочечников
<b>ГнРГ</b>	гонадотропин-рилизинг гормон
<b>ГР</b>	гормон роста
<b>ГСПГ</b>	глобулин, связывающий половые гормоны
<b>ДГЭА</b>	дегидроэпиандростерон
<b>ДГТ</b>	дигидротестостерон
<b>ДТП</b>	дозозависимая трансформация пола
<b>ИКСИ</b>	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (в яйцеклетку)
<b>ИРФ</b>	инсулиноподобный ростовой фактор
<b>КТ</b>	компьютерная томография
<b>ЛГ</b>	лютеинизирующий гормон
<b>МРТ</b>	магнитно-резонансная томография
<b>НПР</b>	нарушения полового развития (врожденные нарушения, при которых наблюдаются хромосомные, гонадные и анатомические нарушения половой принадлежности)
<b>46, XX НПР</b>	ранее так называемый «женский псевдогермафродитизм»
<b>46, XY НПР</b>	ранее так называемый «мужской псевдогермафродитизм»
<b>ПАР</b>	псевдоаутосомный регион
<b>ПДРФ</b>	полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
<b>ТРФ</b>	трансформирующий ростовой фактор

<b>ФСГ</b>	фолликулостимулирующий гормон
<b>чХГ</b>	человеческий хорионический гонадотропин
<b>17<math>\beta</math>-ГСДЗ</b>	17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназа-3
<b>CMPD1</b>	кампомелическая дисплазия
<b>DAX1</b>	DSS-АHC участок гена 1 на X-хромосоме
<b>DHH</b>	ген под названием «эфиопский ёж»
<b>DMRT1</b>	doublesex ген 1, связанный транскрипционным фактором Maf3
<b>FISH</b>	флуоресцентная in situ гибридизация
<b>HMG</b>	группа (белков) высокой мобильности
<b>PHOG/SHOX</b>	гомеобокс псевдоаутосомного гена/ гомеобокс гена низкого роста на X-хромосоме
<b>POR</b>	P450 оксидоредуктаза
<b>SF-1</b>	фактор стероидогенеза 1
<b>SOX9</b>	SRY-подобный бокс 9-й группы белков высокой мобильности
<b>SRY</b>	участок на Y-хромосоме, отвечающий за половую детерминацию
<b>StAR</b>	стероидогенный острый регуляторный пептид
<b>WAGR</b>	синдром, включающий в себя: опухоль Вильмса, аниридию, генитальные нарушения, умственную ретардацию
<b>WNT4</b>	человеческий гомолог гена бескрылой мушки дрозофилы
<b>WT1</b>	ген опухоли Вильмса
<b>XIST</b>	ген X-инактивирующей специфической транскрипции

Последние достижения в молекулярной генетике, экспериментальной эмбриологии, биохимии стероидов и методах оценки взаимодействий между гипоталамусом, гипофизом и гонадами помогли внести ясность в проблемы половой детерминации и диффе-

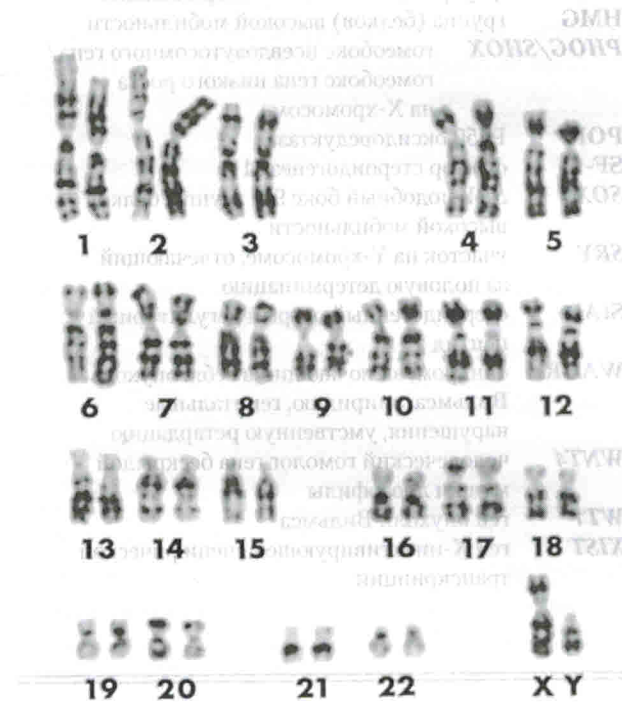
ренцировки. Нарушения могут возникнуть на любой стадии внутриутробного развития гипоталамуса, гипофиза, гонад и гениталий и привести к бисексуальному развитию или к нарушению, которое останется скрытым вплоть до пубертатного возраста.



## НОРМАЛЬНАЯ ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

### Генетический пол

Нормальная диплоидная клетка человека содержит 22 пары аутомсомных хромосом и 2 половые хромосомы (две X-хромосомы или одна X- и вторая Y-хромосомы). Систематизированный и пронумерованный по размеру и положению центромеры набор хромосом называют кариотипом. Развитие технологии окрашивания хромосом (рис. 15.1) сделало возможным идентификацию каждой хромосомы по характерному для них рисунку продольной исчерченности (бэндингу). Бэнд может быть обнаружен в зоне центромеры (С-бэнды); бэнды, обнаруживаемые с помощью флуоресцентного красителя хинокрина носят название Q-бэндов, обнаруживаемые с помощью краски Гимза — G-бэнды. Окраска флуоресцентными красителями (рис. 15.2) может быть удобна, т. к. Y-хромосома окрашивается очень ярко, и может быть определена в клетках, находящихся как в интерфазе, так и в метафазе.



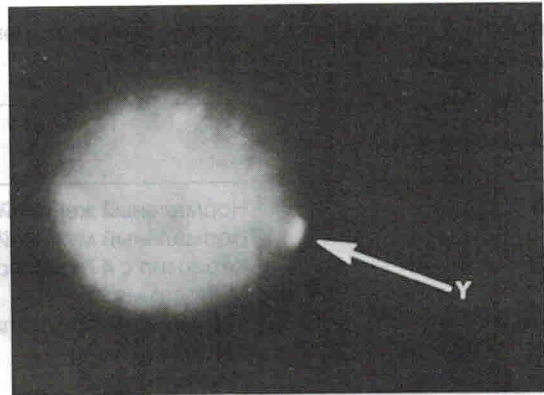
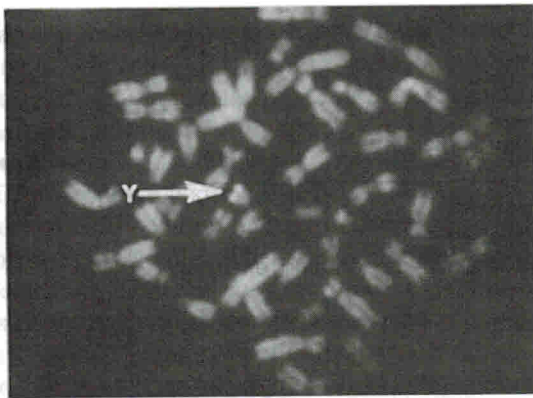
**Рис. 15.1.** Нормальный 46, XY кариотип, окрашенный по Гимзе для выявления G-бэндов. Обращает на себя внимание специфическое для каждой хромосомы расположение бэндов. (Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)

Технология, которая носит название флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization — FISH), чрезвычайно полезна при идентификации хромосом-«маркеров» — удаленных половых хромосом, которые плохо обнаруживаются с помощью стандартной технологии бэндинга (рис. 15.3). Хромосомный бэндинг высокого разрешения и «технологии окрашивания» делают возможным точную идентификацию каждой хромосомы. Стандартная номенклатура для описания кариотипа человека показана в табл. 15.1. Y-хромосома полностью расшифрована. Это была первая полностью описанная хромосома человека, в ней около 35 миллионов пар нуклеотидов.

Обследования животных и людей с нарушениями половой дифференцировки показывают, что половые хромосомы (X- и Y-хромосомы) и аутомсомы содержат в себе гены, влияющие на половую детерминацию и дифференцировку, заставляя бипотенциальные гонады развиваться или в яички, или в яичники. Пара интактных и нормально функционирующих X-хромосом, в отсутствие Y-хромосомы и гена секс-детерминирующего региона Y (*SRY*), ведет к образованию яичников, в то время как присутствие Y-хромосомы или транслокация гена *SRY*, обычно расположенного на коротком плече Y-хромосомы, на X-хромосому или на аутомсомы ведет к образованию яичек.

У людей существует выраженная разница в размере X- и Y-хромосом. У всех лиц с двумя X-хромосомами или более наблюдается частичная инактивация всех X-хромосом, кроме одной. Существует мнение, что этот феномен — случайный процесс, возникающий в каждой клетке в период эмбриогенеза на стадии поздней бластоцисты, во время которого X-хромосома претерпевает гетерохроматинизацию. В результате этого процесса формируется тельце Бара (X-хроматин), которое можно найти у всех лиц с двумя X-хромосомами и более. Ген *XIST* (X-инактивирующий специфический транскрипт) локализован в участке, предположительно неактивной X-хромосомы (Xq 13.2) в области парацентромеры длинного плеча X-хромосомы. *XIST* экспрессируется только в неактивной X-хромосоме и кодирует большую РНК, которая «накрывает» X-хромосому и способствует инактивации генов X-хромосомы.

Дистальный отдел короткого плеча X-хромосомы не подвергается инактивации, в нем имеется короткий (2,5-megabase) участок, гомологичный дистальному участку короткого плеча Y-хромосомы.

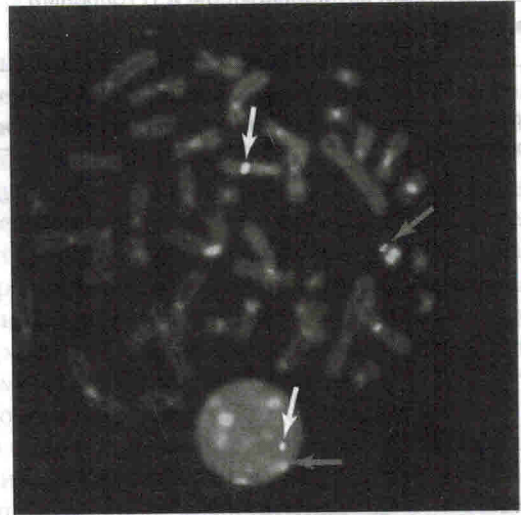


**Рис. 15.2.** Хромосомы в метафазе, окрашенные квинакрином и исследованные под флуоресцентным микроскопом. Обращает на себя внимание яркое свечение дистального плеча Y-хромосомы, которое можно видеть и в интерфазе (Y-тельце справа). (Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)

Этот сегмент называется **псевдоаутосомный регион**; в этих двух ограниченных участках X- и Y-хромосом, которые соединяются во время мейоза, происходит обязательное формирование перекреста, что позволяет происходить обмену ДНК между этими областями X- и Y-хромосом. Как минимум 7 генов было определено в псевдоаутосомном участке X- и Y-хромосом. Среди них: *MIC2*; ген, кодирующий поверхностный клеточный антиген, узнаваемый моноклональными антителами; *12E7*; ген рецептора для гранулоцит-макрофаг колоний-стимулирующего фактора; рецептор интерлейкина-3 человека; ген, делеция которого ведет к нейророзуминным дефектам, наблюдаемым при синдроме Тернера, и ген, отвечающий за низкий рост, *RHOX/SHOX*. Этот ген экспрессируется в костях и отвечает за идиопатический низкий рост и за дисхондростеозис (синдром Лери–Вейла) в гетерозиготах. Гомозиготные мутации этого гена связаны с более тяжелыми нарушениями роста, мезомелической карликовостью Лангера. Псевдоаутосомальный регион также был описан на дистальном конце длинных плеч X- и Y-хромосом (рис. 15.5 и 15.6).

В мазках, взятых со слизистой щек у женщин с кариотипом 46, XX, тельце Бара определяется в 20–30% исследуемых ядер в интерфазе; у здоровых мужчин с кариотипом 46, XY тельце Бара не определяется. У пациентов с числом X-хромосом более 2 в любом диплоидном ядре число хроматидных телец будет на 1 меньше, чем число хромосом. Используя определение полового хроматина и флуоресцентное окрашивание Y-хромосомы, можно опосредованно выявить набор половых хромосом

у индивидуума (табл. 15.2). В клетках, находящихся как в интерфазе, так и в метафазе, FISH-анализ SRY (Y-хромосома) и перичентрической области X-хромосомы позволяет быстро определить набор половых хромосом (см. рис. 15.3).



**Рис. 15.3.** FISH-анализ для определения гена *SRY* в 46, XY клетках, находящихся в интерфазе, и на хромосомах в метафазе. Ген *SRY* (голубая стрелка) локализуется на дистальном коротком плече Y-хромосомы (Yp 11.3). Другой ген (белая стрелка) локализуется в центромерном регионе X-хромосомы. Оба участка визуализируются в интерфазном ядре, как показано стрелками (с благодарностью д-ру Филиппу Коттеру, детский госпиталь Оакленда, и д-ру Хелене Дженкс, Медицинский центр Дэвиса. Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)



**Таблица 15.1.** Номенклатура описанных кариотипов человека, используемых для обозначения аномалий половых хромосом<sup>1</sup>

Парижская конференция	Описание	Бывшая номенклатура
46, XX	Нормальный женский кариотип	XX
46, XY	Нормальный мужской кариотип	XY
47, XXY	Кариотип с 47 хромосомами включая дополнительную Y	XXY
45, X	Моносомия X	X0
45, X/46, XY	Мозаицизм кариотипа, состоящий из клеток 45, X и 46, XY	X0/XY
p	Короткое плечо	p
q	Длинное плечо	q
46, X, del (X) (p21)	Делеция короткого плеча дистальной части X-хромосомы в бэнде Xp21	XXp-
46, X, del (X) (q21)	Делеция длинного плеча дистальной части X-хромосомы в бэнде Xq21	XXq-
46, X, i (Xq10)	Изосома по длинному плечу X; q10 — бэнд центромера	XXqi
46, Xr (X) (p22q25)	Кольцевая X-хромосома с перерывами в p22 и q25	XXr
46, XY, der (7)t (Y;7) (q11; q13)	Транслокация дистальной флуоресцирующей порции Y-хромосомы на длинное плечо хромосомы 7	46, XYt (Yq-7q+)

**Таблица 15.2.** Комплемент половых хромосом, коррелирующий с X-хроматином и Y-тельцами в соматическом интерфазном ядре<sup>1</sup>

Половые хромосомы	Максимальное число в диплоидном соматическом ядре	
	X-тельца	Y-тельца
45, X	0	0
46, XX	1	0
46, XY	0	1
47, XXX	2	0
47, XXY	1	1
47, XYY	0	2
48, XXXX	3	0
48, XXXY	2	1
48, XXYY	1	2
49, XXXXX	4	0
49, XXXXY	3	1
49, XXXYY	2	2

<sup>1</sup> Максимальное число X-хроматиновых телец в диплоидном соматическом ядре на один меньше числа X-хромосом, в то время как максимальное число Y-флуоресцентных телец эквивалентно числу Y-хромосом. (Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR et al [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)

### Половая детерминация (SPY как фактор детерминации яичка)

Изучение мужчин с кариотипом 46, XX с очень малой Y-X-транслокацией выявило ген, расположенный проксимальнее псевдоаутосомальной области Y-хромосомы (рис. 15.6). Этот ген был клонирован, выделен и назван *SRY*. *Sry* (аналог гена *SRY* человека у мышей) экспрессируется в половых тяжах мыши между 10,5 и 12,5 днями эмбрионального развития, как раз до и во время дифференцировки яичек. Более того, делеции или мутации гена *SRY* человека определяются у 15–20% женщин с кариотипом 46, XY и с полной XY-дисгенезией гонад. Наиболее очевидное свидетельство, что *SRY* — это фактор развития яичек, это тот факт, что у мышей трансфекция гена *Sry* в эмбрионы с генотипом 46, XX ведет к образованию яичек и мужской дифференцировке у таких особей.

Ген *SRY* кодирует ДНК-связывающий белок, который содержит 80-аминокислотный домен, сходный с теми, которые были найдены в группе белков высокой подвижности (high mobility group — HMG). Этот домен связывается с ДНК в определенной специфической последовательности (A/TAA-СААТ). Он изгибает ДНК и тем самым способствует взаимодействию между ДНК-связывающими белками, что запускает транскрипцию нижележащей



последовательности генов («даунстрим гены»). Механизм действия *SRY* и его нижележащих мишеней не до конца изучен, но *SOX9* — кандидат в даунстрим гены. На настоящий момент выявлены 4 основные клеточные функции протеина *SRY*. Они включают в себя индукцию дифференцировки клеток Сертоли, миграцию клеток первичной почки в половой бугорок, пролиферацию клеток полового бугорка, образование сосудистой сети в гонадах по мужскому типу с привлечением большого количества клеток эндотелия из мезонефроса. У мышей *Sry* способствует прямой регуляции *Sox9* и устанавливает положительную обратную связь, которая активирует *Fgf9* и подавляет *Wnt4*, что последовательно способствует образованию яичек. В отсутствие гена *Sry* у мышей экспрессия *Wnt4* приводит к уменьшению экспрессии *Sox9* и *Fgf9*, что приводит к образованию яичников. До настоящего времени не описано мутаций *FGF9* у человека, таким образом, его роль в формировании яичек у человека еще нужно будет выяснить. Большинство мутаций, до настоящего времени описанных у женщин с кариотипом 46, XY с дисгенезией гонад, представляют собой нарушения в нуклеотидной последовательности гена *SRY*, кодирующего ДНК-связывающую область (бокс HMG) протеина *SRY*. Однако мутации, которые влияют на изгибы ДНК и на транспортровку молекул из ядра, также влекут за собой нарушения в развитии яичек.

Выявлены и другие гены, отвечающие за дифференцировку яичек человека. Гетерозиготные мутации и делеции в гене опухоли Вильмса (*WT1*), локализованные в регионе 11p13, приводят не только к формированию опухоли Вильмса, но и к врожденным урогенитальным аномалиям. Отключение гена *Wt1* у мышей приводит к апоптозу бластемы первичной почки, что ведет к отсутствию почек и гонад. Таким образом, *WT1* — регулятор транскрипции, который воздействует на бластему первичной почки на ранних стадиях развития урогенитального тракта. Гетерозиготные мутации человека ведут к синдромам Дениса–Драша и Фрейзера, тогда как протяженная делеция гена и смежной ДНК ведет к образованию опухоли Вильмса, аниридии, генитальным нарушениям, умственной ретардации — синдром WAGR.

Фактор стероидогенеза-1 (SF-1) — ядерный рецептор, связанный с регуляцией транскрипции многих генов, включая катализаторы стероидогенеза гены *P450*. Недавно И.Н. Крылова и соавт. опубликовали данные, что фосфолипиды могут

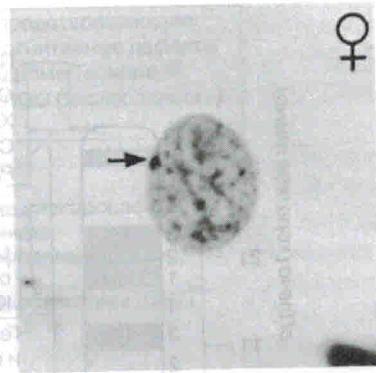
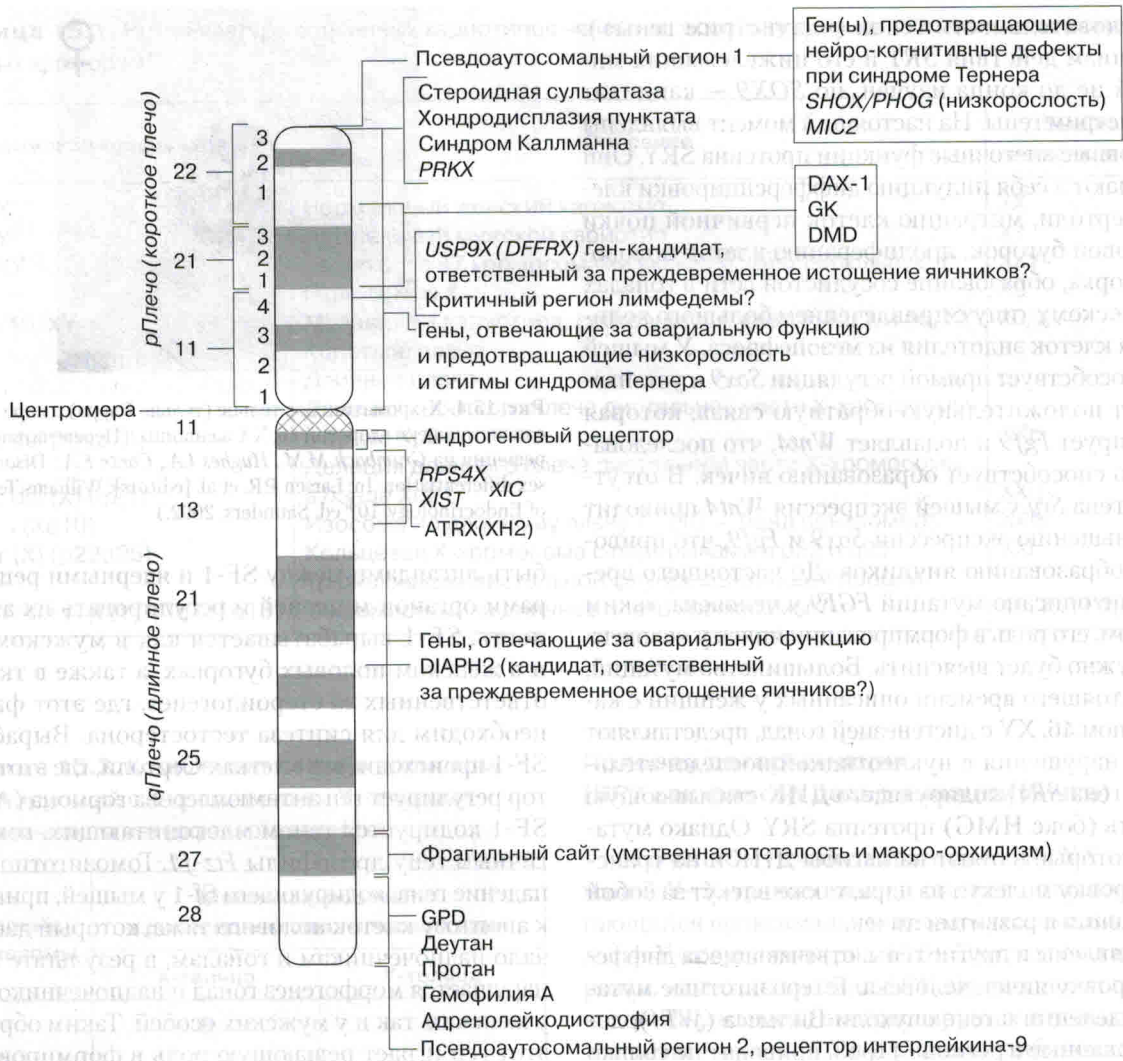


Рис. 15.4. X-хроматиновое тельце (тельце Барра) в ядре клеток слизистой щеки здоровой 46, XX женщины. (Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)

быть лигандами между SF-1 и ядерными рецепторами органов-мишеней и регулировать их активность. SF-1 вырабатывается как в мужском, так и в женском половых бугорках, а также в тканях, ответственных за стероидогенез, где этот фактор необходим для синтеза тестостерона. Выработка SF-1 происходит и в клетках Сертоли, где этот фактор регулирует ген антимюллерова гормона (АМГ). SF-1 кодируется геном млекопитающих, гомологичным гену дрозофилы *Ftz-f1*. Гомозиготное выпадение гена, кодирующего Sf-1 у мышей, приводит к апоптозу клеток полового тяжа, который дает начало надпочечникам и гонадам, в результате этого нарушается морфогенез гонад и надпочечников как у женских, так и у мужских особей. Таким образом, этот ген играет решающую роль в формировании стероид-секретирующих органов (таких как надпочечники, яички и яичники). *WT1* и SF-1 активны на ранних этапах развития полового бугорка и детерминации как яичников, так и яичек. Как гетерозиготные, так и гомозиготные мутации SF-1 у людей приводят к формированию женского фенотипа у лиц с кариотипом 46, XY, что сопровождается надпочечниковой недостаточностью и дисгенезией гонад. Описаны гетерозиготные нонсенс-мутации SF-1 у лиц с женским фенотипом, генотипом 46, XY, дисгенезией гонад и нормальной функцией надпочечников. Таким образом, для всех генов, участвующих в половой дифференцировке, принципиально важным для формирования фенотипа является количество повторов генов в клетке (dosage gene).

Дисгенезия гонад у лиц с генотипом XY с развитием женского фенотипа при отсутствии поражения *SRY*-функции была выявлена у людей с удвоением





**Рис. 15.5.** Схематичное изображение G-бэндов X-хромосомы. Показаны некоторые X-сцепленные гены (*PHOG* – гомеобокс псевдоаутосомного остеогенного гена; *SHOX* – гомеобокс гена низкого роста на X-хромосоме; *MIC2* – клеточный поверхностный антиген, распознаваемый моноклональными антителами 12E7; *PRKX* – член семейства генов цАМФ-зависимой серин-треонин-протеинкиназы [неправильный обмен X–Y происходит наиболее часто между *PRKX* и *PRKY*]; *DAX1* – участок *DSS-AHC* гена 1 на X-хромосоме; *GK* – глицерол-киназа; *MDD* – мышечная дистрофия Дюшена; *USP9X* – человеческий X-сцепленный гомолог гена дрозофилы, отвечающего за гаметогенез [*DFFRX*]; *RPS4X* – рибосомальный протеин S4; *XIST* – Xi-специфический транскрипт; *XIC* – X-инактивирующий центр; *ATRX* –  $\alpha$ -талассемия, X-сцепленная умственная отсталость; *DIAPH2* – человеческий гомолог прозрачного гена дрозофилы). (Перепечатано с разрешения из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R. et al. [editors]: Williams Textbook of Endocrinology, 10<sup>th</sup> ed. Saunders, 2002.)

Xp21, этот локус содержит ген *DAX1* на X-хромосоме. Мутация или делеция *DAX1*, который кодирует фактор транскрипции, приводит к X-сцепленной врожденной гипоплазии надпочечников и гипогонадотропному гипогонадизму у лиц мужского пола с генотипом 46, XY. Делеция или мутация гена *DAX1* не приводит к нарушению дифференцировки яичек у людей. Сходным образом удвоение гена *DAX1*, похоже, не затрагивает морфогенез

и функцию яичников у женщин с кариотипом 46, XX. У мышей с генотипом 46, XY (гомологичные мыши) удвоение или делеция гена *Dax1* приводит к изменению половой дифференцировки. Это происходит в результате снижения активности *Sry*, частично в результате дезактивации *SOX9* в предшественниках клеток Сертоли. Таким образом, в мышинной модели количество *Dax1* играет решающую роль в развитии яичников (рис. 15.7).

Берл Р. Дан (Burl R. Don), Джоан К. Ло (Joan C. Lo)

## Сокращения

<b>АКТГ</b>	адренокортикотропный гормон
<b>АПФ</b>	ангиотензинпревращающий фермент
<b>АРП</b>	активность ренина плазмы
<b>БРА</b>	блокатор рецепторов ангиотензина
<b>ДГЭА</b>	дегидроэпиандростерон
<b>ДГЭАС</b>	дегидроэпиандростерон сульфат
<b>ДОК</b>	дезоксикортикостерон
<b>КРГС</b>	киназа, регулируемая глюкокортикоидами сыворотки
<b>КСГ</b>	кортикостероидсвязывающий глобулин

<b>КТ</b>	компьютерная томография
<b>МНП</b>	мозговой натрийуретический пептид
<b>МРА</b>	магнитно-резонансная ангиография
<b>МРТ</b>	магнитно-резонансная томография
<b>ПНП</b>	предсердный натрийуретический пептид
<b>СКФ</b>	скорость клубочковой фильтрации
<b>СНП</b>	натрийуретический пептид С-типа
<b>ЭФРС</b>	эндотелиальный фактор расслабления сосудов
<b>WNK</b>	без лизина (K)

Артериальная гипертония сопутствует заболеваниям многих эндокринных желез, особенно надпочечников (феохромоцитомы, первичный альдостеронизм) и гипофиза (АКТГ-продуцирующие опухоли). Хотя почки и не относят к классическим органам эндокринной системы, их роль в качестве продуцента и мишени гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет считать эндокринной и гипертонию почечного генеза. Артериальная гипертония может быть одним из проявлений и других эндокринных заболеваний, включая акромегалию, тиреотоксикоз, гипотиреоз и гиперпаратиреоз, но в данной главе эти заболевания не рассматриваются.

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО ГЕНЕЗА

### СИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ И ЭФФЕКТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

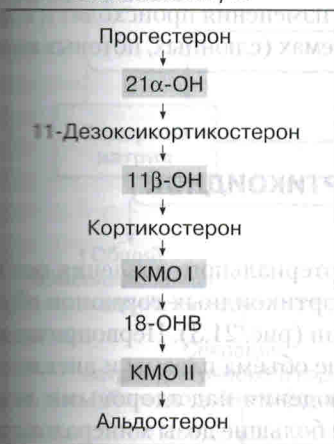
Схема биосинтеза минералокортикоидных гормонов приведена на рис. 21.1. Основными минералокортикоидами, секретируемыми корой

надпочечников, являются альдостерон и кортикостерон (ДОК). Кортизол обладает минералокортикоидной активностью. Врожденный дефицит фермента, ответственного за превращение альдостерона в кортизол, приводит к накоплению в почках препятствующего местному действию этого гормона (см. ниже). Альдостерон секретируется только в клубочковой зоне надпочечников. Основным регулятором его секреции и секреции является ренин-ангиотензиновая система, однако на его секрецию влияют также  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в сыворотке, АКТГ и дофамин. Предшественники альдостерона в клубочковой зоне практически не попадают в кровь. В сыворотке является только 18-гидроксикортикостерон, который контролирует биосинтез стероидов в надпочечниках по двум основным путям. Главным продуктом 17-гидроксипути является кортизол, а 17-дезоксипути – ДОК. В больших количествах образуются 17-гидроксистерон и 18-гидроксикортикостерон, но эти соединения обладают относительно слабой минералокортикоидной активностью.

В отличие от стероидов, вырабатываемых в клубочковой зоне, альдостерон слабо связывается с кортикостероидсвязывающим глобулином сыворотки и преимущественно связан с альбумином. На долю его свободной фракции приходится 30–50% его общей концентрации в сыворотке. Как свободные фракции стероидов клубочковой зоны составляют всего 5–10% общей концентрации.

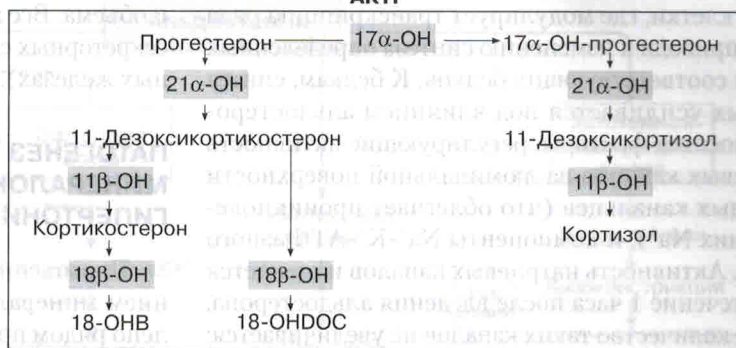


**КЛУБЧКОВАЯ ЗОНА**  
Ангиотензин / K<sup>+</sup>



- P450c17 (17α-гидроксилаза)
- P450c21 (21α-гидроксилаза)
- P450c11 (11β-гидроксилаза)
- P450c11 (18β-гидроксилаза)
- 18-Гидроксикортикостерон
- 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон

**ПУЧКОВАЯ ЗОНА**  
АКТГ



**17-Дезокси-путь**

**17-Гидрокси-путь**

- КМО I — метилоксидаза кортикостерона I (18β-гидроксилаза)
  - КМО II — метилоксидаза кортикостерона II (18β-гидрогеназа)
- (КМО I и КМО II называют также альдостерон-синтазой)

Пути биосинтеза минералокортикоидов. (См. также рис. 10.4, 10.5 и 15.14. Названия генов ферментов стероидогенеза в табл. 10.1)

рации. Поэтому альдостерон быстрее исчезает из плазмы (период полужизни ~ 15–20 минут). Он быстро превращается в неактивный неактивный альдостерон. В почках 5–10% секретированного альдостерона превращаются в альдостерон-эпикуронид. В моче присутствуют и небольшие количества свободного альдостерона. Скорость секреции альдостерона при суточном потреблении 100 ммоль натрия колеблется от 50 до 250 мкг

примерно с той же скоростью секретировается. Однако, как и кортизол, он почти полностью связывается с КСГ; на долю его свободной фракции приходится менее 5% общей концентрации. ДОК превращается в тетрагидродезоксикортикостерон, конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Свободный ДОК практически отсутствует.

Минералокортикоидная активность отражается на уровне свободного гормона к минералокортикоидным рецепторам. Альдостерон и ДОК обладают примерно равным и высоким сродством к рецепторам; близки и общие концентрации гормонов в сыворотке. Однако главным минералокортикоидом является именно альдостерон, поскольку гораздо большая его доля находится

в свободном состоянии. Кортизол взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами почти с тем сродством, что и альдостерон, а его уровень в плазме примерно в 100 раз выше уровня альдостерона. Поэтому во многих тканях (гипофизе, сердце) минералокортикоидные рецепторы связывают именно кортизол. Однако в типичных тканях-мишенях минералокортикоидов (почки, толстая кишка, слюнные железы) минералокортикоидная активность кортизола невелика, поскольку здесь он под действием 11β-гидроксистероиддегидрогеназы превращается в кортизон, не взаимодействующий с минералокортикоидными рецепторами. При недостаточности или ингибировании 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (см. ниже) кортизол связывается с этими рецепторами и может участвовать в патогенезе минералокортикоидной артериальной гипертонии.

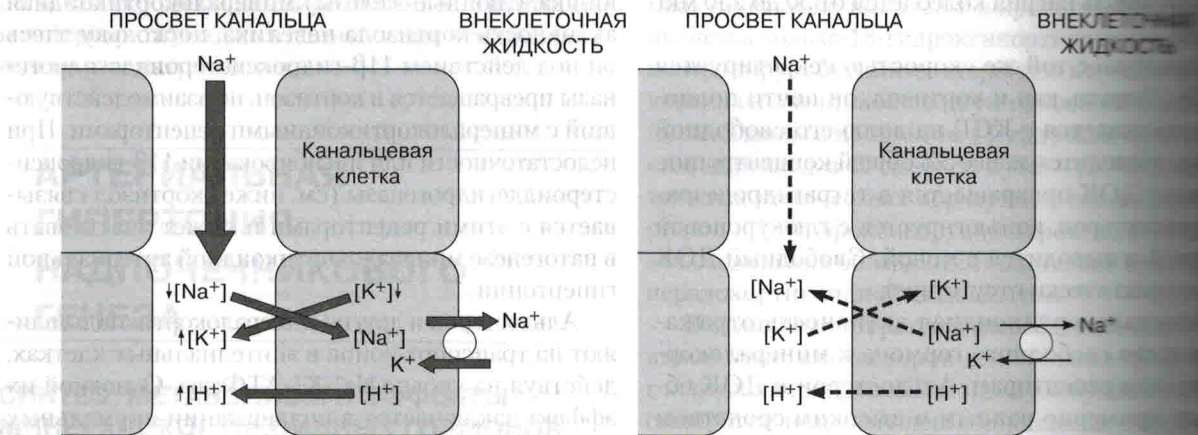
Альдостерон и другие минералокортикоиды влияют на транспорт ионов в эпителиальных клетках, действуя на уровне Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы. Основной их эффект заключается в поддержании нормальных концентраций Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, а также объема внеклеточной жидкости. Проникая через клеточную мембрану, они взаимодействуют с минералокортикоидными рецепторами цитозоля (см. гл. 2). Активный

стероид-рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки, где модулирует транскрипцию ряда генов, приводя к изменению синтеза определенных РНК и соответствующих белков. К белкам, синтез которых усиливается под влиянием альдостерона, относятся факторы, регулирующие активность натриевых каналов на люминальной поверхности почечных канальцев (что облегчает проникновение в них  $\text{Na}^+$ ), и компоненты  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазного насоса. Активность натриевых каналов изменяется уже в течение 1 часа после введения альдостерона. Общее количество таких каналов не увеличивается; альдостерон, по-видимому, открывает ранее синтезированные каналы в собирательных трубочках почек и (отчасти) в дистальных извитых канальцах. Недавно было установлено, что основным медиатором ранней реакции на альдостерон является киназа, регулируемая глюкокортикоидами сыворотки (KPGC, SGK), которая увеличивает активность натриевых каналов. Более поздние эффекты альдостерона (проявляющиеся через 6–12 часов после его введения) включают активацию  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы, изменение морфологии клеток и энергетический обмен в них. Некоторые (или даже все) эти эффекты могут быть следствием первоначального повышения внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ . В результате увеличивается разность потенциалов по обе стороны мембраны клеток почечных канальцев. Повышение отрицательного заряда люминальной поверхности усиливает секрецию  $\text{K}^+$  главными клетками и  $\text{H}^+$  вставочными клетками канальцев (рис. 21.2). Работа натриевой помпы обуславливает выход  $\text{Na}^+$  во внеклеточную жидкость,

обеспечивая поддержание ее нормального объема. Все эти изменения происходят в секреторных системах (слюнных, потовых и желез).

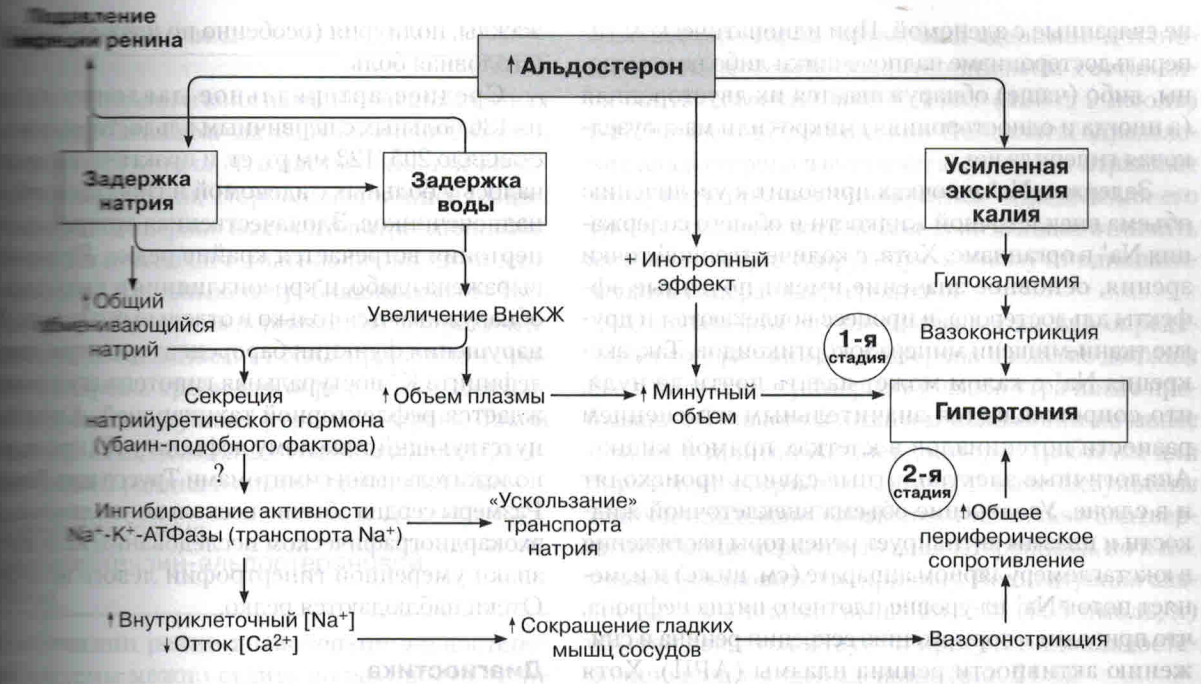
### ПАТОГЕНЕЗ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Повышение артериального давления вызвано рядом причин (рис. 21.3). Первоначально наблюдается увеличение объема плазмы и объема жидкости. Наблюдения над здоровыми людьми, которым вводили большие дозы минералокортикоидов, а также над больными с альдостеронизмом, а также над больными с альдостеронизирующими аденомами надпочечников и спиронолактоном, показали, что вначале происходит задержка  $\text{Na}^+$  и воды, сопровождающаяся увеличением веса тела, объема внеклеточной жидкости и минутного объема сердца. Когда объем циркулирующей жидкости возрастает на 1–2 л, возникает феномен «ускользания» из-под влияния минералокортикоидов, и устанавливается нормальное состояние. Однако повышенная секреция  $\text{K}^+$  почками сохраняется, и артериальное давление продолжает расти. Для хронического минералокортикоидоза характерны повышение периферического сопротивления сосудов, нормализация ударного и минутного объема крови. Повышение общего периферического сопротивления отчасти связано с увеличением тонуса сосудов к катехоламинам, так как



**Рис. 21.2.** Эффекты минералокортикоидов в почках. Слева: секреция  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  и перемещение  $\text{Na}^+$  во внеклеточную жидкость от скорости поступления  $\text{Na}^+$  в канальцы и действия минералокортикоидов. Справа: в условиях сниженного содержания канальцев (например, при ограниченном его потреблении) эффект тех же количеств минералокортикоидов





Механизмы развития минералокортикоидной гипертонии. Вначале гипертония связана с задержкой натрия и воды, увеличением объема внеклеточной жидкости и плазмы и повышением минутного объема сердца. Затем происходит сужение сосудов периферического сопротивления. (ВнеКЖ — объем внеклеточной жидкости). Подробности в тексте

и норадреналина в плазме практически не возрастает. Кроме того, альдостерон может непосредственно действовать на центральные механизмы регуляции артериального давления. У крыс избыток альдостерона в желудочки мозга повышает артериальное давление, причем этот эффект не снижается за счет введения в желудочек конкурентного антагониста альдостерона.

Клинические эффекты избытка минералокортикоидов (первичный альдостеронизм) включают повышение артериального давления, гипокалиемию, снижение активности ренин-ангиотензиновой системы (см. ниже). Сходные изменения развиваются при повышенной секреции других минералокортикоидов (например, ДОК), при нарушении секреции кортизола (например, при синдроме Кушинга) или конститутивной активации натриевых каналов (например, синдром Лиддла). В этих случаях признаки первичного альдостеронизма регистрируются на фоне нормального уровня альдостерона.

**АЛЬДОСТЕРОН И СЕРДЦЕ**

В последнее десятилетие возрос интерес к прямому действию альдостерона на сердце и эндотелий

сосудов (независимо от влияния артериальной гипертонии). У животных избыток альдостерона вызывает фиброз миокарда; у больных первичным альдостеронизмом обнаруживаются эхокардиографические сдвиги, указывающие на изменение структуры ткани миокарда. Дисфункция эндотелия при гиперальдостеронизме также не зависит от сопутствующего повышения артериального давления. Многие исследования свидетельствуют о важной роли альдостерона в патогенезе сердечной недостаточности; антагонисты минералокортикоидов прямо улучшают прогноз тяжелой сердечной недостаточности (например, после инфаркта миокарда).

**ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ**

Раньше почти в 75% случаев первичного альдостеронизма находили доброкачественную альдостеронпродуцирующую аденому надпочечников (впервые описанную Конном). В настоящее же время такие аденомы обнаруживаются при первичном альдостеронизме гораздо реже, поскольку появилась возможность диагностировать более легкие («идиопатические») случаи заболевания,

не связанные с аденомой. При идиопатическом гиперальдостеронизме надпочечники либо не изменены, либо (чаще) обнаруживается их двусторонняя (а иногда и односторонняя) микро- или макроузловая гиперплазия.

Задержка  $\text{Na}^+$  в почках приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и общего содержания  $\text{Na}^+$  в организме. Хотя, с количественной точки зрения, основное значение имеют почечные эффекты альдостерона, в процесс вовлекаются и другие ткани-мишени минералокортикоидов. Так, экскреция  $\text{Na}^+$  с калом может падать почти до нуля, что сопровождается значительным изменением разности потенциалов в клетках прямой кишки. Аналогичные электролитные сдвиги происходят и в слюне. Увеличение объема внеклеточной жидкости и плазмы активирует рецепторы растяжения в юкстагломерулярном аппарате (см. ниже) и изменяет поток  $\text{Na}^+$  на уровне плотного пятна нефрона, что приводит к торможению секреции ренина и снижению активности ренина плазмы (АРП). Хотя само по себе подавление ренин-ангиотензиновой системы недостаточно для диагноза первичного альдостеронизма, оно является одним из наиболее ярких его признаков.

Помимо задержки  $\text{Na}^+$ , развивается и потеря  $\text{K}^+$  со снижением его общих запасов в организме и концентрации в плазме. Выход  $\text{K}^+$  из клеток сопровождается поступлением в них  $\text{H}^+$ . Наряду с альдостеронзависимым увеличением секреции  $\text{H}^+$  в почках, это приводит к метаболическому ацидозу. При умеренной потере  $\text{K}^+$  нарушается толерантность к глюкозе и развивается резистентность к вазопрессину (нарушение способности концентрировать мочу). Резкий дефицит  $\text{K}^+$  нарушает и функцию барорецепторов, что иногда приводит к постуральной гипотензии.

Первичный альдостеронизм — заболевание клубочковой зоны надпочечников. В крови или моче больных возрастает содержание и других стероидов, вырабатываемых в этой зоне, — ДОК, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона (см. рис. 21.1). В клетках клубочковой зоны из-за отсутствия СУР17 (17 $\alpha$ -гидроксилазы) кортизол не синтезируется. Поэтому уровень кортизола в плазме и моче остается нормальным.

### Клинические проявления

Жалобы больных, как правило, неспецифичны (утомляемость, слабость, апатия) и обусловлены дефицитом калия. Могут иметь место усиление

жажды, полиурия (особенно по ночам), парестезии и головная боль.

Среднее артериальное давление в среднем из 136 больных с первичным альдостеронизмом составляло 205/123 мм рт. ст. и практически не различалось у больных с аденомой и гиперплазией надпочечников. Злокачественная артериальная гипертензия встречается крайне редко. Ретинопатия выражена слабо, и кровоизлияния в глаза обнаруживаются только в отдельных случаях. Нарушения функции барорецепторов при дефиците  $\text{K}^+$  постуральная гипотензия не сопровождается рефлекторной тахикардией. Ацидоз, сопутствующий тяжелому дефициту  $\text{K}^+$ , проявляется положительными симптомами Труссо или Хьюза. Размеры сердца обычно несколько увеличены. В эхокардиографическом исследовании находят признаки умеренной гипертрофии левого желудочка. Отеки наблюдаются редко.

## Диагностика

### А. Гипокалиемия

Гипокалиемия у больных с артериальной гипертензией часто является первым указанием на возможность первичного альдостеронизма. Во время исследования необходимо исключить диету с высоким содержанием  $\text{K}^+$ . Не менее чем за 3 недели отменяют любую диуретическую терапию, так как именно она чаще всего обуславливает гипонатриемию у больных с повышенным артериальным давлением.

В некоторых исследованиях почти у 20% больных с первичным альдостеронизмом обнаруживался нормальный уровень  $\text{K}^+$  в сыворотке. Его концентрация в большой степени зависит от потребления  $\text{NaCl}$  (см. рис. 21.2). При диете с низким содержанием  $\text{Na}^+$  его поступление в дистальные отделы нефрона (чувствительные к альдостерону) уменьшается, что снижает экскрецию  $\text{K}^+$  и повышает его уровень в плазме. И наоборот, повышенное поступление  $\text{Na}^+$  в дистальные отделы нефрона (при диете с высоким содержанием  $\text{Na}^+$ ) увеличивает потерю  $\text{K}^+$ , особенно в случаях автономной, нерегулируемой секреции альдостерона. Эти примеры иллюстрируют необходимость контроля за потреблением  $\text{Na}^+$  при исследовании больных с подозрением на первичный альдостеронизм. При нормальной функции почек и автономной продукции альдостерона стандартная нагрузка обычно позволяет убедиться в наличии гипокалиемии.



## Б. Потребление соли

В США, Японии и многих европейских странах среднее потребление  $\text{Na}^+$  на душу населения в сутки превышает 120 ммоль, что достаточно для выявления гипокалиемии. Нормальная концентрация  $\text{Na}^+$  в сыворотке на фоне высокого потребления  $\text{Na}^+$  практически исключает диагноз первичного альдостеронизма. Больных, потребляющих мало  $\text{Na}^+$ , в день до исследования переводят на неограниченную диету с добавлением 1 г  $\text{NaCl}$  при каждом приеме пищи. Пробы крови для определения электролитов берут на следующее утро до завтрака. Такой режим создает оптимальные условия и для определения уровней ренина и альдостерона в плазме.

## В. Оценка состояния

### Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно судить по результатам случайного определения АРП. Если у больного, не принимавшего диуретики, по меньшей мере, в течение недели до исследования, АРП нормальна или повышена, то присутствие альдостеронпродуцирующей аденомы маловероятно. Однако у некоторых больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом АРП может находиться на нижней границе нормы. С другой стороны, само по себе снижение АРП недостаточно для установления диагноза первичного альдостеронизма, так как этот показатель снижен в значительном числе случаев гипертонической болезни.

При обнаружении гипокалиемии и сниженной АРП следует определять содержание альдостерона в плазме и моче, соблюдая при этом описанные выше условия потребления  $\text{NaCl}$ . Это крайне важно, поскольку на фоне малого потребления соли концентрация альдостерона в плазме и скорость его продукции увеличиваются и в норме. Первичный альдостеронизм диагностируют только в случае снижения АРП и повышения продукции альдостерона, которая не подавляется высоким потреблением соли.

Производство альдостерона лучше всего оценивать по его суточной экскреции с мочой. В большинстве лабораторий определяют экскрецию 18-глюкуронида альдостерона. В норме его содержание в суточной моче колеблется от 5 до 20 мкг (14–56 нмоль). По данным одного крупного исследования, средняя суточная экскреция этого вещества у больных

с альдостеронпродуцирующей аденомой и идиопатическим гиперальдостеронизмом составляла соответственно  $45,2 \pm 4$  мкг ( $125 \pm 9$  нмоль) и  $27,1 \pm 2$  мкг ( $75 \pm 5$  нмоль). Результаты определения альдостерона в суточной моче лучше отражают его продукцию, чем однократные определения его уровня в плазме, хотя не всегда позволяют отличить альдостеронпродуцирующую аденому от идиопатического гиперальдостеронизма.

В идеальном случае пробы крови для определения содержания альдостерона в плазме должны быть получены примерно в 8 часов утра после пребывания больного в лежачем положении не менее 4 часов и при той же диете, которая требуется для определения гормона в суточной моче. Результаты таких исследований позволяют не только подтвердить наличие первичного альдостеронизма, но и помогают установить его причину. Концентрация альдостерона в плазме выше 25 нг% (695 пмоль/л) обычно свидетельствует о присутствии альдостеронпродуцирующей аденомы (рис. 21.4).

Некоторые авторы рекомендуют использовать в качестве диагностического показателя отношение уровня альдостерона в плазме (в нг%) к АРП (в нг/мл в час). При первичном альдостеронизме данное отношение обычно превышает 30. Однако поскольку при низкой АРП (например, 0,1 нг/мл в час) это отношение может быть повышенным, даже у больных с нормальным уровнем альдостерона (например, 3 нг%), этот показатель нельзя считать надежным.

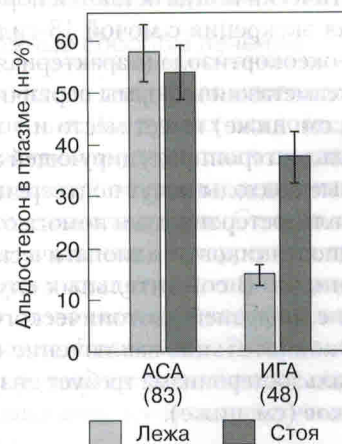


Рис. 21.4. Реакция альдостерона плазмы на перемену положения тела (вставание) при первичном альдостеронизме (ACA — альдостеронпродуцирующая аденома; ИГА — идиопатический гиперальдостеронизм)