



Андижанский государственный медицинский институт

The course title “Endocrinology: new aspects in diagnosis
and treatment”

**Lecture_14: Step-by-step implementation of practical
skills in endocrinology.**

**Тема-14: Пошаговое внедрение практических
навыков в области эндокринологии.**

Лектор: Айсачева Мафтунабону



ПЛАН ЛЕКЦИИ

1

- Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб.

2

- Аденогипофиз.

3

- Нейрогипофиз.

4

- Эндокринный отдел поджелудочной железы.

5

- Кора надпочечников.

6

- Мозговое вещество надпочечников

7

- Щитовидная железа

8

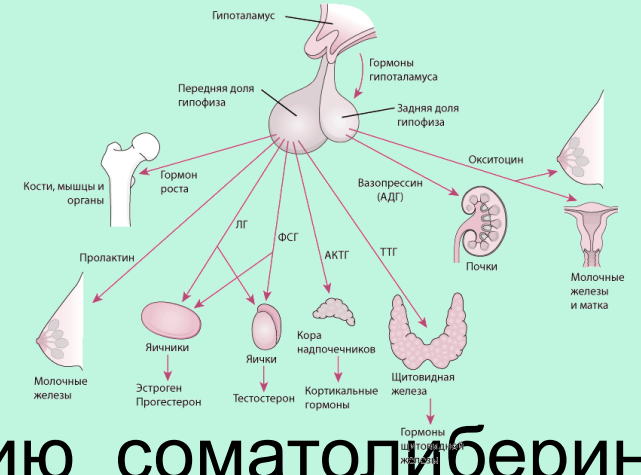
- Литература

Аденогипофиз

- ❖ Оценка секреции СТГ
- ❖ Проба с леводофой

Принцип.

Леводофа стимулирует секрецию соматолиберина и подавляет секрецию соматостатина, поэтому в норме после приема леводофы уровень СТГ повышается. При гипофункции соматолиберинсекретирующих нейронов гипоталамуса или соматотропных клеток аденогипофиза уровень СТГ не повышается либо повышается незначительно.





Методика

- а. Пробу проводят утром натощак.
- б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня СТГ.
- в. Дают 500 мг леводофы внутрь.
- г. Через 30, 60, 90 и 120 мин после приема леводофы берут кровь.
- д. Определяют концентрацию СТГ в сыворотке.



Оценка результатов

- а. Прирост концентрации СТГ 5 нг/мл либо концентрация СТГ 10 нг/мл в любой пробе: дефицит СТГ исключен.
- б. Прирост концентрации СТГ < 5 нг/мл и максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: дефицит СТГ вероятен.
- в. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: спорный результат.
- г. Секреторная реакция на леводофу снижена при гипотиреозе, надпочечниковом синдроме Кушинга, гипергликемии, ожирении и депрессии и подавляется пиридоксином, метилдофой, хлорпромазином и нейролептиками. Примерно у 15% здоровых людей секреция СТГ не усиливается в ответ на леводофу.
- д. Для подтверждения дефицита СТГ требуется провести еще одну стимуляционную пробу с другим стимулятором секреции СТГ.
- Меры предосторожности. Изредка отмечаются тошнота, рвота, головокружение, головная боль. Поэтому обследуемый во время и после пробы должен лежать. Больным с ИБС леводофу назначают с осторожностью.



Принцип

Аргинин подавляет секрецию соматостатина, поэтому в норме после введения аргинина уровень СТГ повышается. При дисфункции соматотропных клеток аденогипофиза уровень СТГ не повышается или повышается незначительно.

Методика

- а. Пробу проводят утром натощак.
- б. Устанавливают инфузионную систему; берут кровь для определения базального уровня СТГ.
- в. Вводят аргинина гидрохлорид в/в, 0,5 г/кг (но не более 30 г) в течение 30 мин.
- г. Через 30, 60, 90, 120 и 150 мин после начала инфузии аргинина берут кровь.
- д. Определяют концентрацию СТГ в сыворотке.



Оценка результатов

а. Прирост концентрации СТГ >5 нг/мл либо концентрация СТГ > 10 нг/мл в любой пробе: дефицит СТГ исключен.

б. Прирост концентрации СТГ < 5 нг/мл и максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: дефицит СТГ вероятен.

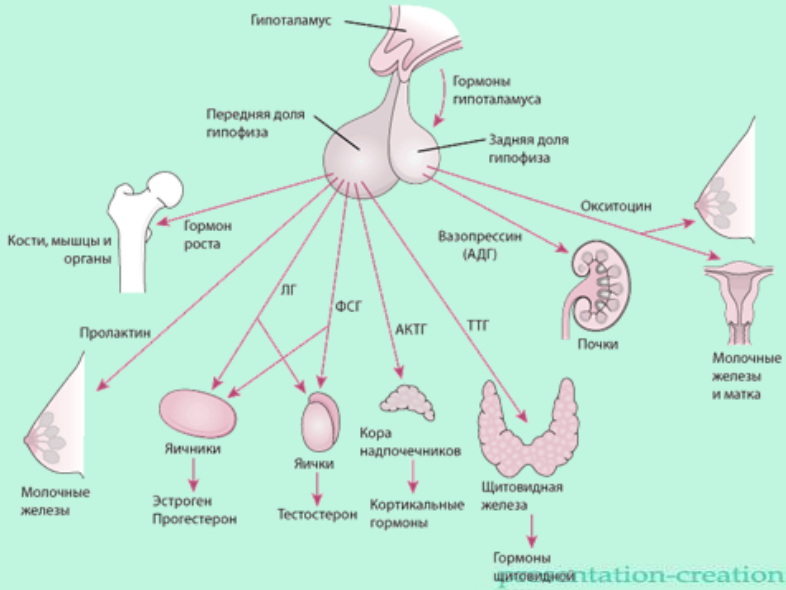
в. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: спорный результат. г. У 25—35% здоровых людей секреция СТГ не усиливается в ответ на аргинин. Секреторная реакция снижена также при гипотиреозе и ожирении.

д. У женщин детородного возраста реакция на аргинин выражена сильнее, чем у женщин в постменопаузе, мужчин и детей препубертатного возраста. Чтобы усилить секреторную реакцию, за 2—3 суток до пробы назначают конъюгированные эстрогены. Доза для взрослых составляет 2,5 мг 2 раза в сутки, для детей — 1,25 мг 2 раза в сутки.



Меры предосторожности.

Аргинин стимулирует секрецию инсулина и может вызвать гипогликемию в конце или после завершения пробы. При хронических заболеваниях печени и почек аргинин назначают с осторожностью.





Проба с глюкозой

Принцип.

Гипергликемия подавляет секрецию соматолиберина, поэтому в норме после приема глюкозы уровень СТГ — одного из контринсулярных гормонов — снижается. Это один из механизмов поддержания толерантности к глюкозе. При автономной гиперфункции соматотропных клеток уровень СТГ при гипергликемии не снижается, а толерантность к глюкозе нарушена.



Методика

а. Пробу проводят утром натощак. Перед пробой и во время пробы больной должен как можно меньше двигаться.

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня СТГ.

в. Дают глюкозу внутрь в дозе 1,75 г/кг, но не более 100 г.

г. Через 30, 60, 120 и 180 мин после приема глюкозы берут кровь.

д. Определяют концентрации СТГ и глюкозы в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма: через 30—120 мин после приема глюкозы концентрация СТГ падает до 0—2 нг/мл. На более поздних сроках обычно наблюдается рикошетный подъем уровня СТГ до 7 нг/мл и более.

б. Автономная гиперфункция соматотропных клеток: секреция СТГ не подавляется, подавляется не полностью либо наблюдается парадоксальный подъем уровня СТГ на ранних сроках после приема глюкозы. Например, у больных с акромегалией уровни СТГ во время пробы находятся в пределах 5—10 нг/мл. Кроме того, обнаруживается нарушение толерантности к глюкозе: ее уровень на 120-й или 180-й минуте превышает 7,8 ммоль/л.

в. Секреция СТГ усиливается при стрессе, гипогликемии, после физической нагрузки и хирургических вмешательств. Во всех этих случаях может быть получен ложноположительный результат.

г. Секреция СТГ снижается при инфаркте гипофиза и на фоне лечения акромегалии бромкриптином. В этих случаях может быть получен ложноотрицательный результат.



Оценка секреции СТГ и АКТГ

Гипогликемическая проба с инсулином

Принцип.

Инсулин вызывает быстрое снижение уровня глюкозы в крови. Нейроны гипоталамуса реагируют на гипогликемию и выбрасывают в воротную систему гипофиза соматолиберин и кортиколиберин. Соматолиберин стимулирует секрецию контринсулярного гормона — СТГ. Кортиколиберин вызывает быстрый выброс АКТГ, который усиливает секрецию другого контринсулярного гормона — кортизола — в коре надпочечников. Таким образом, с помощью гипогликемической пробы можно оценить секрецию СТГ, секреторный резерв АКТГ и состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом.



Методика

а. Пробу проводят только в стационаре, в утренние часы. В течение 8—12 ч перед пробой не дают ни есть, ни пить.

б. Устанавливают инфузионную систему; наготове надо иметь тест-полоски или глюкометр для определения глюкозы в крови, а также 50% раствор глюкозы.

в. Берут кровь для определения базальных уровней СТГ, кортизола и глюкозы.

г. Вводят инсулин короткого действия, 0,1 ед/кг в/в струйно. При сопутствующих заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью (ожирение, инсулинонезависимый сахарный диабет, гипопитарный синдром Кушинга, акромегалия), дозу инсулина увеличивают до 0,15—0,2 ед/кг. Если есть подозрение на гипопитуитаризм, дозу уменьшают до 0,05 ед/кг.

д. Берут кровь через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения инсулина.



Оценка результатов

а. Чтобы произошел выброс СТГ, уровень глюкозы должен упасть как минимум в 2 раза (до 2,2 ммоль/л и ниже). Уровень СТГ обычно достигает максимума через 40—90 мин после введения инсулина.

б. Концентрация СТГ \geq 10 нг/мл в любой пробе: дефицит СТГ исключен.

в. Максимальная концентрация СТГ $<$ 5 нг/мл: дефицит СТГ вероятен.

г. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: спорный результат.

д. Для правильной оценки секреции АКТГ и кортизола достаточно, чтобы уровень глюкозы был ниже 3,3 ммоль/л.

е. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы считается нормальной, если концентрация кортизола в любой пробе в 2 раза превышает базальную, прирост концентрации кортизола превышает 8 мкг% либо максимальная концентрация кортизола превышает 18 мкг%. ж. Недостаточный прирост либо пониженные максимальные уровни кортизола заставляют заподозрить первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность. з. Гипогликемическая проба с инсулином особенно информативна при оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных, получавших глюкокортикоидную терапию.



Гипогликемическая проба с аргинином и инсулином

Принцип.

Эта проба сходна с предыдущей, но перед инфузией инсулина вводят аргинин. Аргинин подавляет секрецию соматостатина, поэтому стимулирующий эффект инсулина усиливается.

2. Методика

а. Пробу проводят как описано выше, но начинают с инфузии аргинина.

б. Вводят аргинина гидрохлорид в/в, 0,5 г/кг (но не более 30 г) в течение 30 мин.

в. Через 30 мин после окончания инфузии аргинина вводят инсулин короткого действия, 0,1 ед/кг в/в струйно.

г. Кровь для определения уровней СТГ, кортизола и глюкозы берут до введения аргинина и через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 и 150 мин после введения аргинина.



Оценка результатов

а. Чтобы произошел выброс СТГ, уровень глюкозы должен упасть как минимум в 2 раза (до 2,2 ммоль/л и ниже). Уровень СТГ обычно достигает максимума через 40—90 мин после введения инсулина.

б. Концентрация СТГ > 10 нг/мл в любой пробе: дефицит СТГ исключен.

в. Максимальная концентрация СТГ < 5 нг/мл: дефицит СТГ вероятен.

г. Максимальная концентрация СТГ в пределах 5—9,9 нг/мл: спорный результат.

д. Для правильной оценки секреции АКТГ и кортизола достаточно, чтобы уровень глюкозы был ниже 3,3 ммоль/л.

е. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы считается нормальной, если концентрация кортизола в любой пробе в 2 раза превышает базальную, прирост концентрации кортизола превышает 8 мкг% либо максимальная концентрация кортизола превышает 18 мкг%.

ж. Недостаточный прирост либо пониженные максимальные уровни кортизола заставляют заподозрить первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность.

з. Гипогликемическая проба с инсулином особенно информативна при оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных, получавших глюкокортикоидную терапию.



Меры предосторожности.

После введения инсулина непрерывно наблюдают за обследуемым. При появлении симптомов тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают в/в введением глюкозы. Симптомы легкой гипогликемии (возбуждение, потливость, тахикардия) не являются показанием к прерыванию пробы.

Некоторые эндокринологи считают, что проба с аргинином и инсулином позволяет установить окончательный диагноз дефицита СТГ без каких-либо дополнительных исследований.



Оценка секреции ТТГ: проба с тиролиберином

Принцип.

Тиролиберин стимулирует выброс ТТГ из тиреотропных клеток аденогипофиза, поэтому в норме после введения тиролиберина уровень ТТГ повышается. Пробу с тиролиберином применяют для оценки секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ (при тиреотоксикозе), а также для выявления гипопитуитаризма.

Методика

1. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня ТТГ.
2. Вводят протирелин (синтетический аналог тиролиберина) в/в струйно в дозе 400—500 мкг.
3. Через 30 и 60 мин после введения протирелина берут кровь.
4. Определяют концентрацию ТТГ в сыворотке.



Оценка результатов

1. В норме у взрослых прирост концентрации ТТГ >5 мЕ/л (у мужчин старше 40 лет > 2 мЕ/л). Концентрация ТТГ достигает максимума через 20—40 мин после введения протирелина и превышает 15 мЕ/л у мужчин и 25 мЕ/л у женщин.

2. При первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ: чем выше базальный уровень ТТГ, тем выше уровень ТТГ после стимуляции тиролиберином. Поэтому при клинических признаках гипотиреоза и высоком базальном уровне ТТГ пробу не проводят. Усиленная реакция на тиролиберин подтверждает диагноз легкого или умеренного гипотиреоза в тех случаях, когда базальная концентрация ТТГ близка к верхней границе нормы или слегка повышена.

3. При вторичном гипотиреозе, обусловленном гипопитуитаризмом или изолированным дефицитом ТТГ, секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Если прирост концентрации ТТГ нормальный, но концентрация ТТГ достигает максимума не через 30 мин, а через 60 мин и позже, можно заподозрить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

4. При автономной гиперфункции щитовидной железы секреторная реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена. Этот признак не патогномичен для тиреотоксикоза и наблюдается как при умеренной гиперфункции щитовидной железы, так и при эутиреоидном диффузном токсическом зобе, эутиреоидном многоузловом зобе и аденомах щитовидной железы.



5. Реакция на тиролиберин снижена или запаздывает на фоне супрессивной терапии левотироксином. Поэтому проба с тиролиберинном может быть использована для оценки эффективности медикаментозного лечения рака щитовидной железы.

6. Реакция на тиролиберин снижена или отсутствует после лечения тиреотоксикоза антитиреоидными средствами.

7. Как правило, у больных первичным гипотиреозом в течение нескольких недель после отмены заместительной терапии тиреоидными гормонами реакция на тиролиберин снижена или отсутствует.

8. Реакция на тиролиберин снижена у больных с депрессией, ХПН, вторичным гипогонадизмом, а также после приема глюкокортикоидов, леводофы, пероральных контрацептивов, аспирина и ципрогептадина.

9. В последнее время пробу с тиролиберинном применяют редко, поскольку появились высокочувствительные методы определения ТТГ.

Побочные эффекты. Во время пробы могут возникнуть тошнота, жар, приливы, легкая головная боль и позывы на мочеиспускание; иногда значительно повышается АД



Оценка секреции пролактина: проба с тиролиберином

Принцип.

Тиролиберин стимулирует выброс пролактина из лактотропных клеток аденогипофиза, поэтому в норме после введения тиролиберина уровень пролактина повышается.

Методика

1. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер; берут кровь для определения базального уровня пролактина.
2. Вводят протирелин (синтетический аналог тиролиберина) в/в в дозе 100 мкг струйно. Если планируется оценить секрецию ТТГ, дозу протирелина увеличивают до 400—500 мкг.
3. Через 15 и 30 мин после введения протирелина берут кровь.
4. Определяют концентрацию пролактина в сыворотке.



Оценка результатов

1. Норма: через 15—20 мин после введения протирелина концентрация пролактина повышается в 3 раза и более; максимальная концентрация обычно превышает 12 нг/мл (по данным отдельных лабораторий — 20 нг/мл).

2. Сниженная базальная концентрация пролактина и сниженная или отсутствующая секреторная реакция на тиролиберин указывают на недостаточный резерв пролактина. Такие показатели характерны для идиопатического гипопитуитаризма, повреждения гипофиза, изолированного дефицита гонадотропных гормонов и изолированного дефицита пролактина.

3. Проба с тиролиберинем позволяет отличить изолированный дефицит гонадотропных гормонов от конституциональной задержки полового развития, поскольку в последнем случае секреторная реакция на протирелин не нарушена.

4. При заболеваниях гипоталамуса реакция на тиролиберин обычно сохраняется, но может запаздывать.

5. Реакция на тиролиберин снижена или отсутствует при тиреотоксикозе, ХПН, а также после приема дофамина, леводофы, бромокриптина, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов. 6. Сниженная или запаздывающая реакция на тиролиберин наблюдается при пролактиноме, идиопатической и преходящей гиперпролактинемии и при гиперпролактинемии, вызванной лекарственными средствами. Поэтому пробу с тиролиберинем не применяют для дифференциального диагноза гиперпролактинемии.



Оценка секреции ЛГ и ФСГ

Проба с кломифеном

Принцип.

Кломифен — это конкурентный блокатор рецепторов эстрогенов. В норме после приема кломифена прекращается тормозящее действие половых гормонов на гипоталамус. В результате усиливается секреция гонадолиберина и повышаются уровни ЛГ и ФСГ.

Методика

а. Женщины

- 1) В разные дни берут кровь для определения базальных концентраций ЛГ и ФСГ.
- 2) Кломифена цитрат назначают с 5-го дня менструального цикла (женщинам с аменореей — с любого дня) внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 5 сут.
- 3) На 5, 7, 10 и 13-е сутки после начала приема кломифена берут кровь.
- 4) Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.

б. Мужчины

- 1) В разные дни берут кровь для определения базальных концентраций ЛГ и ФСГ.
- 2) Кломифена цитрат назначают внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 1—4 нед.
- 3) Кровь берут через неделю после начала приема кломифена, а затем 2 раза в неделю.
- 4) Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма

Женщины: концентрации ЛГ и ФСГ обычно возрастают в 2 раза на 5-е сутки после начала приема кломифена.

2) Мужчины: концентрация ЛГ возрастает в 2 раза на 7-е сутки после начала приема кломифена и обычно продолжает увеличиваться в более поздние сроки. Уровень ФСГ повышается не так значительно, как уровень ЛГ.

б. Отсутствие реакции на кломифен подтверждает дефицит ЛГ и ФСГ, но не позволяет дифференцировать патологию гипоталамуса и гипофиза. в. Если реакция на кломифен отсутствует, а реакция на гонадолиберин нормальная, дефицит ЛГ и ФСГ обусловлен патологией гипоталамуса.

г. Проба с кломифеном не позволяет дифференцировать конституциональную задержку полового развития и изолированный дефицит гонадотропных гормонов, так как в препубертатном периоде в норме реакция на кломифен отсутствует.

д. Нормальная реакция на кломифен у детей пубертатного возраста с задержкой полового развития свидетельствует о том, что половое развитие в скором времени должно начаться.

е. Реакция на кломифен снижена при нервной анорексии и гиперпролактинемии.



Меры предосторожности.

Кломифен индуцирует овуляцию, поэтому женщин (особенно с аменореей) предупреждают о том, что они могут забеременеть. Кломифен может вызвать вздутие живота, тошноту, рвоту, приливы, головную боль, нарушения зрения, ломкость и выпадение волос. Все эти побочные эффекты исчезают после отмены препарата. У мужчин побочные эффекты обычно не отмечаются.





Проба с гонадолиберином

Б. Проба с гонадолиберином

1. Принцип. Гонадолиберин стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. В исследовании используют синтетический аналог гонадолиберина — гонадорелин.

2. Методика а. У женщин пробу желательно проводить в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (в 1—7-й день).

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Поскольку секреция ЛГ и ФСГ имеет импульсный характер, кровь для определения базальных концентраций этих гормонов берут перед началом пробы дважды: за 15 мин до введения и непосредственно перед введением гонадорелина. Базальные концентрации рассчитывают как средние значения двух измерений.

в. Гонадорелин в дозе 100 мкг вводят быстро п/к либо в/в струйно. Через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения гонадорелина берут кровь.

г. Определяют концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма. Как правило, усиление секреции ЛГ более выражено и происходит раньше, чем усиление секреции ФСГ. У взрослых концентрация ЛГ увеличивается более чем в 2 раза и достигает максимума в интервале 15—45 мин после введения гонадорелина. Концентрация ФСГ обычно возрастает в 1,5—2 раза, а иногда не изменяется. У женщин степень усиления секреции ЛГ (но не ФСГ) сильно зависит от фазы менструального цикла: максимальная секреторная реакция на гонадорелин наблюдается в лютеиновой фазе.

б. Проба позволяет выявить дефицит ЛГ и ФСГ и нарушения секреторной реакции на гонадолиберин.


в. Проба не позволяет отличить патологию гипофиза от патологии гипоталамуса, поскольку снижение или отсутствие секреторной реакции наблюдаются как при заболеваниях гипофиза, так и при хроническом дефиците гонадолиберина.

г. У некоторых больных с установленной патологией гипофиза или гипоталамуса наблюдается нормальная секреторная реакция. Это означает, что гонадотропные клетки аденогипофиза сохраняют способность к стимулированной секреции ЛГ и ФСГ.

д. Проба не позволяет оценить секрецию ЛГ и ФСГ у детей препубертатного возраста, поскольку гипоталамо-гипофизарно-гонадная система у них еще не созрела. В препубертатном возрасте базальные уровни ЛГ и ФСГ низкие, а реакция гонадотропных клеток на гонадолиберин практически отсутствует.

е. Значительное усиление секреции ЛГ в ответ на гонадолиберин наблюдается у мужчин при первичном гипогонадизме.

4. Побочные эффекты. Иногда во время пробы возникает сильная жажда.

A stethoscope lies on a light blue surface next to a white pill bottle that is tipped over, spilling several yellow and white pills. A small blister pack with white pills is also visible. In the background, a spiral-bound notebook is partially open.

Одновременная оценка секреции нескольких гормонов аденогипофиза.

Нередко возникает необходимость исследовать секрецию нескольких гормонов аденогипофиза. Такие исследования обычно проводят отдельно, с интервалами от нескольких дней до нескольких недель. Поэтому они обременительны для больных и персонала и требуют больших затрат. Многочисленные опыты на здоровых добровольцах показали, что одновременные исследования секреции нескольких гормонов безопасны, воспроизводимы и дают такие же результаты, как отдельные пробы. Кроме того, одновременные комбинированные исследования причиняют меньше неудобств больным и сравнительно недороги. Однако несмотря на явные преимущества комбинированные исследования до настоящего времени редко применяются в клинике.



Комбинированная проба с инсулином, тиролиберином и гонадолиберином

Инсулин вызывает гипогликемию, которая стимулирует выброс СТГ и АКТГ. Тиролиберин непосредственно стимулирует секрецию ТТГ и пролактина, а гонадолиберин стимулируют секрецию ЛГ и ФСГ.

Методика

а. Пробу проводят только в стационаре, утром натощак.

б. Устанавливают инфузионную систему; проходимость катетера поддерживают медленной инфузией 0,9% NaCl либо заполняют катетер раствором гепарина с концентрацией 100 ед/мл.

в. Берут кровь для определения базальных уровней гормонов.

г. Через инфузионную систему последовательно, струйно вводят инсулин короткого действия (0,15 ед/кг), протирелин (400 мкг) и гонадорелин (100 мкг). Препараты вводят разными шприцами. Интервалы между введением препаратов должны быть как можно короче.

д. Через 30, 60, 90, 120 и 150 мин после введения инсулина берут кровь.

е. Определяют концентрации СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, АКТГ и кортизола в сыворотке



Комбинированная проба с метирапоном, тиролиберином, леводофой и гонадолиберином

Принцип.

Метирапон ингибирует превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. В результате уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке повышается, а уровень кортизола снижается. Дефицит кортизола стимулирует секрецию АКТГ. Леводофа стимулирует секрецию СТГ, тиролиберин — секрецию ТТГ, а гонадолиберин — секрецию ЛГ и ФСГ. Эта проба не позволяет оценить секрецию пролактина, так как леводофа блокирует секреторную активность лактотропных клеток.



Методика

- а. Обследуемого госпитализируют.
- б. В 24:00 дают метирапон внутрь: 2 г при весе < 70 кг; 2,5 г при весе 70—90 кг; 3 г при весе > 90 кг.
- в. В 8:00 в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Берут кровь для определения концентраций кортизола и 11-дезоксикортизола и базальных уровней гормонов аденогипофиза.
- г. Вводят 400 мкг протирелина в/в струйно, затем дают 500 мг леводофы внутрь, затем вводят 100 мкг гонадорелина в/в струйно. Протирелин и гонадолиберин вводят разными шприцами.
- д. Через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии протирелина берут кровь.
- е. Определяют концентрации ТТГ, ЛГ и ФСГ в сыворотке.



Оценка результатов

а. В норме после введения метирапона концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке должна превышать 7,5 мкг% (на фоне концентрации кортизола < 5 мкг%). Концентрация 11-дезоксикортизола < 5 мкг% свидетельствует о первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности.



Осложнения при исследованиях функции аденогипофиза

А. Минимальные побочные эффекты стимуляторов секреции гипофизарных гормонов описаны для каждой из проб (см. выше). Б. Опасные осложнения

Тяжелая гипогликемия (пробы с инсулином, инсулином и аргинином, комбинированные пробы с инсулином).

2. Гипоадреналовый криз при комбинированной пробе с метирапоном.

3. Кровоизлияние в гипофиз. Это очень редкое осложнение. По данным литературы, за всю историю применения стимуляционных проб кровоизлияние в гипофиз произошло только у 28 больных с макроаденомами гипофиза, в том числе в 1 случае — во время комбинированной пробы с инсулином, тиролиберином и гонадолиберином.



Дифференциальный диагноз несахарного диабета

Нейрогипофиз. Проба с лишением жидкости

Принцип. Дегидратация повышает осмоляльность плазмы. Осмоляльность > 295 мосмоль/кг служит мощным стимулом секреции АДГ. О повышении осмоляльности плазмы косвенно судят по повышению осмоляльности мочи.

Методика а. Исследование проводят только в стационаре. Непрерывно наблюдают за больным (во-первых, контролируют его состояние, во-вторых, следят, чтобы он не потреблял жидкость).

б. В 6:00 больного взвешивают и прекращают прием жидкости.

в. Ежечасно берут мочу, измеряют ее осмоляльность и взвешивают больного. Дегидратация, достаточная для стимуляции секреции АДГ, наступает через 4—18 ч после начала пробы (обычно через 6—9 ч).

г. Когда разность осмоляльности мочи в двух последовательных пробах станет меньше 30 мосмоль/кг или когда больной потеряет 5% веса, берут кровь для определения осмоляльности плазмы и еще раз взвешивают больного.

д. В этот же момент вводят АДГ п/к. Обычно используют синтетические аналоги АДГ: аргипрессин в дозе 5 ед либо десмопрессина ацетат в дозе 1 мкг. е. Через 30 и 60 мин после введения АДГ берут мочу и кровь, определяют осмоляльность мочи и плазмы.



Оценка результатов

а. Норма. Осмоляльность мочи достигает 800—1400 мосмоль/кг и не возрастает (либо возрастает менее чем на 9%) после введения АДГ. Максимальная осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы как перед введением, так и после введения АДГ.

б. Нервная полидипсия. У больных с нервной полидипсией (которую называют также первичной полидипсией или дипсогенным несахарным диабетом) нередко имеется тяжелая перегрузка объемом. Поэтому проходит 16 ч и более, прежде чем активируется секреция АДГ и моча начинает концентрироваться. Если, несмотря на явную дегидратацию, осмоляльность мочи не достигает 300 мосмоль/кг (т. е. не превышает осмоляльность плазмы), дипсогенный несахарный диабет можно исключить.

в. Центральный несахарный диабет (тяжелый дефицит АДГ). Максимальная осмоляльность мочи ниже, чем осмоляльность плазмы, но после введения АДГ осмоляльность мочи увеличивается более чем на 50%.



г. Нефрогенный несахарный диабет. Как и при центральном несахарном диабете, максимальная осмоляльность мочи ниже, чем осмоляльность плазмы, но после введения АДГ осмоляльность мочи увеличивается не более чем на 45%.

д. Частичный центральный несахарный диабет (частичный дефицит АДГ). У таких больных способность к концентрированию мочи частично сохраняется, поэтому максимальная осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы, но после введения АДГ достоверно возрастает (более чем на 9%).

е. При тяжелых заболеваниях максимальная осмоляльность мочи может быть низкой (450—800 мосмоль/кг), но реакция на АДГ остается нормальной.

ж. Если осмоляльность мочи и осмоляльность плазмы не увеличиваются, а вес тела не уменьшается в соответствии с объемом выделенной мочи, следует заподозрить, что больной тайком пьет воду.



Меры предосторожности.

У больных центральным и нефрогенным несахарным диабетом во время исследования может развиться тяжелая дегидратация со значительной потерей веса. Поэтому исследование прекращают, если вес уменьшится более чем на 5%. У некоторых больных симптомы тяжелой дегидратации появляются при потере всего 3—5% жидкости. В таких случаях исследование прерывают и проводят регидратационную терапию.



Эндокринный отдел поджелудочной железы

Диагностика сахарного диабета

А. Общие сведения. В 1998 г. Американская диабетическая ассоциация предложила следующие критерии диагноза сахарного диабета:

1. Концентрация глюкозы в случайно взятой пробе плазмы $> 11,1$ ммоль/л в сочетании с классическими симптомами сахарного диабета (полидипсией, полиурией, потерей веса),

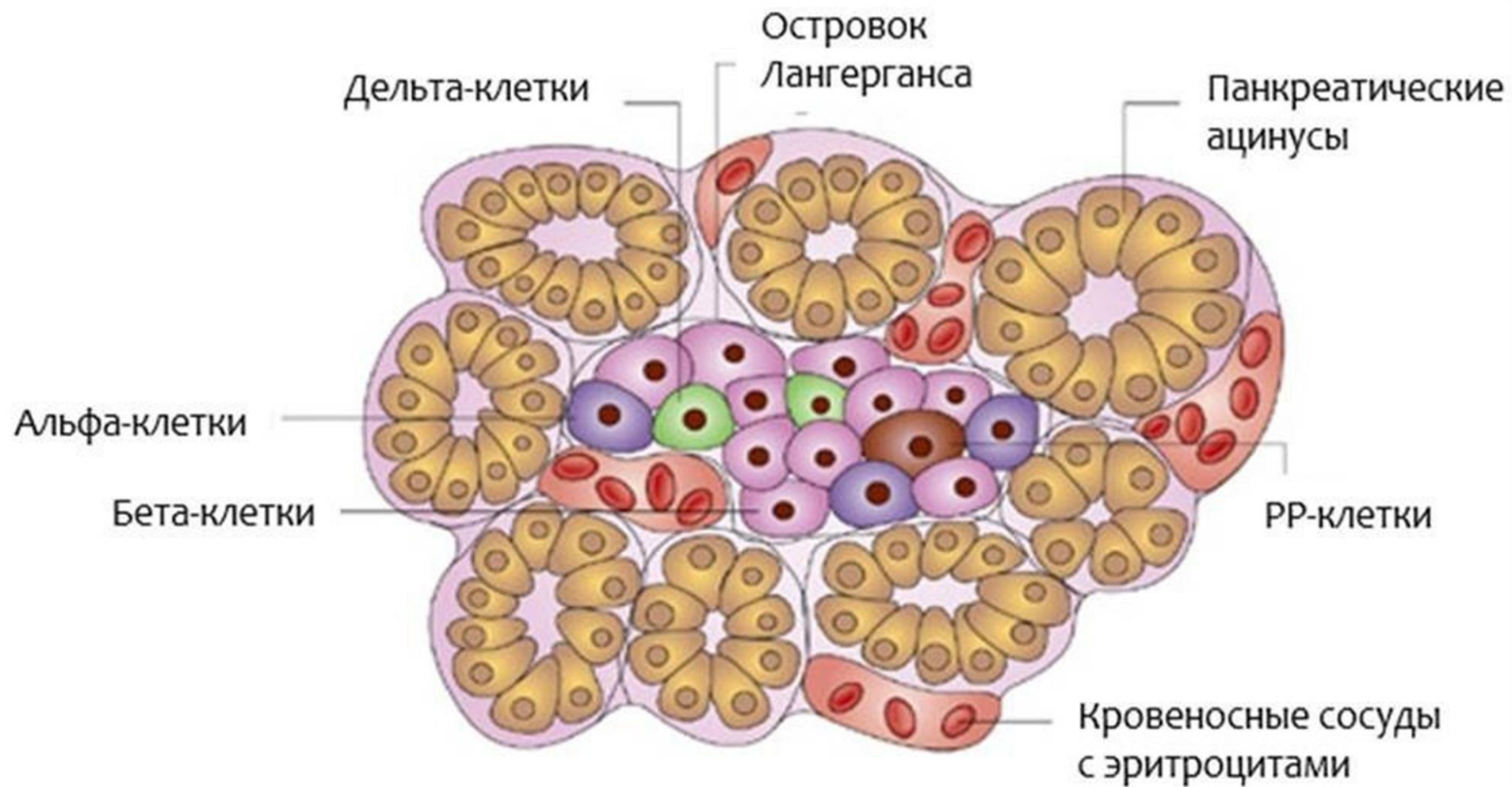
или

2. Концентрация глюкозы в плазме натощак $> 7,0$ ммоль/л,

или

3. При проведении перорального теста на толерантность к глюкозе концентрация глюкозы в плазме $> 11,1$ ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь.

Американская диабетическая ассоциация не рекомендует назначать тест всем лицам с подозрением на сахарный диабет. Его проводят только в сомнительных случаях, например при характерной клинической картине сахарного диабета и концентрации глюкозы в плазме натощак в пределах 6,1—6,69 ммоль/л.





Классический двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе

Методика

- а. Пробу можно проводить в амбулаторных условиях.
- б. Если у обследуемого повышена температура или выявлено инфекционное заболевание, пробу не проводят.
- в. В течение 3 сут перед пробой обследуемый должен получать по 150—200 г/сут углеводов; потребление воды не ограничивается.
- г. Пробу проводят утром натощак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы (но продолжительность голодания не должна превышать 16 ч).
- д. Во время пробы обследуемый должен сидеть или лежать. Разрешается пить воду, но запрещается пить кофе и курить.
- е. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер и дают обследуемому глюкозу внутрь в виде раствора. Доза для взрослых: 75 г глюкозы в 250—300 мл воды. Доза для детей: 1,75 г/кг, но не более 75 г.
- ж. Перед приемом глюкозы и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема берут кровь и измеряют концентрацию глюкозы в плазме. Рекомендуется заморозить часть плазмы из каждой пробы для определения концентрации инсулина или С-пептида.



Упрощенный двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе.

Методика

- а. Проводят в амбулаторных условиях.
- б. Если у обследуемого повышена температура или выявлено инфекционное заболевание, пробу не проводят.
- в. В течение 3 сут перед пробой обследуемый должен получать по 150—200 г/сут углеводов; потребление воды не ограничивается.
- г. Пробу проводят утром натощак. Последний прием пищи допускается не позже чем за 10 ч до начала пробы (но общая продолжительность голодания не должна превышать 16 ч).
- д. Обследуемому дают глюкозу внутрь в виде раствора. Доза для взрослых: 75 г глюкозы в 250—300 мл воды. Доза для детей: 1,75 г/кг, но не более 75 г.
- е. Перед приемом глюкозы и через 2 ч после приема берут кровь из вены и измеряют концентрацию глюкозы в плазме.



Диагностика диабета беременных.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует обследовать всех беременных между 24-й и 28-й неделями беременности. При подозрении на скрытый сахарный диабет, а также у женщин с высоким риском сахарного диабета обследование проводят сразу после установления беременности. Показанием для обследования служит также уровень глюкозы в плазме натощак $> 5,83$ ммоль/л (в капиллярной крови $> 5,0$ ммоль/л). Обследование проводят в два этапа. На первом этапе выявляют нарушение толерантности к глюкозе с помощью часового перорального теста на толерантность к глюкозе; на втором этапе подтверждают диагноз с помощью трехчасового теста.



Часовой пероральный тест на толерантность к глюкозе с 50 г глюкозы

Методика.

Пробу проводят в любое время (необязательно натощак). Беременной дают 50 г глюкозы внутрь в виде раствора. Через 1 ч берут кровь из вены и определяют концентрацию глюкозы в плазме.

2. Оценка результатов

а. Концентрация глюкозы $< 7,8$ ммоль/л: нарушения толерантности к глюкозе нет; при наличии факторов риска сахарного диабета повторить пробу через 4 нед; в отсутствие факторов риска дальнейшее обследование не нужно.

б. Концентрация глюкозы в пределах $7,8—10,54$ ммоль/л: показан трехчасовой тест. в. Концентрация глюкозы $> 10,55$ ммоль/л: предварительный диагноз — диабет беременных; показан трехчасовой тест.



Трехчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе со 100 г глюкозы

Методика

а. Пробу проводят утром натощак (последний прием пищи за 12 ч до обследования).

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Дают 100 г глюкозы внутрь в виде раствора. Перед приемом глюкозы и через 1, 2 и 3 ч после приема берут кровь из вены и определяют концентрацию глюкозы в плазме.

2. Оценка результатов. Если в любых двух пробах концентрация глюкозы превышает норму, диагноз диабета беременных не вызывает сомнений.



Диагностика инсулиномы

Проба с голоданием

Принцип. Голодание — физиологический способ подавления секреции инсулина. У здоровых людей при голодании снижаются уровни как глюкозы, так и инсулина. Чем дольше длится голодание, тем сильнее подавляется секреция инсулина. Поэтому отношение концентрации инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) уменьшается. У больных с инсулиномой секреция инсулина при голодании не подавляется или даже усиливается, поэтому отношение инсулин/глюкоза возрастает.



Методика

а. Больного обязательно госпитализируют. б. Голодание начинается с 20:00—24:00. Во время пробы можно пить воду, чай без сахара и напитки с заменителями сахара. Физическая активность не ограничивается. в. Через 8 ч голодания в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер и берут кровь для определения концентраций глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке. Далее кровь берут каждые 4—8 ч. При появлении симптомов гипогликемии берут внеочередную пробу крови. г. Исследование продолжается 12—72 ч. 3. Оценка результатов а. Норма 1) При длительном голодании концентрация глюкозы в плазме падает до 1,7 ммоль/л и ниже у женщин и до 2,7 ммоль/л и ниже у мужчин.



2) Здоровые люди способны переносить голодание в течение 24—72 ч без симптомов гипогликемии. 3) Снижение уровня глюкозы приводит к подавлению секреции инсулина, поэтому концентрация инсулина в сыворотке падает до 28 пмоль/л и ниже. 4) При длительном голодании у здоровых людей отношение концентрация инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) 37.



Инсулинома

- 1) Примерно у 70% больных симптомы гипогликемии появляются в 1-е сутки голодания, у 25% — на 2-е сутки, у 5% — на 3-и сутки.
- 2) Концентрация инсулина в сыворотке не соответствует низкому уровню глюкозы и обычно превышает 72 пмоль/л.
- 3) Диагноз инсулиномы не вызывает сомнений, если в любой пробе отношение концентрация инсулина в сыворотке (пмоль/л)/концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л) > 37 .



Меры предосторожности. Длительное голодание может вызвать тяжелую гипогликемию, особенно у больных с инсулиномой. Поэтому обследуемые нуждаются в непрерывном наблюдении. При появлении любых симптомов гипогликемии исследование немедленно прерывают в/в введением 50% раствора глюкозы



Проба с толбутамидом

1. Принцип. Толбутамид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах бета-клеток и тем самым стимулирует секрецию инсулина. На фоне гипогликемии секреторная реакция нормальных бета-клеток на толбутамид снижается, а реакция опухолевых бета-клеток остается неизменной.



Методика а. В течение 3 сут перед исследованием больной должен получать по 300 г/сут углеводов. б. Пробу проводят только в стационаре, утром натощак. в. Устанавливают венозный катетер; наготове надо иметь 50% раствор глюкозы. г. Берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке. Если концентрация глюкозы ниже 2,7 ммоль/л, исследование отменяют. д. Вводят толбутамид в/в в дозе 1 г. Через 30, 60, 90, 120 и 180 мин берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.



Оценка результатов а.

Норма: после введения толбутамида появляются симптомы гипогликемии. Через 60—120 мин уровень глюкозы в плазме нормализуется, а к 180-й минуте симптомы гипогликемии исчезают.



Инсулинома

уровень глюкозы в плазме остается сниженным, а уровень инсулина в сыворотке — повышенным после 120-й минуты. Симптомы гипогликемии могут сохраняться до 180-й минуты. Если концентрация глюкозы в плазме $< 3,06$ ммоль/л, а концентрация инсулина в сыворотке > 144 пмоль/л на любом из сроков после 90-й минуты (на 120-й, 150-й или 180-й минуте), диагноз инсулиномы не вызывает сомнений. Если концентрация глюкозы в плазме после 90-й минуты превышает $3,06$ ммоль/л, рассчитывают следующий эмпирический показатель: концентрация глюкозы в плазме на 150-й минуте (ммоль/л) \square 18 — (концентрация инсулина в сыворотке на 150-й минуте, пмоль/л) / $14,35$. Этот показатель в норме \square $42,5$, а у больных с инсулиномой $< 42,5$. в. Ложноположительный результат может быть получен у больных с циррозом печени и у лиц после длительного голодания. г. Очень высокие уровни инсулина на фоне нормальных уровней глюкозы наблюдаются у лиц с ожирением.



Противопоказания и меры предосторожности

а. Пробу с толбутамидом не проводят в следующих случаях:

- 1) Если концентрация глюкозы перед введением толбутамида $< 2,7$ ммоль/л.
- 2) Если длительность голодания перед введением толбутамида > 12 ч.
- 3) Если обследуемый только что перенес пробу с голоданием.
- 4) При аллергии к сульфаниламочевинам и другим препаратам, содержащим сульфонамидную группу.

б. Больным с надпочечниковой недостаточностью не позже чем за 60 мин до введения толбутамида вводят обычную дозу глюкокортикоидов.

в. Толбутамид может вызвать тяжелую гипогликемию у больных с циррозом печени и у лиц после длительного голодания. г. При тяжелой гипогликемии исследование немедленно прерывают в/в введением 50% раствора глюкозы.



Проба с глюкагоном

Принцип.

Глюкагон стимулирует выброс инсулина из бета-клеток и одновременно усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени.


2. Методика

а. Пробу проводят только в стационаре, утром натощак.

б. Устанавливают венозный катетер, берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.

в. Вводят глюкагон в/в струйно в дозе 1 мг.

г. Через 3, 6, 15, 20, 30 и 60 мин берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и инсулина в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма: через 3—15 мин после введения глюкагона концентрация инсулина в сыворотке возрастает до 500 пмоль/л. Это возрастание вызвано как непосредственным стимулирующим воздействием глюкагона на бета-клетки, так и усилением продукции глюкозы в печени. Через 30—60 мин после введения глюкагона концентрация глюкозы в плазме становится ниже исходной, а концентрация инсулина в плазме нормализуется. Симптомы гипогликемии отсутствуют.

б. Инсулинома 1) У некоторых больных через 30—60 мин после введения глюкагона концентрация глюкозы в плазме становится намного ниже исходной и появляются симптомы гипогликемии.

2) У 70—80% больных концентрация инсулина в сыворотке через 3—30 мин после введения глюкагона превышает 930 пмоль/л.

в. Чтобы определить максимальную концентрацию инсулина, иногда приходится брать кровь каждые 5 мин в интервале от 6-й до 30-й минуты исследования.



г. Ложноположительные результаты могут быть получены у больных, принимающих толбутамид или аминофиллин, а также у больных с ожирением.

д. Ложноотрицательные результаты могут быть получены у больных, принимающих гидрохлортиазид, диазоксид или фенитоин.

4. Меры предосторожности. У больных с инсулиномой может развиться тяжелая гипогликемия, поэтому надо иметь наготове 50% раствор глюкозы.



Супрессивная проба с инсулином

1. Принцип. Экзогенный инсулин подавляет секрецию эндогенного инсулина и Спептида нормальными бета-клетками, но не влияет на секреторную активность опухолевых бета-клеток. Проба позволяет отличить инсулиному от лекарственной гипогликемии, а также выявить инсулиному у больных сахарным диабетом.

2. Методика а. Пробу проводят только в стационаре.

б. Пробу можно проводить как натощак, так и после еды.

в. Устанавливают инфузионную систему, берут кровь для определения концентрации глюкозы в плазме и базальной концентрации С-пептида в сыворотке. Если концентрация глюкозы ниже 2,7 ммоль/л, исследование отменяют.

г. Проводят в/в инфузию инсулина короткого действия в дозе 0,1 ед/кг с постоянной скоростью в течение 60 мин.

д. Через 10, 20, 30, 40, 50, 60 и 90 мин после начала инфузии берут кровь и определяют концентрацию глюкозы в плазме и С-пептида в сыворотке.



Оценка результатов

а. Результаты считаются информативными, если хотя бы в одной пробе концентрация глюкозы в плазме $< 2,2$ ммоль/л.

б. В норме и при лекарственной гипогликемии концентрация С-пептида в сыворотке $< 0,4$ нмоль/л.

в. При инсулиноме концентрация С-пептида в сыворотке $> 0,4$ нмоль/л.

г. Иногда используют другой критерий оценки:

1) Концентрация С-пептида в сыворотке снизилась более чем на 50%: инсулиному можно исключить.

2) Концентрация С-пептида в сыворотке не изменилась или снизилась менее чем на 50%: инсулиному можно заподозрить.

4. Меры предосторожности.

Инсулин может вызвать гипогликемию, поэтому за больным непрерывно наблюдают. При симптомах тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают в/в введением 50% раствора глюкозы.



Кора надпочечников

Пробы с дексаметазоном.

Эти пробы применяют для выявления синдрома Кушинга и дифференциальной диагностики его форм. Принцип всех проб одинаков: синтетический глюкокортикоид дексаметазон по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию АКТГ в аденогипофизе. В результате подавляется продукция кортизола в надпочечниках, снижается уровень кортизола в плазме и уменьшается экскреция метаболитов кортизола.

А. Короткая проба с дексаметазоном. Эту пробу используют для подтверждения гиперкортизолемии при подозрении на синдром Кушинга.

. Методика

а. Желательно госпитализировать больного за сутки до начала пробы.

б. Между 23:00 и 24:00 больной принимает внутрь 1 мг дексаметазона. Чтобы помочь больному заснуть, можно назначить небарбитуратное снотворное или транквилизатор.

в. В 8:00 натощак берут кровь и определяют концентрацию кортизола в сыворотке.



Оценка результатов

- а. Норма: концентрация кортизола в сыворотке < 5 мкг%.
- б. Гиперкортизолемиа: концентрация кортизола в сыворотке > 10 мкг%. в. При концентрациях кортизола в интервале от 5 до 10 мкг% необходимо повторить пробу или провести другие исследования.
- г. Причины ложноположительных результатов: недавняя госпитализация, депрессия, бессоница или беспокойный сон, стресс, алкоголизм или прием больших количеств алкоголя, ожирение, тиреотоксикоз, акромегалия, беременность, прием пероральных контрацептивов, фенитоина, барбитуратов.
- д. Причины ложноотрицательных результатов: прием противосудорожных средств и других препаратов, ускоряющих метаболизм дексаметазона.




Длинная проба с дексаметазоном. Это основная проба в дифференциальной диагностике синдрома Кушинга.

Методика а. Обязательно регистрируют объем мочи за каждые сутки. Для контроля полноты сбора мочи определяют концентрацию креатинина в каждой порции.

б. Если длинной пробе с дексаметазоном предшествовала короткая проба, этап с приемом низкой дозы препарата (3-и и 4-е сутки) можно исключить и сразу перейти к приему высокой дозы.

в. Можно ограничиться определением концентрации кортизола в сыворотке только в 16:00.

г. При подозрении на аденому надпочечников рекомендуется на 2-е сутки исследования в 8:00 определить концентрацию дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке.



Оценка результатов

а. Низкая доза дексаметазона (2 мг/сут) 1) Норма: на 4-е сутки исследования в суточной моче содержание свободного кортизола < 20 мкг/сут, а содержание 17-ГКС < 4 мг/сут (или $< 2,5$ мг/г креатинина). Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 5 мкг%. 2) Синдром Кушинга: уровни свободного кортизола и 17-ГКС не снижаются.

б. Высокая доза дексаметазона (8 мг/сут) 1) Норма: на 6-е сутки исследования в суточной моче содержание свободного кортизола < 20 мкг/сут, а содержание 17-ГКС < 4 мг/сут. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 5 мкг%.

2) Надпочечниковый синдром Кушинга (аденома или рак надпочечников) и эктопический синдром Кушинга: уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче на 6-е сутки не снижаются. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 > 10 мкг%. Очень высокий уровень 17-ГКС в суточной моче характерен для рака надпочечников. Напротив, при эктопическом синдроме Кушинга, обусловленном АКТГ-секретирующим раком легкого, уровень 17-ГКС в моче снижается (поскольку дексаметазон подавляет секрецию АКТГ клетками этой опухоли).



Гипофизарный синдром Кушинга (АКТГ-секретирующая аденома гипофиза):

у 70—85% больных уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче снижаются на 6-е сутки более чем в 2 раза по сравнению с исходным. Концентрация кортизола в сыворотке в 16:00 < 10 мкг%. Если есть подозрение на гипофизарный синдром Кушинга, но уровни свободного кортизола и 17-ГКС в суточной моче не снижаются, рекомендуется провести повторное исследование с приемом высоких доз дексаметазона в течение 3 сут.



Ложноположительные результаты

(особенно на этапе с низкими дозами дексаметазона) могут быть получены у больных с депрессией, а также на фоне стресса, физической перегрузки и приема фенитоина или барбитуратов.

г. Концентрация дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке $< 0,4$ мкг/мл в 8:00 на 2-е сутки исследования указывает на аденому надпочечников. Однако концентрация этого метаболита может быть низкой и в норме (в препубертатном периоде, в постменопаузе), а также после хирургического вмешательства на надпочечниках и на фоне лечения глюкокортикоидами. Поэтому измерять концентрацию дегидроэпиандростерона сульфата имеет смысл только в том случае, когда концентрация кортизола в сыворотке не снижается после приема дексаметазона.

Пробы с АКТГ. Эти пробы применяют для выявления и дифференциальной диагностики надпочечниковой недостаточности. Используют синтетический аналог АКТГ тетракозактид — мощный и быстродействующий стимулятор синтеза кортикостероидов. Реакцию на АКТГ оценивают по уровню кортизола и альдостерона в сыворотке или по уровню 17-ГКС в моче.

Короткая проба с АКТГ 1. Методика

а. Пробу можно проводить в стационаре или амбулаторно; время суток и прием пищи не влияют на результаты.

б. В вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Берут кровь для определения базальных концентраций кортизола и альдостерона в сыворотке и АКТГ в плазме. Определение альдостерона и АКТГ помогает отличить первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной.

в. В/в или в/м вводят 0,25 мг тетракозактида. Для в/в введения тетракозактид растворяют в 2—5 мл 0,9% NaCl; продолжительность инфузии — 2 мин.

г. Через 30 и 60 мин после введения тетракозактида берут кровь для определения концентраций кортизола и альдостерона в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма: в любое время после введения тетракозактида концентрация кортизола в сыворотке на 10 мкг% превышает базальную концентрацию, а через 60 мин превышает 18 мкг%. Если базальная концентрация кортизола была больше 20 мкг%, результаты пробы недостоверны.

б. Первичная надпочечниковая недостаточность: реакция на тетракозактид отсутствует или снижена.

в. Вторичная надпочечниковая недостаточность: у большинства больных реакция на тетракозактид отсутствует или снижена, но иногда наблюдается нормальная реакция



Чтобы различить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность, нужно измерить базальный и стимулированный уровень альдостерона в сыворотке и базальный уровень АКТГ в плазме. При первичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона ниже нормы и не повышается после введения тетракозактида. При вторичной надпочечниковой недостаточности базальный уровень альдостерона снижен или в пределах нормы, но через 30 мин после введения тетракозактида повышается по крайней мере на 4 нг%. Базальный уровень АКТГ при первичной надпочечниковой недостаточности превышает 250 пг/мл, а при вторичной надпочечниковой недостаточности снижен или в пределах нормы (обычно < 50 пг/мл). Если нет возможности измерить уровень АКТГ, для дифференциального диагноза надпочечниковой недостаточности проводят длинную пробу с АКТГ (см. приложение А, п. XIII.Б)



Длинная проба с АКТГ 1.

Методика а.

Обследуемого госпитализируют за 16—24 ч до начала пробы. б. Схема исследования представлена в табл. А.5. Обязательно регистрируют объем каждой порции суточной мочи. Для контроля полноты сбора мочи определяют концентрацию креатинина в каждой порции. в. Сбор мочи начинают в 8:00 в 1-е сутки исследования. г. Доза тетракозактида: 0,25 мг. Инфузионный раствор: 0,25 мг тетракозактида в 500 мл 0,9% NaCl. Инфузию начинают в 8:00; продолжительность инфузии — 8 ч.



Оценка результатов

а. Норма: на 2-е — 3-и сутки уровни 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке возрастают в 2—3 раза по сравнению с исходными показателями. б. Первичная надпочечниковая недостаточность: уровни 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке не возрастают даже на 4-е сутки.

в. Вторичная надпочечниковая недостаточность: постепенное ступенчатое повышение уровней 17-ГКС в суточной моче и кортизола в сыворотке. На 4-е сутки уровни 17-ГКС и кортизола достигают нормальных значений.



Меры предосторожности

Длительная инфузия АКТГ истощает секреторный резерв кортизола и может вызвать гипoadреналовый криз у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью. Поэтому при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность с 1-х по 4-е сутки исследования назначают дексаметазон в дозе 1,5 мг/сут. Это не влияет на результаты пробы.



Пробы с метирапоном

Метирапон — ингибитор 11бета-гидроксилазы — блокирует превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. После приема метирапона концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке повышается, а концентрация кортизола снижается. Дефицит кортизола стимулирует секрецию АКТГ. Выброс АКТГ приводит к дальнейшему повышению концентрации 11-дезоксикортизола. Такая реакция на метирапон развивается только в том случае, когда все звенья гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы функционируют нормально. Таким образом, пробы с метирапоном позволяют оценить функциональную целостность этой системы. Пробы с метирапоном применяют для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности, в дифференциальной диагностике первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, а также для установления причины синдрома Кушинга. Поскольку метирапон истощает секреторный резерв надпочечников и может вызвать гипoadреналовый криз у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью, пробы проводят только в стационаре.



Короткая проба с метирапоном 1.
Методика а. Обследуемого госпитализируют.
б. В 24:00 дают метирапон внутрь: 2 г при весе < 70 кг; 2,5 г при весе 70—90 кг; 3 г при весе > 90 кг. Чтобы предупредить тошноту и рвоту, метирапон принимают с едой или запивают молоком.
в. В 8:00 берут кровь для определения концентраций кортизола и 11-дезоксикортизола в сыворотке.



Оценка результатов

а. Норма: концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке $> 7,5$ мкг%.

б. Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность: концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке < 5 мкг%.

в. Обязательное условие правильности пробы — блокада превращения 11-дезоксикортизола в кортизол. Об этом свидетельствует концентрация кортизола в сыворотке < 5 мкг%.

г. Концентрация 11-дезоксикортизола $> 7,5$ мкг% при концентрации кортизола > 5 мкг% говорит о недостаточности дозы, нарушении всасывания или ускорении метаболизма метирапона. Метаболизм метирапона ускоряется при приеме фенитоина, поэтому при обследовании больных, получающих этот препарат, нужно увеличить дозу метирапона.

д. Проба с однократным приемом метирапона не позволяет различить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность. Однако если у обследуемого имеется реакция на АКТГ (см. приложение А, п. XIII), но отсутствует реакция на метирапон, велика вероятность вторичной надпочечниковой недостаточности.




Дифференциальный диагноз синдрома Кушинга

1) Автономная гиперсекреция глюкокортикоидов угнетает кортикотропные клетки аденогипофиза. Поэтому у больных с надпочечниковым синдромом Кушинга (аденомой или раком надпочечников) снижение уровня кортизола после приема метирапона не приводит к выбросу АКТГ и концентрация 11- дезоксикортизола не достигает 10 мкг%. 2) При гипофизарном синдроме Кушинга регуляция секреции АКТГ не нарушена, поэтому после приема метирапона концентрация 11- дезоксикортизола обычно превышает 10 мкг%.



Меры предосторожности

а. Метирапон раздражает слизистую желудка и вызывает тошноту и рвоту. Чтобы предупредить эти побочные эффекты, метирапон принимают с едой или запивают молоком. б. Опасное осложнение пробы с метирапоном у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью — гипoadреналовый криз. Во время исследования за больным нужно непрерывно наблюдать. При гипoadреналовом кризе вводят 100 мг гидрокортизона в/в струйно и начинают инфузионную терапию (см. гл. 12, п. XI.Б). в. Чтобы снизить риск гипoadреналового криза, перед пробой с метирапоном рекомендуется провести пробу с АКТГ (см. приложение А, п. XIII). Если выявлена первичная надпочечниковая недостаточность (реакция на АКТГ отсутствует), проба с метирапоном не нужна.



Длинная проба с метирапоном

Применяют 2 варианта этой пробы: с определением гормонов в сыворотке и с определением гормонов в суточной моче. В любом случае обследуемого госпитализируют.

Методика пробы с определением гормонов в сыворотке
а. Продолжительность пробы — 24 ч.


б. Каждые 4 ч обследуемый принимает 750 мг метирапона внутрь. Первый прием — в 8:00, последний прием — в 4:00 следующих суток.

в. Через 4 ч после последнего приема метирапона (в 8:00) берут кровь и определяют концентрации 11-дезоксикортизола и кортизола в сыворотке.



Методика пробы с определением гормонов в суточной моче

- а. Продолжительность пробы — 96 ч.
 - б. С 8:00 1-х суток начинают сбор первой суточной порции мочи.
 - в. С 8:00 2-х суток начинают сбор второй суточной порции мочи.
 - г. С 8:00 3-х суток начинают сбор третьей суточной порции мочи. Каждые 4 ч обследуемый принимает 750 мг метирапона внутрь. Первый прием — в 8:00 3-х суток, последний прием — в 4:00 4-х суток.
 - д. С 8:00 4-х суток начинают сбор четвертой суточной порции мочи.
 - е. Измеряют содержание 17-ГКС в порциях суточной мочи.
- Базальный уровень 17- ГКС рассчитывают как среднее между уровнями в первой и второй порциях. Иногда базальный уровень 17-ГКС определяют только в одной суточной порции мочи (в этом случае исследование укорачивается на сутки).



Оценка результатов

Норма 1) Гормоны в сыворотке: концентрация 11-дезоксикортизола \square 10 мкг% при концентрации кортизола < 5 мкг%. Если концентрация 11-дезоксикортизола < 10 мкг%, а концентрация кортизола > 5 мкг% (недостаточное ингибирование 11бета-гидроксилазы), пробу нужно повторить.

2) Гормоны в суточной моче: содержание 17-ГКС в третьей или четвертой порции суточной мочи в 2—4 раза превышает базальный уровень. Обычно содержание 17-ГКС увеличивается как минимум на 6 мг/сут.



Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность: концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке не повышается, экскреция 17-ГКС не усиливается либо усиливается незначительно.

в. У больных, принимающих фенитоин, концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке не повышается либо повышается незначительно. В таких случаях показана проба с двенадцатикратным приемом метирапона (750 мг каждые 2 ч). Реакция на метирапон также нарушена у больных, длительно получающих глюкокортикоиды.

г. При беременности, лечении эстрогенами, гипотиреозе, почечной недостаточности, циррозе печени и недостаточном питании содержание 17-ГКС в суточной моче после приема метирапона не повышается либо повышается незначительно, но концентрация 11-дезоксикортизола в сыворотке увеличивается. Поэтому в таких случаях предпочтительна проба с определением концентраций гормонов в сыворотке.



ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998.
2. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 21(Suppl 1):S5, 1998.
3. World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, WHO, Tech. Rep. Ser., No. 727, 1985.
4. Catalona WJ, Aviola LV. Diagnosis, staging, and surgical treatment of prostatic carcinoma. *Arch Intern Med* 147:361, 1987.
5. Chadwick DJ, et al. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. *Lancet* 338:613, 1991.
6. Cooner WH, et al. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol* 139:758, 1988.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!

