

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.432,45,056.52-053

РУЗИЕВ ЭЛЁРЖОН ОРИФОВИЧ

**«ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-КОРА
НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЮНОШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ»**

Диссертации на соискание академической степени магистра

По специальности 5А 510102- Эндокринологии

Научный руководитель:

д.м.н профессор Хамраев Х.Т.

Самарканд - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы.....	10
Глава 2. Материалы и методы исследования	42
Глава 3. Результаты собственных исследований	51
Глава 4. Обсуждение результатов	78
Выводы	89
Практические рекомендации	90
Список литературы	91
1 Приложение.....	1 10

ВВЕДЕНИЕ

Причиной ожирения и артериальной гипертензии у детей и подростков могут быть различные заболевания гипоталамо-надпочечниковой системы. Важным фактором развития ожирения в пубертатном периоде является гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при этом отмечается нарушение липидного и углеводного обменов, а также формирование артериальной гипертензии, при этом андроидный тип распределения жировой ткани имеет общие черты с ожирением при синдроме Иценко-Кушинга. Хорошо известна связь гиперфункции коры надпочечников с артериальной гипертензией. У 71% юношей с ожирением и розовыми стриями обнаруживается повышение артериального давления, что связывают с увеличением продукции адренокортикотропного гормона (АКТЕ) и кортизола [7, 45,95]. Длительное стимулирующее влияние адренокортикотропного гормона приводит к развитию гиперплазии коркового слоя' надпочечников и формированию аденом, что признаётся стадиями единого патологического процесса [2].

Синдром Иценко-Кушинга (СИК) у детей и подростков чаще является следствием гиперсекреции АКТЕ аденомой гипофиза. В течение длительного времени клинические проявления данного заболевания могут не обнаруживаться [137]. Описаны случаи диагностики СИК гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма в результате дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол [64, 187]. Состояние, при котором выявляется повышение базального уровня кортизола крови с нарушением ритма его секреции, без клинических признаков гиперкортизолизма, было определено как субклинический или преклинический Кушинг-синдром. Данные о субклиническом синдроме Иценко-Кушинга достаточно разноречивы. Так, неизвестна вероятность прогрессирования его в клинически выраженную форму заболевания, а точных диагностических критериев этого синдрома в литературе не

существует. Кроме того, остается невыясненным предельное значение уровня кортизола крови, при превышении которого развивается патология [138, 184]. Диагностика заболеваний коры надпочечников с субклиническим течением представляет особую сложность и требует изучения не только секреции кортизола, но и секреции промежуточных продуктов адреналового стероидогенеза [13, 14, 140, 177, 183, 192]. Основными показателями для лабораторной диагностики ожирения, связанного с гиперкортицизмом, являются определение экскреции свободного кортизола с мочой (UFF), уровней кортизола и кортикотропина в плазме крови [66, 131]. Некоторые исследователи считают, что определение экскреции свободного кортизола с мочой имеет низкое диагностическое значение ввиду ограниченной чувствительности при выявлении легкого гиперкортицизма, и его повышение обнаруживается только при прогрессировании субклинической формы заболевания и переходе в явный синдром Иценко-Кушинга [84]. Другие авторы отмечают повышение экскреции UFF_{np} всех формах эндогенного функционального и органического гиперкортицизма [66]. Нет единой точки зрения в отношении лабораторных критериев стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН), особенно с дефектом Р-гидроксилазы, диагностика которых у юношей вызывает особые трудности.

Все эти данные свидетельствуют о недостаточном использовании перечисленных методов исследования при дифференциальной диагностике различных причин эндогенного гиперкортицизма и их низкой информативности. В связи с этим особое значение приобретают хроматографические методы анализа, которые наряду с качественным и количественным анализом индивидуальных компонентов позволяют получать характерные стероидные профили крови и мочи, являющиеся ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [13, 14, 64].

Указанные предпосылки послужили основанием для проведения

данно!о исследования.

Цель исследования. Изучить функциональное состояние гипоталамо-надпочечниковой системы у юношей Самаркандской области с ожирением для оптимизации клиниколабораторной диагностики заболеваний надпочечников.

Задачи исследования.

1. Изучить функциональное состояние коры надпочечников у юношей Самаркандской области с избыточной массой тела и с ожирением на основании определения кортикостероидов в крови и моче методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.
2. Установить информативные биохимические критерии заболеваний коры надпочечников у юношей Самаркандской области с избыточной массой тела и с ожирением.
3. Определить особенности надпочечникового стероидогенеза и метаболизма кортизола у юношей Самаркандской области с артериальной гипертензией и с различным индексом массы тела.
4. Выявить влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на надпочечниковый стероидогенез и метаболизм кортизола у юношей Самаркандской области с ожирением.

Научная новизна работы

Получены новые данные об особенностях нарушения биосинтеза кортикостероидов на ранних стадиях заболеваний коры надпочечников у юношей с различным индексом массы тела с использованием качественного и количественного определения кортикостероидов в крови и моче методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Показана информативность определения экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой, уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола при проведении пробы с дексаметазоном, индексов

кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/свободный кортизон в моче для дифференциальной диагностики органического и функционального] и и ер кор гиц из ма.

Определена взаимосвязь гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и гиперлептинемии со снижением уровней в крови тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны у юношей с ожирением. Установлено увеличение экскреции свободного кортизона с мочой и выявлена взаимосвязь гиперинсулинемии и инсулинорезистентности с индексом свободный кортизол/свободный кортизон мочи у юношей с ожирением.

Впервые разработаны алгоритмы лабораторной диагностики субклинической формы синдрома Иценко-Кушинга, функционального гиперкортицизма и стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников у юношей в зависимости от индекса массы тела.

Практическая значимость работы

Исследование качественных и количественных нарушений надпочечникового стероидогенеза методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии в динамике при проведении проб с дексаметазоном и с синтетическими аналогами кортикотропина позволяют на ранних стадиях диагностировать заболевания коры надпочечников у юношей с различным индексом массы тела. Для диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11- α -гидроксилазы наиболее информативно проведение функциональной пробы с синтетическим аналогом кортикотропина с последующим определением в крови 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона и андростендиона, с расчетом индексов кортизол/11-дезоксикортизол и кортизол/кортизон.

Определение в крови уровней кортизола, кортикотропина, кортикостерона, 11-дезоксикортизола в комплексе с исследованием экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона до и после проведения пробы с 2 мг дексаметазона необходимо для подтверждения

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При диагностике заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы у юношей Самаркандской области с различным индексом массы тела необходимо исследовать качественный и количественный состав кортикостероидов в крови и моче с проведением функциональных проб с дексаметазоном и с синтетическими аналогами кортикотропина методом обращенно- фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с целью выявления изменений в стероидогенезе надпочечников на ранних, субклинических стадиях.

2. Снижение уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола, экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой при проведении пробы с дексаметазоном менее чем на 50% свидетельствует о наличии субклинического синдрома Иценко-Кушинга.

3. У юношей Самаркандской области с индексом массы тела более 27,5 кг/м² обнаружены изменения в стероидогенезе надпочечников, проявляющиеся нарушением циркадного ритма секреции кортизола, повышением надпочечниковых андрогенов и снижением уровня тестостерона.

4. Увеличение 11-дезоксикортизола более чем на 50%, андростендиона более чем на 30% в сочетании с недостаточным подъемом индексов кортизол/11-дезоксикортизол и кортизол/кортизон при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина свидетельствует о наличии стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефекта 11 (3-гидроксилазы).

Реализация работы и ее апробация.

Основные положения диссертационной работы доложены на заседании кафедры эндокринологии Самаркандского Государственного медицинского института (СамГосМИ), на IV Международной конференции «Врачи мира-

пациентам» (СПб, 2007), на XII Международной научной конференции «Здоровье семьи XXI век» (Израиль, 2008), на I Международной научно-практической конференции «Балтийский форум современной эндокринологии» (СПб, 2008). Результаты работы внедрены в клиническую практику Самаркандского областного эндокринологического диспансера. Материалы исследования внедрены в учебный процесс на кафедре эндокринологии СамГосМИ Публикации.

1. Кубачева К.К. Лабораторная диагностика стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников у юношей с артериальной гипертензией / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, П.А. Сильницкий // Материалы конференции «Врачи мира-пациентам»: Тез. докл.-СПб. —2007.-С.89.
2. Кубачева К.К. Особенности функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы у юношей с субклинической формой синдрома Иценко-Куишпга // Материалы конференции «Балтийский форум современной эндокринологии» // Балтийский журнал современной эндокринологии.-СПб:- 2008.-№1 L-С.81.
3. Кубачева К.К. Особенности лабораторной диагностики заболеваний системы гипофиз-кора надпочечников у юношей с ожирением / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина // Материалы XII Международной научной конференции и III Международной научной онкологической конференции «Здоровье семьи XXI век».-Израиль.-2008,-С.67.
- III Кубачева К.К. Инсулинорезистентность и особенности стероидогенеза у юношей с ожирением / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, И.О. Крихели // Материалы XII Международной научной конференции и Международной научной онкологической конференции «Здоровье семьи XXI век».-Израиль.-2008.-С.383.
4. Кубачева К.К. Лабораторная диагностика субклинических форм заболеваний коры надпочечников у юношей с ожирением / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, П.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий, Е.А. Бессонова // Материалы XII Международной научной конференции и III Международной

научной онкологической конференции «Здоровье семьи XXI век».-Израиль.-2008.-С.384-387.

5. Великанова Л.И. Инсулинорезистентность и особенности метаболизма кортизола у юношей с ожирением / Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, К.К. Кубачева, Е.Л. Стрельникова // Материалы конференции «Балтийский форум современной эндокринологии» // Балтийский журнал современной эндокринологии.-СПб.- 2008.-№1 .-С.46.

6. Кубачева К.К. Стертые формы врожденной гиперплазии коры надпочечников у юношей с ожирением / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, Е.Г. Стрельникова, И.П. Серебрякова // Материалы конференции «Балтийский форум современной эндокринологии» // Балтийский журнал современной эндокринологии.-СПб.- 2008.-№1.-С. 101-102.

7. Кубачева К.К. Влияние метаболических нарушений на уровни тестостерона и эстрадиола у юношей с различной степенью ожирения / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, П.А. Сильницкий, И.О. Крихели // Материалы конференции «Балтийский форум современной эндокринологии» // Балтийский журнал современной эндокринологии.-СПб.- 2008.-№1.-С.57.

8. Великанова Л.И. Особенности стероидогенеза и метаболизма кортизола у юношей с ожирением / Л.И.Великанова, К.К. Кубачева, Н.В. Ворохобина, П.А, Сильницкий // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2009.-Т. 20,- №2.-С. 17-21.

9. Кубачева К.К. Особенности функционального состояния надпочечников у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией / К.К. Кубачева, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, П.А. Сильницкий // Артериальная гипертензия.-2009.-Т. 15.-№3.-С.320-324.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 128 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 57 отечественных и 138 зарубежных источников и приложения. Работа

иллюстрирована 23 таблицами и 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ожирение является одной из наиболее важных проблем для сотен миллионов людей и здравоохранения в целом в связи с высокой распространенностью в мире и ранней инвалидизацией этой категории пациентов [8]. За последние годы отмечается рост числа подростков с избыточной массой тела и ожирением, наличие и степень которого оценивается по показателю индекса массы тела (ИМТ) [8,125,126]. Доказано, что у детей, имевших избыточную массу тела в пубертатном периоде, значительно повышается риск возникновения ожирения в дальнейшем, что может способствовать появлению ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение у подростков может быть связано как с внешними факторами (переедание, гиподинамия, стресс), так и с различными заболеваниями эндокринной системы (синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипогонадизм) и генетическими синдромами (синдром Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Лоренса-Муна, синдром Дауна и т.д.). В настоящее время дифференциальная диагностика первичного и вторичного ожирения не представляет особых трудностей.

Особый интерес вызывает прибавка массы тела у пациентов с дисфункцией гипофизарно-надпочечниковой системы, проявляющейся нарушением ритма секреции кортизола, гиперкортицизмом. Частой причиной гиперкортицизма являются расстройства регуляторных механизмов, контролирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (АКТГ-зависимый или гипофизарный синдром Кушинга). В ряде случаев можно провести четкую связь возникновения заболевания с перенесенной черепно-мозговой травмой, психо-эмоциональным стрессом, различными

поражениями центральной нервной системы, которые способны вызвать повреждения структур гипоталамуса, локализующихся в наравентрикулярных и сунраоптических ядрах с последующей гиперпродукцией кортикотропин-рилизинг гормона [69, 70, 129, 104].

Таблица №4
Последний стимулирует продукцию АКТГ гипофиза, что приводит к гиперплазии АКТГ-продуцирующих клеток и формированию микроаденомы гипофиза. Это так называемая гипоталамическая теория патогенеза болезни Иценксг-Кушинга.

Основой гипофизарной теории патогенеза синдрома Иценко—Кушинга является аденома гипофиза, которая представляет собой моноклональную опухоль, возникающую вследствие локальной мутации, которая ведет к гиперплазии кортикотрофов с последующим образованием аденомы. Под влиянием АКТГ, в свою очередь, резко возрастает активность коркового слоя надпочечников и развиваются гиперпластические изменения [2, 12, 28, 49, 165]. Еще в 1955 году академик В.Г. Баранов высказал положение о том, что гиперплазия коркового слоя, аденома и рак являются проявлением единого патологического процесса, обусловленного первичным развитием их в результате длительного стимулирующего влияния АКТГ [27]. Возникновение аденоматозных узлов, опухолей в корковом веществе надпочечников некоторые авторы рассматривают как эктазию коры, возникающую при ее перестройке [2]. Другие авторы считают, что источником аденоматозного гиперпластического процесса являются клетки клубочковой зоны или сетчатой зоны коры надпочечников. В результате повышается продукция стероидных гормонов (кортикостерона, андрогенов, альдостерона) с преимущественной гиперсекрецией кортизола. У здоровых людей в таких случаях включается механизм обратной связи, заключающийся в торможении секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и АКТГ при избыточном содержании кортизола. У больных синдромом Иценко—Кушинга вследствие повреждения центральных механизмов регуляции этого не происходит, синтез стероидных гормонов у

ых остается повышенным. Нарушается суточный ритм секреции гормонов ЮТ—АКТГ²-кортизол, что приводит к длительной гиперкортизолемии и развитию клинических проявлений гиперкортицизма. Сущность пролиферации клеток коркового слоя состоит в последовательном образовании из них вначале аденоматозных узелков, а затем обособленных аденом, отграниченных капсулой, которые впоследствии могут приобрести автономность и в зависимости от иммунобиологического состояния организма стать гормонально-активными, а иногда даже озлокачиваться [27].

Надпочечниковый синдром Иценко-Кушинга Ихмеет место, по крайней мере, в 15% случаев тотального гиперкортицизма. Опухоли, продуцирующие стероидные гормоны, называются кортикостеромами. При синдроме Иценко—Кушинга они чапде выделяют в кровь весь или почти весь спектр стероидных гормонов с преимущественной секрецией кортизола, т. е. являются смешанными опухолями. Отличительной особенностью опухолей при синдроме Кушинга является подавление центральных механизмов гипоталамо-гипофизарью- надпочечниковой оси по принципу обратной связи вследствие массивного высвобождения глюкокортикоидов тканью опухоли.

В настоящее время внимание исследователей привлекает аденоматозная гиперплазия коркового слоя* коры надпочечников, часто ее можно отнести к проявлениям компенсаторного процесса и выявить при различных заболеваниях [158]. Гиперплазия может быть обнаружена у 30% людей, страдающих гипертонической болезнью, при нарушении холестеринаового обмена, у пациентов с гипертиреозом и диабетом [12, 115].

Одной из причин узловой гиперплазии коры надпочечников может быть врожденная гиперплазия коры надпочечников-группа аутосомно- рецессивно наследуемых нарушений синтеза кортикостероидов [21, 25, 3 1]. Более чем в 90% всех случаев ВГКН обусловлена дефицитом 21- гидроксилазы (P450c21), в результате чего нарушается синтез кортизола и происходит длительная стимуляция клеток коры надпочечников кортикотропином, приводящая к ее гиперплазии. Причиной является

.нарушение активного гена СУР21-В в результате мутации. При

неклассической форме дефицита P450c21, у девушек и женщин репродуктивного возраста могут быть нарушения менструальной и репродуктивной функций, гирсутизм и другие проявления синдрома гиперандрогении, а у юношей и мужчин клинических проявлений может не быть, что создает трудности для своевременной диагностики [25]. Имеются работы, в которых показано, что в некоторых случаях при инциденталоммах надпочечников имеется частичная 21-гидроксилазная недостаточность. По данным разных исследователей этот дефект может вызвать развитие «немых» опухолей надпочечников. Предполагается, что опухоль формируется в результате хронической гиперсекреции кортикотропина вследствие нарушения синтеза глюкокортикоидов [2]. В некоторых случаях при анализе ДНК у пациентов с доброкачественными нефункционирующими аденомами коры надпочечников выявляли утрату гетерозиготности гена рецептора АКТГ [159]. Высокая экспрессия гена 11 (3-гидроксистероиддегидрогеназы (11|3-ГСД), гена P450c17, P450c21, РНК рецепторов глюкокортикоидов в ткани коры надпочечников отражает их возможную роль в регуляции стероидогенеза у больных с аденомами надпочечников [160, 169]. Появились работы, в которых сообщается, что стероид 21 -гидроксилазы является основным антигеном, распознаваемым корой надпочечников, что играет роль при аутоиммунных нарушениях в коре надпочечников. Считается, что в этиопатогенезе опухолевых процессов коры надпочечников одним из факторов риска является плохо компенсированная в течение длительного времени или не диагностированная врожденная дисфункция коры надпочечников.

Отдельное место среди различных вариантов гиперкортицизма занимает синдром эктопической продукции АКТГ. Чаще всего этот синдром развивается при раке легких, бронхов, злокачественных тимомах, опухолях островков Лангерганса, раке печени, которые могут секретировать АКТГ-подобную субстанцию [58, 80, 107, 111, 132, 167, 168]. В редких случаях выявлена продукция кортикотропин-релизинг гормона феохромоцитомой [75, 101]. В литературе описаны случаи успешного применения

интраоперационной сцинтиграфии [1111п]-пептидотриотидом с портативным гамма-детекторным датчиком в обнаружении эктопических очагов продукции

АКТЕ, в частности при раке бронхов [107].

Биосинтез стероидных гормонов и функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников в норме

Надпочечники - парный орган, состоящий из коркового и мозгового вещества. В коре надпочечников выделяют 3 популяции клеток, синтезирующих из холестерина 3 группы кортикостероидных гормонов в соответствии с преобладающим действием на метаболизм: минералокортикоиды (альдостерон, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон, 18-окси-11-дезоксикортикостерон, 18-окси-кортикостерон), глюкокортикоиды (кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон, 11-дезоксикортизол) и андрогены (дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, А4-андростендион). Из коры надпочечников выделено около 50 различных стероидов, большинство из которых являются промежуточными продуктами синтеза активных гормонов.

Регуляция надпочечникового стероидогенеза в разных зонах коры осуществляется по-разному. Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, автономно от эффектов АКТЕ аденогипофиза. Для пучковой и сетчатой зон, которые являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является АКТЕ, выделение которого, в свою очередь, регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по принципу отрицательной обратной связи [25, 53]. АКТЕ стимулирует не только выработку и секрецию стероидных гормонов, но также синтез ДНК, РНК и белка в коре надпочечников. При

избытке АКТУ развивается гипертрофия надпочечников, при дефиците их атрофия. Кортикотропин связывается с поверхностными рецепторами клеток коры надпочечников и активирует аденилатциклазу, что влечет за собой повышение содержания в клетке циклического аденозинмонофосфата (ЦАМФ), активацию фосфопротеинкиназ, катализирующих превращение холестерина в прегненолон и запуск каскада синтеза стероидных гормонов. Одновременно активируются энзимы, при продолжительном действии кортикотропина увеличивается активность ферментов стероидогенеза [32]. Важнейшей особенностью биосинтеза стероидных гормонов является последовательное гидроксирование. Гидроксирование стероидного ядра по атомам углерода приводит к образованию разных продуктов- предшественников кортизола и альдостерона [9, 15, 16, 17]. Стадии биосинтеза этих гормонов определяются комплексом ферментов, присутствующих в отдельных стероидогенных клетках-мишенях. Все эти реакции имеют общий механизм: для них требуется НАДФ-Н, молекулярный кислород и система донора кислорода, включающая цитохром Р-450. Хотя цитохром Р-450 во всех реакциях гидроксирования выполняет одну и ту же функцию, его белковая часть специфична для каждого субстрата. Степень активности микросомальной гидроксидирующей системы предопределена генетически и подвержена воздействию как эндогенных, в том числе гормональных, так и экзогенных факторов [47].

Описано, по крайней мере, четыре механизма регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: циркадный ритм, стресс, подавление кортизолом по принципу обратной связи, стимуляция цитокинами. Циркадная ритмичность деятельности гипофизарноадреналовой системы может проявляться на уровне надпочечников, гипофиза, гипоталамуса, является достаточно устойчивой и остается неизменной в течение всей жизни человека [25]. В обычных условиях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует в суточном режиме. Возрастание частоты импульсов секреции АКТГ наблюдается в утренние

часы, низкие цифры регистрируются ближе к полуночи, суточный ритм секреции АКТГ и кортизола может быть нарушен под влиянием стресса физического или психологического-стимулы из высших центров головного мозга и симпатической нервной системы увеличивают секрецию кортикотропного гормона. Как и в большинстве физиологических систем обратной связи, конечный продукт, в данном случае кортизол, является мощным фактором, подавляющим работу системы. Кортизол в крови в адекватных количествах снижает или полностью устраняет суточную и стрессовую стимуляцию АКТГ [24, 25].

Воспалительные цитокины, фактор некроза опухолей и интерлейкины усиливают секрецию КРГ с последующим возрастанием секреции АКТГ и концентрации кортизола. Кортизол подавляет воспалительную реакцию и реакцию высвобождения цитокинов. Эти недавно полученные сведения позволяют предположить существование дополнительной петли обратной связи, участвующей в регуляции секреции кортизола [33].

Биосинтез кортикостероидов осуществляется 2 путями: один приводит к образованию 17-оксикортикостероидов (главный конечный продукт-кортизол), другой-к образованию, 17-дезоксикортикостероидов (главные конечные продукты-кортикостерон; и альдостерон). Установлено, что надпочечники секретируют в кровь и кортизон (вещество Е). Его продукция находится в постоянном соотношении с секрецией кортизола. Кортикостерон (вещество В) продуцируется в количестве 1/5-1/10 от секреции кортизола. Надпочечники выделяют в кровь небольшое количество предшественника кортизола-11 -дезоксикортизол (соединение S).

Секреция альдостерона, как и кортизола, носит эпизодический характер. 11-дезоксикортикостерон (ДОК, коргексон), являющийся важным промежуточным продуктом в биосинтезе кортикостерона и альдостерона, оказывает выраженное влияние на обмен электролитов. Он может синтезироваться во всех 3 зонах, но наибольшее его количество вырабатывается в пучковой зоне [1, 32, 34, 46, 52, 55].

Среди продуктов секреции пучковой и сетчатой зон имеются стероиды, обладающие андрогенной активностью: дегидроэпиандростерон (ДГЭА),

дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), Д4-андростендион и тестостерон (Т). Все они образуются из 17-гидроксипрегненолона. В количественном отношении главными андрогенами надпочечников являются ДГЭА и ДГЭА-С, которые в железе могут превращаться друг в друга. Андрогенная активность надпочечниковых стероидов в основном обусловлена их способностью преобразовываться в тестостерон, который сами надпочечники вырабатывают в малом количестве. В коре надпочечников доминирует 5 α -путь синтеза андрогенов (прегненолон-17-гидроксипрегненолон-дегидроэпиандростерон) [3, 42]. Специфика

направленности стероидогенеза в надпочечниках определяется различной экспрессией в них генов гидроксилаз. Каждая гидроксилаза является продуктом отдельного гена, и каким стероидом окажется конечный продукт, зависит от набора ферментов в данной гормон продуцирующей клетке [25, 30].

Действие кортикостероидов опосредовано рецепторными белками, образующими надсемейство рецепторов стероидных гормонов. Среди рецепторов к стероидным гормонам наиболее изучены структура и ген рецептора глюкокортикоидов, которые имеются практически во всех клетках [25]. Циторекцепторы связывают биологически активные гормоны, но не взаимодействуют с неактивными метаболитами. Интенсивность связывания ими стероидных гормонов пропорциональна биологической активности последних [32]. В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении рецепции стероидных гормонов (в том числе и глюкокортикоидов) и их генов. Помимо классических цитоплазматических рецепторов 1 типа обнаружены ядерные и цитоплазматические места связывания стероидных гормонов II типа, которые обладают во много раз меньшим сродством с тропным гормоном. В литературе сообщается о случаях первичной резистентности к кортизолу, опосредованной нарушением рецепции

глюкокортикоидов, по-видимому, генетически обусловленной. Изменения функциональной активности надпочечников у больных с нечувствительностью к кортизолу аналогичны таковым при гиперкортицизме, при этом у пораженных лиц отсутствовали клинические признаки избытка глюкокортикоидов, ^{Таблица №4} однако параметры функциональной активности центрального звена регуляции надпочечников были интактны [3, 32]. Обнаружение глюкокортикоидных рецепторов II типа в злокачественных и доброкачественных опухолях свидетельствует о том, что эти новообразования являются мишенями для глюкокортикоидов и, следовательно, подчиняются гормональному контролю. Причина резкого снижения их в злокачественных опухолях не ясна. Низкий уровень рецепторов свидетельствует об определенной утрате гормонального (глюкокортикоидного) контроля в них. Не исключено, что это приводит к их автономности [23].

Имеются* данные, которые позволяют предполагать, что опухоль надпочечника оказывает влияние на эндокринную функцию надпочечных желез, и возможно, в первую очередь, это отражается на уровне предшественников стероидогенеза, поскольку ткань опухоли содержит необходимый набор ферментных систем для биосинтеза стероидов [22]. В результате проведенных исследований в литературе описано 2 типа стероидогенеза у пациентов с инциденталоматами [182, 183]. У больных со стероидогенезом 1-типа наблюдается автономная секреция кортизола аденомой надпочечника, что подтверждено отсутствием подавления секреции кортизола при проведении дексаметазонового теста и повышения секреции кортизола в ответ на введение кортиколиберина. Указанные изменения могут быть обусловлены тем, что скорость секреции кортизола узловым образованием надпочечника недостаточно высока для развития клинических проявлений, но эффективно подавляет некоторые из звеньев оси гипофиз-кора надпочечников [182]. У больных со стероидогенезом 2-типа отмечен дефицит 21-гидроксилазы, не связанный с врожденным дефектом

этого фермента, что приводит к повышению 17-гидроксипрогестерона в крови [116, 182, 183]. Характерным диагностическим тестом для больных этой группы является повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в ответ на введение синтетического аналога кортикотропина [16, 97, 147]. Однако, сообщается также, что опухоли чаще выявляются у больных, страдающих врожденной гиперплазией коры надпочечников, и ферментные нарушения могут способствовать их развитию [118].

Физиологические эффекты гормонов коры надпочечников и механизм их действия

Проникая через мембрану клетки-мишени, молекула кортизола транслоцируется в ядро и связывается с ДНК, стимулируя таким образом синтез специфической мРНК, которая в свою очередь обуславливает образование специфических белков и ферментов на рибосомах. Изменение активности ферментных систем при чрезмерном воздействии глюкокортикоидов ведет к нарушению практически всех видов обмена веществ.

Влияние на белковый обмен выражается в увеличении скорости распада белков и замедлении их синтеза. Снижение синтеза коллагена на фоне катаболизма белков, разрушения эластина ведет к атрофии кожи, она истончается, становится сухой с мраморным оттенком. Стенка сосудов становится ломкой, легко возникают кровоизлияния при инъекциях, незначительных ушибах. Атрофические процессы быстро распространяются и на поперечнополосатую мускулатуру. Как правило, они наиболее выражены в мышцах верхних и нижних конечностей. При этом больные жалуются на постоянную мышечную слабость (миопатию). Иногда она бывает настолько выраженной, что больные с трудом могут поднять руки, передвигаться, встать с кровати. Нарушается структура белковой матрицы костной ткани, снижается способность ее фиксировать кальций. Постепенно развивается системный остеопороз. Повышенное выведение кальция способствует развитию мочекаменной болезни, вторичного пиелонефрита и почечной недостаточности.

Повышение в крови глюкокортикоидов оказывает также выраженный

эффект на углеводный обмен, увеличивается образование гликогена, снижается продукция глюкозы печенью и утилизация глюкозы периферическими тканями, активируется глюконеогенез. Эти процессы требуют большого количества инсулина, продукция которого под влиянием кортизола увеличивается, на этом фоне у пациентов развивается инсулинорезистентность, повышается содержание контринсулярных гормонов, вплоть до развития стероидного сахарного диабета.

В условиях гиперкортизолемии наблюдается неодинаковая чувствительность различных жировых депо к стероидам и инсулину. При этом увеличивается масса жировой ткани или происходит ее перераспределение в организме с преимущественным отложением на лице, шее и туловище, ожирение наблюдается у 95% больных. В жировых депо верхних и нижних конечностей по неясным пока причинам имеет место постепенное исчезновение жира. Здесь преобладают процессы липолиза под влиянием кортизола, катехоламинов и соматотропного гормона. Липолиз сопровождается торможением поглощения и метаболизма глюкозы* в липоцитах, что ведет к уменьшению образования глицерина, необходимого для реэстерификации жирных кислот. Последние поступают в большом количестве в кровь, развивается кетоз. К перечисленным изменениям присоединяются электролитные нарушения, обусловленные минералокортикоидным действием как глюкокортикоидов, так и веществ альдостеронового ряда, в таких случаях выявляется гипокалиемия.

Наблюдаются также и половые расстройства, которые связаны со снижением гонадотропной функции гипофиза. У мужчин нередко отмечается импотенция и снижение полового влечения.

Почти у всех больных с эндогенным гиперкортицизмом развивается артериальная гипертензия (АР). Она относится к числу ранних симптомов и, как правило, имеет постоянный характер. Стойкое повышение АД поддерживается за счет влияния глюкокортикоидов на центральные звенья регуляции сосудистого тонуса, а также за счет активации системы ренин-

ангиотензии-альдостерон, стимуляции продукции вазопрессина.

Определенную роль в патогенезе АГ играет потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и биогенных аминов. Повышение активности ренина плазмы (АРП) и как следствие развитие вторичного гиперальдостеронизма, связывают с поражением почек, в паренхиме которых обнаруживаются артериолосклероз, нефрокальциноз и изменения, характерные для гломерулонефрита и пиелонефрита. Кроме того, с развитием болезни при высокой продукции кортизола усиливается его минералокортикоидное влияние: повышается задержка натрия и воды, что в свою очередь ведет к гипervолемии. Эти влияния могут быть обусловлены также за счет продукции опухолью минералокортикоидов (11- дезоксикортикостерона, кортикостерона, альдостерона), а также предшественника кортизола-11-дезоксикортизола. Важную роль в развитии АГ' играет также потеря ионов калия мышечными клетками сосудов, что ведет к изменению сосудистой реактивности и повышению сосудистого тонуса. АГ, катаболизм белков и потеря калия отрицательно влияют на сердечную деятельность. Наблюдается тахикардия, аритмия, одышка, отеки, увеличение печени.

Состояние гипofизарно-адреналовой системы при ожирении часто сопровождается симптомокомплексом эндогенного гиперкортицизма, основным проявлением которого является повышение плазменных уровней кортизола, и, следовательно, избыток циркулирующего в крови свободного кортизола и нарушение суточных ритмов секреции кортизола и кортикотропина [35,36,66,90]. Этиологическими факторами развития органического гиперкортицизма могут явиться: чрезмерная секреция АКТГ гипofизом, эктопическая секреция АКТГ, эктопическая секреция кортикотропин-рилизинг-гормона, автономная секреция кортизола при

гиперфункции опухоли коры надпочечников, а также другие процессы, связанные с гиперфункцией коры надпочечников [69,130].

Состояние системы гипофиз-кора надпочечников, вызванное частично автономной секрецией кортизола без клинических признаков гиперкортизолизма было определено как субклинический или преклинический Кушинг-синдром [158]. Таблица №4. Формулировка «субклинический Кушинг-синдром» (СКС), вероятно, более адекватная, потому что процент прогрессирования в явный Кушинг-синдром неясен и, возможно, невысок [164, 183]. Частота СКС, достигающая до 50% в некоторых исследованиях, очень сильно зависит от диагностических критериев и используемых методов скрининга [127, 136]. Для диагностики предлагается использование по крайней мере 2 тестов для определения функционального состояния гипофизарно-адреналовой системы у пациентов без клинических признаков гиперкортизолизма. Наиболее часто встречаемое сочетание признаков- неполное подавление кортизола дексаметазоном с пониженным уровнем кортикотропина в крови или повышенной экскрецией свободного кортизола с мочой. Некоторые исследователи считают, что определение свободного кортизола в суточной моче имеет низкое диагностическое значение в виду ограниченной чувствительности при^л выявлении легкого гиперкортизолизма, и его повышение обнаруживается только при прогрессировании субклинического в явный Кушинг-синдром [47,48,121,136,157]. По мнению одних авторов, наиболее специфичными тестами является определение свободного кортизола мочи и тест на подавление с дексаметазоном [11,26,56]. Другие исследователи предлагают сочетание теста стимуляции кортикотропином и пробы на подавление малыми дозами дексаметазона (проба Лиддла). В более ранних работах рекомендовался тест только с высокими дозами дексаметазона (8мг) в виду большей специфичности, в последние годы проба на подавление проводится с малыми дозами: укороченная с 2 мг на ночь или 3-х дневная (2 мг в сутки). В норме назначение глюкокортикоидов даже в относительно небольшой дозе

приводит к подавлению секреции АКТЕ аденогипофизом и, таким образом, к подавлению секреции эндогенного кортизола. Этого не происходит, если секреция кортизола в гой или степени автономна [18,25]. При проведении этого теста у всех здоровых лиц концентрация кортизола сыворотки становится неопределяемой (< 28 нмоль/л), а у больных с инциденталомии, по некоторым данным, только у 28%.

Таблица №4

При проведении пробы с кортиколиберином уровень АКТЕ у здоровых лиц повышается на 18% больше, чем у больных с инциденталомии, в то время как уровень кортизола у больных повышается сильнее, чем у здоровых, что может свидетельствовать о преклиническом Кушинг-синдроме [65, 136, 142]. Неизвестна вероятность прогрессирования его в клинически выраженную форму заболевания, а точных диагностических критериев этого синдрома в литературе не существует [89, 183]. Остается невыясненным предельное значение уровня кортизола крови, при превышении которого развивается патология [138, 184]. Несмотря на отсутствие у большинства пациентов клинических симптомов, связанных с дисбалансом содержания кортикостероидов, более чем в 65% случаев у них выявляется отклонения от нормы в содержании различных гормонов, в частности повышенное накопление и выделение предшественников глюкокортикоидного и, минералокортикоидного синтеза [29].

Функциональное состояние системы гипофиз-кора надпочечников у юношей с ожирением

Дифференциальная диагностика ожирения у подростков в настоящий момент не вызывает больших сложностей в связи с развитием современных медицинских технологий, которые расширяют возможности ранней доклинической диагностики. Как правило, ожирение у подростков сочетается с гиперфункцией аденогипофиза и с гиперпродукцией глюкокортикоидов корой надпочечников, а также с повышенной активностью ренин- альдостероновой системы, это так называемый гипоталамический синдром

пубертатного периода или ожирение с розовыми стриями [4, 5, 6, 7, 38, 43, 44, 54]. Частота заболевания в последние годы нарастает, и это не только самая частая форма ожирения, но и самая частая эндокринно-обменная патология подростков вообще.

Заблевание чаще всего дебютирует в препубертатном или раннем пубертатном периоде на фоне начинающегося полового созревания. Средний возраст больных 16-17 лет. Общеизвестно, что юноши болеют чаще, чем девушки. Факторами риска для развития данной патологии являются хроническая фетоплацентарная недостаточность, перинатальная энцефалопатия, нейротоксикоз у детей раннего возраста, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы в детском возрасте, частые инфекции верхних дыхательных путей, хронические очаги инфекции в носоглотке, стрессы в детском и подростковом возрасте и т.д. Все эти факторы риска, вероятно, приводят к повреждению диэнцефальной области головного мозга с формированием * скрытой неполноценности гипоталамуса без каких-либо клинических проявлений. Это приводит к развитию дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы с клинической манифестацией описываемого синдрома. По данным А.Ю. Бельгова и соавторов, среди подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) в 100% случаев* имело место повышение уровня АКТГ, а у 66,7%-уровня кортизола крови [6, 7]. При этом у 66,1% обследованных наблюдалось нарушение естественного суточного ритма секреции кортизола, с отсутствием вечернего снижения в крови, однако фракционное исследование кортикостероидов выявляет достоверное повышение суточного выделения с мочой кортизола [45].

Клинические проявления у подростков определяются в основном гиперпродукцией кортизола. Кортизол, как мощный контринсулярный регулятор, стимулирует у таких больных глюконеогенез в печени и вызывает развитие инсулинорезистентности, следствием которой является гиперинсулинемия и относительная инсулиновая недостаточность.

Гиперинсулинемия возникает в результате инсулинотропного действия на островки Лангерганса АКТГ. Таким образом, механизм ожирения при

гипоталамическом синдроме пубертатного периода связан как с собственным эффектом АКТГ и глюкокортикоидов стимулировать липогенез, так и с инсулинотропным действием АКТГ на (3-клетки островков Лангерганса [96].

Определенное значение имеет повышение под действием глюкокортикоидов аппетита. Глюкокортикоиды угнетают экспрессию рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что сопровождается выраженной атерогенной гиперлиппротеинемией.

Инсулин также играет в этом процессе важную роль. Известно, что инсулин стимулирует биосинтез холестерина и атерогенных липопротеидов в печени, способствует инфильтрации холестерином сосудистой стенки, потенцирует формирование атеросклеротических бляшек. Таким образом, инсулин является сильным атерогенным гормоном. Поэтому ожирение с розовыми стриями сопровождается выраженной гиперлиппротеинемией. Важен также высокий риск развития метаболического синдрома и диабета 2 типа у детей и подростков на фоне инсулинорезистентности, который сопровождается повышением уровней липидов в крови, в частности ЛПНП и триглицеридов (ТГ) [77, 181, 188]. Такие пациенты нуждаются в

динамическом наблюдении с целью отслеживания манифеста сахарного диабета, т.к. с годами у них может наблюдаться прогрессирование инсулинорезистентности [180]. Дети и подростки с диабетом 2 типа, дислипидемией, ожирением имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем [178]. Назначение метформина эффективно уменьшает инсулинорезистентность, описаны случаи назначения метформина у детей [68].

В жировой ткани вырабатываются два белковых гормона-адипсин и лептин, которые регулируют количество жира в организме. Лептин, специфический протеин, который кодируется геном ОВ, открытым в 1994 году, вырабатывается жировыми клетками в момент, когда их энергетические

запасы полны, поступает с кровью в центр насыщения и таким центральным путем угнетает аппетит. Роль лептина в пубертатном периоде до конца все еще не ясна [63]. Концентрация лептина сыворотки во время пубертата у юношей и девушек разная. У девочек уровень сывороточного лептина постепенно повышается в течение всего пубертата наряду с увеличением массы тела, в противоположность мальчикам, у которых подъем лептина отмечается только в раннем пубертатном периоде и в дальнейшем снижается, в связи с нарастанием в крови тестостерона, который подавляет синтез лептина адипоцитами. Снижение концентраций сывороточного лептина в позднем пубертате у мальчиков связано с гиперпродукцией андрогенов в это время, что отражает подавление лептина тестостероном, в этот период у мальчиков отмечается уменьшение жировой и набор мышечной массы тела [123]. Лептин является антагонистом нейропептида Y, он устраняет чувство голода и сигнализирует о насыщении [8]. В условиях ограничения пищи, либо при больших энергетических затратах ингибирующее влияние на нейропептид Y снижается, что в свою очередь увеличивает активность последнего, который подавляет гонадотропины и тем самым снижает: половое влечение и репродуктивную функцию. Нормальные уровни лептина являются необходимыми для правильного функционирования репродуктивной функции, и он может быть иницирующим сигналом для наступления пубертатного периода [124]. Эффективность лечения лептином детей с лептиновой недостаточностью подтверждает важность данного гормона в контроле массы тела и определяет важную роль этого гормона в регуляции аппетита.

Как правило, концентрация лептина крови у людей с ожирением повышена, но центр насыщения гипоталамуса не реагирует на этот сигнал. Отмечается снижение чувствительности рецепторов центра насыщения к лептину за счет дисфункции гипоталамических структур, несмотря на повышенные уровни данного гормона в крови [135]. Обследование подростков без сахарного диабета выявило, что лептин плазмы напрямую связан с инсулинорезистентностью и не зависит от возраста, индекса массы тела, стадии полового развития по Таннеру и триглицеридов, и показало, что плазменные

уровни лептина могут прогнозировать развитие осложнений метаболического синдрома, риска сердечно-сосудистых заболеваний [102, 116, 134].

У пациентов с классической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников было обнаружено повышение лептина в сыворотке крови, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Эти находки, наиболее вероятно, отражают последствия долговременной гипофункции коры надпочечников и глюкокортикоидной терапии. Повышение уровней лептина и инсулина у пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников могут в дальнейшем усугублять гиперандрогению надпочечникового и яичникового генеза, снижать терапевтический эффект глюкокортикостероидов и способствовать в дальнейшем развитию синдрома поликистозных- яичников и/или метаболического синдрома [83]. Описано повышение плазменного уровня лептина при недостаточности гормона роста [61].

При эндогенном гиперкортицизме возникает перераспределение жировой ткани с преимущественным отложением жира в области живота. Уровень лептина крови у пациентов с синдромом Иценко-Кушинга гипофизарного или надпочечникового генеза повышен. Отмечено, что висцеральное ожирение при гиперкортицизме влияет на уровни плазменного лептина более выраженно, чем ожирение у пациентов с нормальным уровнем кортизола крови [162].

В условиях гиперпродукции глюкокортикоидов и ожирения у подростков также нарушена функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, особенно аркуатного ядра, являющегося и составным элементом центра насыщения и звеном центральной регуляции гонадотропной активности. Следствием этого могут быть нарушения полового созревания (раннее или, напротив, позднее). Проводились исследования мужчин с ожирением и без, с оценкой сывороточного лептина, триглицеридов, инсулина, тестостерона, соотношения липопротеидов высокой плотности к липопротеидам низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП), оценкой объема талии, уровня артериального давления. Было выявлено, что с повышением индекса массы тела уровни лептина, триглицеридов, инсулина, соотношение

ЛПНП/ЛПВП, индекс НОМА, артериальное давление также возрастают, а концентрация сывороточного тестостерона в крови уменьшается. у пациентов с ожирением отмечалось падение в крови общего тестостерона, но при этом концентрация глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), не изменялась, ~~либо, снижалась.~~ ^{таблица №4} Плазменные уровни тестостерона достоверно коррелировали с рядом признаков метаболического синдрома. Таким образом, сниженный уровень тестостерона крови может служить маркером метаболического синдрома [98, 105].

По результатам другого обследования, при котором измерялся тестостерон сыворотки крови у молодых мужчин с диабетом 1 и 2 типов. Обнаружилось, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (у всех наблюдалось избыточная масса тела или ожирение, высчитанные по индексу массы тела) имелись значительно более низкие уровни общего и свободного тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов по сравнению с больными сахарным диабетом- 1 типа [81].

Широко известна связь гиперфункции коры надпочечников с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия характеризуется обычно как умеренная, но нередко протекает с повышением систолического давления до 170-180 мм рт. ст., а диастолического более чем в половине случаев выше 100 мм рт. ст. Стойкое повышение артериального давления поддерживается за счет влияния глюкокортикоидов на центральные звенья регуляции сосудистого тонуса, а также за счет активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Под влиянием повышенного уровня кортизола возникает задержка натрия и воды, что в свою очередь ведет к гиперволемии, а это также может быть одной из причин возникновения артериальной гипертензии. Наряду с кортизолом «сользадерживающим» свойством обладают 11-дезоксикортизол, кортикостерон и дезоксикортикостерон, секреция которых повышается под влиянием АКТГ. Определенную роль в патогенезе АГ играет потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и биогенных аминов. Важную роль в развитии АГ играет также потеря ионов калия мышечными клетками сосудов, что ведет к изменению сосудистой реактивности и повышению сосудистого тонуса. Все это приводит к появлению стойкой артериальной гипертензии, которая при длительном течении

способствует гипертрофии миокарда, развитию сердечной недостаточности и нарушению сердечного ритма, высокому риску сердечно-сосудистых осложнений [59,67,126].

Тяжелый гиперкортицизм, в частности АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый синдром Иценко-Кушинга, встречается у детей довольно редко, чаще всего он, как правило, вызван гиперсекрецией АКТГ аденомой гипофиза [137]. Ранними признаками заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и подростков могут быть задержка роста и набор веса [76]. Многие детские эндокринологи имеют ограниченные знания по диагностике и ведению детей и подростков с синдромом Иценко-Кушинга, либо они консультируются с коллегами, которые занимаются лечением данного синдрома у взрослых, что неверно, так как у детей и подростков клиника синдрома Иценко—Кушинга может быть «стертой». И все же ведение и лечение детей и подростков с синдромом Иценко—Кушинга должно быть направлено на улучшение роста, снижение резорбции костной ткани, оптимизацию веса. Такие дети и подростки должны быть под динамическим наблюдением по мере взросления [137,176]. В литературе указано, при синдроме Кушинга у молодых пациентов в 82% случаев развивается остеопения, вплоть до выраженного остеопороза в 31% случаев [189]. Изменения в костной ткани при гиперкортицизме проявляются катаболическим действием глюкокортикоидов, что приводит к рассасыванию белковой матрицы кости, снижению содержания в кости органического

вещества и его компонентов (коллаген и мукополисахариды). Уменьшая синтез коллагена и образование матрицы костной ткани, кортизол стимулирует резорбцию кальция из костей. Наряду с этим снижается всасывание кальция в кишечнике и увеличивается его потеря с мочой (гиперкальциурия). Кроме того, кортизол оказывает влияние на кальциевый обмен через угнетение конверсии в почках 25-гидроксивитамина Dв 1,25- дигидроксивитамин D, который является более активным тканевым метаболитом или биологически активным витамином D.

Описаны методы определения свободного кортизола у детей в слюне. Уровень кортизола в слюне полностью отражает его содержание в плазме крови, этот показатель является интегрированным (усредненным) его содержанием за более длительный период. Несмотря на определенные преимущества (полное исключение стресса), метод определения кортизола в слюне не нашел широкого распространения.

Дифференциальная диагностика различных форм эндогенного гиперкортицизма -

Клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга многообразны, что является предпосылкой для описания всех возможных симптомов и усовершенствования клинико-лабораторных диагностических тестов. В некоторых случаях постановка диагноза не вызывает затруднений, однако при умеренном или переменном гиперкортицизме, дифференциальная диагностика может быть затруднена [103]. Чувствительность существующих лабораторных методов, специфичность и диагностическая точность оправдывается только в отношении активного и длительно существующего гиперкортицизма, при которых как правило имеется характерные клинические симптомы и синдромы.

Для некоторых АКТГ-секретирующих опухолей любой локализации, приводящих к развитию синдрома Кушинга, характерна циклическая и неустойчивая продукция АКТГ [155]. Основными признаками эндогенного

органического гиперкортицизма являются: избыточная продукция общего эндогенного кортизола, нарушение механизма обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение нормального циркадного ритма секреции кортизола. Лабораторные методы диагностики синдрома Иценко-Кушинга включают исследование этих показателей.

Стандартные тесты включают определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, циркадного ритма секреции кортизола, кортикотропина и проведение пробы с дексаметазоном [66,131]. Определение экскреции свободного кортизола с мочой демонстрировало диагностическую чувствительность и специфичность в 100% и 98%) соответственно, однако было отмечено, что в 11% случаев, по крайней мере, в одной из четырех суточных порций мочи уровень свободного кортизола был в пределах нормы [151]. При эмоциональном стрессе количество выделяемого свободного кортизола может быть повышено [140]. Некоторые исследователи считают, что определение экскреции свободного кортизола с мочой имеет низкое диагностическое значение в виду ограниченной чувствительности при выявлении легкого гиперкортицизма, его повышение обнаруживается только при прогрессировании субклинического в явный Кушинг-синдром [84]. Другие авторы отмечают повышение экскреции UFFnpn всех формах эндогенного функционального и органического гиперкортицизма [66]. Все эти данные подчеркивают недостаточную информативность использования перечисленных методов исследования при дифференциации различных причин возникновения гиперкортицизма. Особое значение приобретают хроматографические методы анализа, которые, наряду с качественным и количественным анализом индивидуальных компонентов, позволяют получать стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [13,14,64].

Важным методом в дифференциальной диагностике гиперкортицизма являются дексаметазоновые пробы. Действие дексаметазона, наличие

которого в крови радиоиммунологическим методом не определяется, в основном, заключается в подавлении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и снижении уровня сывороточного и мочевого кортизола у здоровых людей. Ночная проба заключается в пероральном введении 0,5-2,0 мг (в среднем 1,0 мг) дексаметазона в 23.00 ч. или 24.00 ч., после чего определяют содержание кортизола в крови в 8.00 ч. или 9.00 ч. следующего утра [120, 150, 151]. Ввиду легкости применения в амбулаторных условиях, ночная дексаметазоновая проба широко применяется в качестве скринингового теста [87, 91, 149]. Для повышения чувствительности метода Wood P.J. с соавторами, проведя обширный анализ исследований по оценке эффективности проведения малой дексаметазоновой пробы в диагностике органического гиперкортицизма, предложил считать снижение уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л достоверным критерием отсутствия заболевания [194].

В нашей обычной практике мы используем трехдневную малую дексаметазоновую пробу, предложенную академиком В.Г.Барановым (0,5 мг дексаметазона через каждые 4 часа в течение 72 часов). Пробу можно проводить как в амбулаторных условиях, так и в стационаре для дифференциации функциональной и органической природы гиперкортицизма [40]:

Большая дексаметазоновая проба. Более 30 лет большая дексаметазоновая проба остаётся одним из основных лабораторных тестов при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого СИК от первично надпочечниковой причины гиперкортицизма [93]. В основе этого метода лежит тот факт, что в большинстве случаев кортикотропные клетки опухоли при СИК гипофизарного генеза сохраняют чувствительность к отрицательным эффектам обратной связи глюкокортикоидов, в то время как при кортизолпродуцирующей опухоли надпочечника дополнительное введение глюкокортикоидов не влияет на продукцию гормона. Последние данные из Национального института здравоохранения США указывают на

* то, что угнетение экскреции свободного кортизола с мочой на 90% у данных больных демонстрирует 100%-ю специфичность и 83%-ю чувствительность при диагностике заболевания гипофиза [131]. Однако, два года спустя другой доклад из этого центра постулировал высокую информативность исследования значений кортизола в крови [94]. В литературе приводятся разнообразные модификации большой пробы с дексаметазоном с различной чувствительностью и специфичностью [93,122].

По данным литературы у 12-16% больных со случайно выявленными образованиями коры надпочечников встречается субклинический синдром Иценко-Кушинга. Данные об эндокринном статусе в литературе «субклинического Кушинг-синдрома» достаточно разноречивы [138, 144, 179, 184, 186]. Существующие в настоящее время методики определения стероидных профилей не адаптированы к диагностике субклинических форм заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы. По сей день отсутствуют четкие критерии выбора методических подходов при исследовании данных заболеваний, сведения о диагностической значимости исследуемых параметров. В связи с этим представляется актуальной разработка информативных биохимических критериев субклинического СИК.

В последние годы в связи с развитием современных технологий (УЗИ, КТ, МРТ) и их диагностических возможностей, отмечается значительный рост числа больных с новообразованиями коры надпочечников или так называемыми инциденталомы [73, 113, 127]. Приблизительно 10% инциденталом коры надпочечников автономно секретируют кортизол, уровень которого не вызывает клинических проявлений синдрома Кушинга, и они классифицируются как преклинический синдром Кушинга [152, 158, 159, 164]. Критериями для диагностики субклинического синдрома Иценко- Кушинга могут быть наличие инциденталомы надпочечника, отсутствие специфических признаков синдрома Кушинга, нормальный уровень утреннего кортизола крови, автономная секреция кортизола, нарушение

циркадного ритма секреции кортизола, что может проявляться в виде повышения вечерних уровней кортизола, низкий уровень дегидроэпиандростерона-еульфата [158]. Определение ДГЭА-С, по мнению некоторых авторов, имеет значение для дифференциальной диагностики доброкачественных и

Таблица №4 Злокачественных новообразований

коры надпочечников, хотя по данным отечественных авторов у больных с карциномой не отмечалось повышение ДГЭА-С [22, 29, 153]. При гипоталамическом синдроме пубертатного периода ДГЭА повышен, и, наоборот, низкие уровни ДГЭА обнаруживают у пациентов с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга [106]. Это связано с тем, что этот стероид зависим от секреции АКТГ. Чувствительность и специфичность уровня ДГЭА низкая (51% и 65% соответственно), и его диагностическая значимость невелика [136, 153].

При субклиническом СИК уровни АКТГ в сыворотке крови часто понижены или меньше нормы (меньше 10 пг/мл). Для подтверждения подавления секреции АКТГ рекомендуется тест с КРГ. Если уровень АКТГ в сыворотке крови повышается меньше, чем на 150% от базального уровня после введения КРГ, секреция АКТГ считается подавленной. Можно предположить субклинический СИК при вечернем уровне кортизола сыворотки больше, чем 5 мкг/дл. Результат ночного теста с дексаметазоном указывает на автономную секрецию кортизола. Для скрининга СИК рекомендуется ночной тест с 1 мг дексаметазона. Если на следующее утро уровень кортизола в сыворотке крови выше, чем 3 мкг/дл, у такого пациента возможен этот синдром. Если после ночного теста с 8 мг дексаметазона уровень кортизола в сыворотке крови больше 1 мкг/дл, то вероятность наличия СИК у этого пациента очень велика. В диагностике субклинического синдрома Иценко-Кушинга важным является исследование спектра кортикостероидов методом хроматографии, что дает возможность количественно оценить сразу несколько промежуточных продуктов стероидогенеза и их соотношение [37, 141]. Проведение тестов с 2 и 8 мг

дексаметазона с оценкой подавления только по уровню кортизола крови, не отслеживая степень подавления промежуточных продуктов стероидогенеза, может дать ошибочную информацию о состоянии гипофизарнонадпочечниковой системы и привести к неточности в диагностике больных с подозрением на субклинический синдром Иценко-Кушинга [119]. Около 20% пациентов с «тихим» образованием надпочечника имеют нарушения в суточном ритме кортизола и могут классифицироваться как пациенты с суб клиническим синдромом Иценко-Кушинга [171]. Видимо, «тихие» образования надпочечников не вырабатывают кортизол в таком количестве, при котором появляется клиническая картина гиперкортицизма (манифестация клинической картины заболевания), но «хроническое» повышение уровней кортизола, играет важную роль в развитии АГ, диабета, остеопороза и ожирения. [99]. В литературе указывается, что больные с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга имеют такой же высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, как и при «развернутом» синдроме органического гиперкортицизма, что свидетельствует об актуальности диагностирования данного синдрома на ранних, доклинических этапах [100]. Некоторыми авторами предложено рекомендовать хирургическое вмешательство с целью уменьшения отдаленных «осложнений» гиперкортицизма, однако, если диагноз субклинического синдрома Иценко-Кушинга выставлен неверно, то после адреналэктомии по поводу образования надпочечника у пациента может развиться надпочечниковая недостаточность [171]. Авторы статьи не рекомендуют оперативное лечение пациентам старше 75 лет, без симптоматики гиперкортицизма, если выявляются нормальные плазменные уровни АКТЕ [161].

Ниже процитирована статья, авторы которой пытались отследить риск развития из преклинического до «манифестного» синдрома Иценко- Кушинга: «За последние 15 лет под наблюдением находились 284 пациента с образованием в надпочечнике, 98 пациентов (23 с субклиническим

гиперкортицизмом) были прооперированы, остальные 130 пациентов, не подвергшиеся оперативному лечению, находились под динамическим наблюдением, у 8 из них был диагностирован субклинический гиперкортицизм». Авторы детально описывают 4 пациентов, у которых был выявлен синдром Иценко-Кушинга после 1-3 лет от начала обследования. Только один из этих четырех пациентов имел изначально диагноз субклинического синдрома Иценко-Кушинга. Оценка общего риска для гормонально-неактивного образования надпочечника до развития субклинического гиперкортицизма составил 3,8% после первого года и 6,6% после 5 лет. Для пациентов, у которых изначально выявлялся автономный субклинический гиперкортицизм, общий риск развития «манифестного» синдрома Иценко-Кушинга составил 12,5% уже после первого года. В заключении авторы указывают, что у пациентов с инциденталомиями надпочечников риск «превращения» в синдром Иценко-Кушинга «не низок», поэтому эти пациенты нуждаются в дальнейшем тщательном наблюдении [74]. В литературе также описан случай субклинического синдрома Иценко-Кушинга у больного с инциденталомией надпочечника, единственной жалобой которого было увеличение молочных желез за последнее время. При обследовании выявили повышение сывороточных уровней эстрогенов и ДГЭА-С, при проведении компьютерной томографии обнаружили образование надпочечника. Пациент имел «кушингоидные» признаки автономной гиперсекреции кортизола и ему был выставлен диагноз субклинического СИК. После хирургического вмешательства уровни эстрогенов и ДГЭА-С нормализовались, по гистологии обнаружилась аденокарцинома кортикальная карцинома. Это очень редкий случай эстроген-секретирующей карциномы надпочечника в сочетании с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга [133]. Все это свидетельствует о необходимости полного обследования пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, которое включает в себя измерение в плазме крови не только АКТГ и других тройных гормонов, конечных продуктов надпочечникового стероидогенеза и хроматографическое исследование спектра кортикостероидов, измерение уровней андрогенов, эстрадиола, инсулина, глюкозы, липидного спектра, уровней лептина.

Описаны случаи диагностики СИК гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма при наличии дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол, в результате дефекта 11(3-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (11 β -HSD1) [1, 184]. В последнее время уделяется много внимания изучению данного фермента при ожирении.

Фермент 11 β -HSD1, оксоредуктаза, является НАДФ-зависимым ферментом и вырабатывается в гепатоцитах и адипоцитах, превращая неактивные циркулирующие 11-кетостероиды в активные глюкокортикоиды. [166]. Причем отмечено, что при абдоминальном

(андроидном) типе ожирения активность данного фермента выше, чем при гипоидам типе.

Другой фермент, 11 β -HSD2, дегидрогеназа, в свою очередь инактивирует кортизол в кортизон и таким образом защищает минералокортикоидные рецепторы от избытка кортизола. Повышенная конверсия неактивного кортизона в активный кортизол за счет усиления 11 β -HSD1 приводит к увеличению глюкокортикоидов крови, которые играют важную роль в патогенезе ожирения и формировании инсулинорезистентности [190, 143]. При повышении активности данного фермента в жировой ткани отмечено его снижение в гепатоцитах путем инактивации кортизола 5 α - и 5(3-редуктазами [163]'. Усиленное разрушение кортизола в печени может приводить к компенсаторному повышению активности гипоталамо-гипофизарной системы с гиперпродукцией андрогенов и дальнейшему формированию андроидного типа ожирения [110, 175, 191]. Ингибирование H β -HSD1 представляется достаточно заманчивым подходом в лечении метаболического синдрома. Селективное ингибирование данного фермента у мышей вызвало снижение массы тела и инсулинорезистентности [175]. Таким образом, при дефекте H β -HSD1 нарушается периферическая конверсия кортизона в кортизол, что может привести к отсутствию фенотипических признаков синдрома Иценко- Кушинга [64,184,187].

В настоящий момент нет единой точки зрения и в отношении лабораторных критериев стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, диагностика которых вызывает особые трудности у юношей. Часто происходит поздняя диагностика данной группы заболеваний [146].

Дефект 21-гидроксилазы (21-Г) наиболее распространенная форма ВГКН, при котором нарушен биосинтез кортизола, что приводит к увеличению КРГ и АКТЕ в гипоталамусе и гипофизе, с дальнейшим постепенным развитием гиперплазии надпочечников [71, 72, 82, 88, 108,193]. В связи с недостаточностью фермента наблюдается повышение предшественников продуктов стероидогенеза, половых гормонов, для синтеза которых не требуется данный фермент. В дальнейшем эти гормоны метаболизируются в активные андрогены-тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) и в * меньшей степени в эстрогены-эстрон и эстрадиол [109]. У двух третей пациентов не могут синтезироваться в достаточном количестве альдостерон, необходимый для поддержания солевого баланса, у . них развивается так называемая сольтеряющая форма [128]. Форма врожденной гиперплазии коры надпочечников у пациентов с достаточной продукцией альдостерона, которые имеют признаки пренатальной вирилизации и/или значительное увеличение продукции предшественников 21- гидроксирования (например, 17-ОНП), называется простой вирильной формой. Многими авторами доказано нарушение синтеза минералокортикоидов при простой форме ВГКН, но необходимость терапии минералокортикоидными препаратами при данной форме заболевания признается не всеми

авторами [39, 50, 148]. При неклассической форме ВГКН наблюдаются нормальные уровни кортизола, активности ренина плазмы, альдостерона и подъем 17-ОНП при стимуляции синтетическим аналогом АКТГ (синактен-депо). Наиболее характерным для дефекта 21-гидроксилазы является повышение 17-ОНП более 10,0 нг/мл [60, 85, 195]. У этих больных обнаруживается увеличение уровня лептина, наличие инсулинорезистентности [83, 92].

Таблица №4

Дифференциальная диагностика от других форм ВГКН возможна с помощью получения полного стероидного профиля и отношения предшественников к продуктам после стимуляции синактеном-депо [156, 195]. Если нет возможности получить стероидный профиль, то дефекты таких ферментов как Зр-стероиддегидрогеназа или Пр-гидроксилаза (11 (3-ГД) могут быть ошибочно диагностированы как дефект 21-гидроксилаза, что может привести к неправильной терапии. Такая дифференциальная диагностика может осуществляться в лабораториях с использованием хроматографических методов анализа [62, 156].

В литературе ведутся дебаты по поводу целесообразности дальнейшего лечения мальчиков-подростков с диагностированной неклассической ВГКН, в связи с тем, что клиническая картина у них достаточно стерта, однако по исследованию этой группы пациентов выявлена возможность - развития у них в дальнейшем остеопороза, что требует динамического наблюдения таких пациентов [145, 170]. Для больных с дефектом 11 р-гидроксилазы характерна артериальная гипертензия, что требует назначения гипотензивной терапии [86]. В некоторых исследованиях отмечается возможность смешанного дефекта 21-Г и 11 р-Г [114]. Отмечено не только увеличение 17-ОН прогестерона, являющегося маркером дефекта 21-Г, но и

увеличение уровня 11 -дезоксикортизола и 11-

дезоксикортикостерона, особенно после стимуляции синактеном-депо, характерное для 11 р-Г. ДГЭА-С не является хорошим маркером активности 21 -Г, так как прочно связывается с альбумином, имеет более продолжительный период полужизни и таким образом не очень чувствителен на стимуляцию аналогом АКТГ [114].

При неклассической форме ВГКН с дефектом 21-Г наиболее существенными симптомами являются преждевременное половое развитие у детей, или акне, гирсутизм и нарушение менструального цикла у женщин. Нормальные уровни кортизола и АКТГ при неклассической форме ВГКН

авторы объясняют повышенной чувствительностью надпочечников к АКТГ [117, 172]. Очень трудно проводить диагностику между классической простой вирильной формой и неклассической формой у мальчиков, так как признаки избытка андрогенов у них менее выражены, чем у девочек [78, 112]. Некоторые авторы высказывают предположение, что неклассическая форма с дефектом 21-Г может рассматриваться как заболевание только в том случае, когда признаки избытка андрогенов прогрессируют [88].

Таблица №4

При ВГКН с дефектом 11 (3-гидроксилазы наблюдаются нарушения, влияющие на биосинтез кортизола и 11-дезоксикортикостерона. Взаимосвязь надпочечниковых стероидов и гипертензии отмечается многими исследователями [139]. Еще в 1950 году было отмечено, что у небольшого процента пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников развивается артериальная гипертензия, отличная от гипертензии, вызванной недостаточностью минералокортикоидов. Гипертензия у таких пациентов купировалась при замещении глюкокортикоидами [79]. Приблизительно у 2/3 пациентов с классической формой дефекта 11 р-гидроксилазы отмечено повышение артериального давления, причина которого недостаточно изучена. Причем показатели АД и дезоксикортикостерона плохо коррелируют друг с другом. Возможно, другие метаболиты дезоксикортикостерона играют более важную роль в развитии гипертензии.

При дефекте 11 β -HSD 11-дезоксикортизол и дезоксикортикостерон неэффективно превращаются в кортизол и кортикостерон соответственно. Уменьшенная продукция периферических глюкокортикоидов приводит к активации механизма обратной связи в гипоталамусе и гипофизе, вызывая увеличение секреции АКТГ, который стимулирует пучковую зону коры надпочечников. При этом увеличивается продукция предшественников стероидов, расположенных выше блокированной 11 (3-гидроксилазы) ступени биосинтеза кортикостероидов. В связи с этим диагностика недостаточности 11 (3-Г может быть осуществлена на основании высокого базального или АКТГ-стимулированного уровней дезоксикортикостерона и /или 11- дезоксикортизола в плазме крови. При стимуляции АКТГ уровни дезоксикортикостерона и /или 11-дезоксикортизола в плазме крови увеличиваются более чем в 3 раза в зависимости от возраста [192]. При классической форме у большинства пациентов авторы отмечают значительное увеличение обоих гормонов, у некоторых пациентов отмечено селективное увеличение одного из двух гормонов. Мочевые 17-кетостероиды также увеличены, отражая увеличение перехода предшественников по пути образования половых стероидов. Возможно из-за того, что дезокси кортикостерон и некоторые метаболиты являются минералокортикоидными агонистами, активность ренина плазмы у подростков обычно подавляется, и уровень альдостерона становится низким, хотя способность синтезировать

альдостерон не страдает. У новорожденных детей диагностика недостаточности И (3-Г затруднена из-за отсутствия гипертензии и подавленного ренина [185]. Возможна ошибочная диагностика дефекта 21-Г, если специально не измеряют уровень дезоксикортикостерона или 11-дезоксикортизола.

Анализ литературы показал, что для лабораторной диагностики стертых форм ВГКН с недостаточностью 21 гидроксилазы и, особенно, для диагностики дефекта 11 β -гидроксилазы необходимы дополнительные биохимические критерии. Особую актуальность представляет дифференциальная диагностика этих форм заболеваний, т.к. нет единой точки зрения в отношении лабораторных критериев стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, особенно с недостаточностью 11 (3-Г), при проведении пробы с кортикотропином.

Выявление заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы на субклиническом уровне вызывает существенные трудности и требует изучения не только секреции кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза [13,14,140,177,183,192].

Приведенные данные подчеркивают недостаточную информативность перечисленных методов исследования при дифференциации различных причин возникновения гиперкортицизма. Особое значение приобретают хроматографические методы анализа, которые, наряду с качественным и количественным анализом индивидуальных компонентов, позволяют получать стероидные профили крови и мочи, являющиеся ценными нарушениями диагностическими тестами для заболеваний, связанных с синтезом и метаболизмом стероидных гормонов [13, 14, 64].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Диссертационное исследование основано на сравнительном анализе результатов обследования 142 юношей Самаркандской области в возрасте от 15 до 23 лет, средний возраст составил $19,2 \pm 0,2$ года (табл. 1). В соответствии с индексом массы тела (ИМТ) пациенты были распределены в 4 группы. 1-ю группу составили 15 больных с ИМТ от 25 до $27,4 \text{ кг/м}^2$ (средний возраст $19,7 \pm 1,6$ года). Во 2-ю группу вошли 25 юношей с ИМТ от $27,5$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ (средний возраст $18,5 \pm 2,7$ года). В 3-ю группу было включено 54 пациента с ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ (средний возраст $19,8 \pm 1,4$ года). 4 группу составили 26 больных с нормальным ИМТ и артериальной гипертензией (средний возраст $18,9 \pm 1,5$ года). В контрольную группу (группа 5) включено 22 здоровых юноши (средний возраст $18,3 \pm 0,9$ года) с нормальными массой тела и артериальным давлением. Отбор больных производился на кафедре эндокринологии СамМИ и областном эндокринологическом диспансере. Средний возраст больных во всех группах значимо

не различался.

Таблица №1

Характеристика групп больных

Группа обследованных	Характеристика	Число наблюдений	Средний возраст (M±t, годы)	ИМТ, (M±t)
1	ИМТ 25,0-27,4 кг/м ²	15	19,7±1,6	26,8±0,7
2	ИМТ 27,5-29,9 кг/м ²	25	18,5±2,7	28,9±1,8
3	ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²	54	19,8±1,4	33,9±1,6
4	Больные с нормальным ИМТ и артериальной гипертензией	26	18,9±1,5	23,1±0,5
5	Здоровые лица	22	18,3±0,9	21,5±2,2

2.2. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Общеклиническое обследование включало сбор анамнестических данных (черепно-мозговые травмы в прошлом, патология беременности у матери, наличие сопутствующих хронических заболеваний), физикальное обследование (оценка телосложения, измерение роста и веса пациентов с расчетом ИМТ). Для оценки степени ожирения определялся индекс массы тела, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту человека в метрах, возведенному в квадрат (кг/м²). Согласно критериям ВОЗ (1998 г.), при ИМТ равном 25,0-29,9 кг/м² диагностировали избыток массы тела, при ИМТ равном 30,0—34,9 кг/м² - ожирение I степени, при значении ИМТ 35,0-39,9 кг/м² - ожирение II степени, а при ИМТ 40 кг/м² и более - ожирение III степени. В исследование были включены пациенты с избыточной массой тела и ожирением I степени, а также больные с нормальным весом и сопутствующей артериальной гипертензией. Больные с более высокими степенями ожирения (II и III степеней) в¹ исследование не включались. Большое значение придавалось характеру распределения

подкожно-жировой клетчатки, наличием стрий, гинекомастии. Характер гинекомастии уточнялся с помощью ультразвукового исследования молочных желез.

Проводился осмотр наружных половых органов с измерением длины пениса и объема яичек с помощью тестометра Прадера.

Таблица №4
Всем больным проводилось измерение и мониторинг артериального давления. Артериальное давление измерялось на правом предплечье в положении сидя, с помощью тонометра OMRON, Япония. Артериальная гипертензия (АГ) оценивалась по характеру (постоянная, пароксизмальная, смешанная), а также по уровню артериального давления, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Международным обществом по изучению артериальной гипертонии (МОАГ) и ВОЗ в 1999 г. уточнены цифры нормального артериального давления и изменена классификация артериальной гипертензии (табл.2). ВОЗ предложена уточненная классификация артериального давления (АД).

Таблица №2

Классификация артериальной гипертензии по уровню артериального давления (ВОЗ, 1999)

Категория	Систолическое АД (мм рт ст)	Диастолическое АД (мм рт ст)
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	< 130	<85
Повышенное нормальное	130-139	85-89
1-я степень гипертензии (мягкая)	140-159	90-99
Подгруппа-пограничная	140-149	90-94
2-я группа гипертензии (умеренная)	160-179	100-109
3-я степень гипертензии (тяжелая)	>180	>110
Изолированная систолическая гипертензия	>140	<90
гипертензия	140-149	<90

2.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Для решения поставленных задач в работе были использованы методы определения гормонов с помощью обращенно-фазовой

Таблица №4
высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ), иммуноферментного анализа (ИФА), радиоиммунологического анализа (РИА). Проводились функциональные пробы с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина пролонгированного действия («Синактен-депо»), а также глюкозотолерантный тест (ГТТ).

2.3.1. Метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов

Хроматография-метод разделения смеси веществ на хроматографической колонке на отдельные компоненты, после которого с помощью детектора проводят их количественное определение и качественную идентификацию. Разделение смеси на отдельные компоненты происходит в результате их различного физического и химического взаимодействия с подвижной (элюентом) и неподвижной (насадкой) фазами при определенном давлении. Для разделения кортикостероидов нами применена обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, когда неподвижная фаза неполярная, а подвижная-сильнополярна (например, водные растворы ацетонитрила). Неподвижная неполярная фаза приобретает в этих условиях селективность, обусловленную гидрофобным взаимодействием. С этой целью используется силикагель с привитыми силанольными группами. Оптимизация хроматографического процесса должна предусматривать как улучшение разделения компонентов смеси, так и уменьшение размывания зон.

Основными требованиями к разрешению являются: разделяемые вещества должны удерживаться на неподвижной фазе, удерживание

разделяемых веществ должно различаться, хроматографическая колонка должна характеризоваться определенным количеством теоретических тарелок.

Количественно определяли в сыворотке крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11- дезоксикортизола (S), а также экскрецию свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой. Была получена количественная и качественная оценка стероидных профилей при различных заболеваниях коры надпочечников.

Анализ кортикостероидов в сыворотке крови и моче проведен на жидкостном хроматографе HPP-4001 с ультрафиолетовым детектором LCD2563 фирмы «LaboratomiPristrojePraha» (Чехия) в режиме изократического элюирования с ультрафиолетовым детектированием (254 нм) и на жидкостном хроматографе фирмы «Shimadzu» (Япония) с диодноматричным ■ спектрофотометрическим детектором с градиентным элюированием, колонка Luna(5 мкм), 100, 150 x 2 мм.

2.3.2. Радиоиммунологический метод количественного определения гормонов

Количественное определение содержания альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), адренкортикотропного гормона (АКТЕ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), соматотропного гормона (СТГ), 17-гидроксипрогестерона (17-01111), кортизола (К), тестостерона (Т), эстрадиола (Э2), дегидроэпиандростерон- сульфата (ДЭА- С) в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом с помощью стандартных тест-наборов фирмы «IMMUNOTECH», Чехия. Забор крови на альдостерон и АРП выполнялся пациентам после 20- 30 минут пребывания в горизонтальном положении.

Метод РИА основан на способности специфических белков связывать меченые гормоны и включает образование специфического прочного комплекса между белком и меченым соединением, вытеснение гормона из комплекса тождественным ему немеченым соединением, разделение свободной и связанной форм этого комплекса, выявление зависимости между количеством немеченого соединения и количеством связанной радиоактивности. Абсолютное содержание гормона определяли по калибровочной кривой, построенной по радиоактивности стандартных разведений гормона.

Для оценки состояния системы гипофиз-кора надпочечников определялись базальные уровни в крови АКТГ и кортизола в 9 ч утра (K_y), а также уровень кортизола в 21 ч (K_B). Оценка показателя, отражающего отклонение циркадного ритма секреции кортизола, рассчитывалась по следующей формуле: коэффициент ритма ($k_{\text{ритма}}$) = $(K_B / K_y) \times 100\%$.

2.3.3. Иммуноферментные методы анализа (ИФА)

Иммуноферментный анализ проводили с помощью стандартных тест-наборов фирмы DRG Instruments, Германия. Оптическую плотность измеряли на анализаторе STATFAX-2100 (США). Определяли следующие показатели: А4-андростендион, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), инсулин, С-пептид, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), лептин.

Для исключения феохромоцитомы как причины артериальной гипертензии всем больным проводилось исследование адреналина и норадреналина в моче, а также метанефрина и норметанефрина в крови и моче.

Для исключения вторичных форм ожирения (при гиперпролактинемии, гипотиреозе) всем больным исследовались уровни пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ).

2.3.4. Функциональные пробы Проба с дексаметазоном.

Всем пациентам для дифференциальной диагностики эндогенного функционального и органического гиперкортизолизма проводились функциональные пробы на подавление секреции кортизола и кортикотропина

с дексаметазоном.

Дексаметазон, синтетический глюкокортикоид, тормозит секрецию кортикотропина в аденогипофизе, вследствие чего снижается уровень кортизола в сыворотке крови. Юношам с избыточной массой тела и с ожирением проводили функциональную пробу с дексаметазоном. Использовалась методика пробы с 2 мг дексаметазона в сутки (малая дексаметазоновая проба). Исследуемый принимал внутрь дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 3 суток и 0,5 мг в 6 ч утра на 4-е сутки. На основании согласительного симпозиума в октябре 2002г. в г. Анкона (Италия), явный синдром Иценко-Кушинга исключается при подавлении уровня кортизола после приема дексаметазона в утренние часы менее 50 нмоль/л [66, 154].

Проведение пробы включало:

а) изучение фоновых уровней в крови кортизола, кортизона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола и АКТГ и на 4-й день после приема дексаметазона;

б) изучение суточной экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой до проведения пробы и за 3-и сутки приема дексаметазона.

Для оценки степени подавления уровня кортизола дексаметазоном использовался показатель, вычисляемый по формуле:

коэффициент подавления (к подавления) $= (K_{\text{пр}} / K_{\text{у}}) \times 100$, где $K_{\text{у}}$ ~ уровень кортизола до пробы; $K_{\text{пр}}$ - уровень кортизола на фоне пробы с 2 мг дексаметазона. Значения $K_{\text{пр}} = 50,0$ нмоль/л и более свидетельствовало о нарушении регуляции гипофизарно-адреналовой системы.

Однако, специфичность данного теста ограничена у пациентов с субклиническим СИК, при активных и хронических заболеваниях [66]. Для выработки дополнительных критериев диагностики субклинического СИК пробу с дексаметазоном оценивали по уровням промежуточных продуктов надпочечникового стероидогенеза, исследуя содержание кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола. Исследовали также экскрецию свободных кортизола и кортизона с мочой, которая собиралась на 3-й день приема дексаметазона.

Пациентам, у которых отмечалось недостаточное подавление уровня кортизола крови при малой дексаметазоновой пробе, проводилась большая дексаметазоновая проба с 8 мг дексаметазона в сутки (по 2 мг дексаметазона через каждые 6 ч в течение 3 суток). Уровень кортизола на фоне пробы с 8 мг дексаметазона ($K_{\text{пр}}$) 50,0 нмоль/л и более свидетельствовал о нарушении регуляции гипофизарно-адреналовой системы.

Функциональная проба с кортикотропином. При стертой форме ВГКН с дефектом 21-Г основным диагностическим критерием является увеличение в крови базального уровня 17-ОНП, а при его пограничных уровнях диагноз устанавливается по результатам пробы с кортикотропином. Предложены разные методы оценки данной пробы. Одни авторы диагностическим критерием считают подъем уровня 17-ОНП через 9 часов после введения кортикотропина больше 10,0 нг/мл [31, 39]. Другие исследователи оценивают пробу с кортикотропином на основании подъема уровня 17-ОНП и уровня кортизола, рассчитывая затем критерий «Д».

В нашей работе диагноз стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы устанавливали при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина пролонгированного действия («Синактен-депо») с определением в крови уровней кортизола и 17-гидроксипрогестерона (17- ОП) в 9 ч утра и через 9 ч после введения кортикотропина по методике Дзенис И.Г. с соавторами [24]. Расчет коэффициента «Д» проводили по формуле:

Таблица №4

$$D=0,052(X_1)+0,005(X_2)-0,018(X_3),$$

где X_1 -значение 17-ОП через 9 час.после введения АКТГ,

X_2 -отношение базальных уровней кортизол/17-ОП,

X_3 -отношение кортизол/17-ОП через 9 час.после введения АКТГ. Стертую форму ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы диагностировали при $D>0,069$ [24].

Для диагностики дефекта 11 Р-гидроксилазы при проведении пробы с кортикотропином дополнительно оценивали динамику уровней в крови кортизола, кортизона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона и 11- дезоксикортизола по данным ВЭЖХ (Великанова Л.И и соавт., патент на изобретение №2279090, 2004).

Глюкозотолерантный тест. Для выявления инсулинорезистентности проводился глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением в сыворотке крови уровней глюкозы, инсулина и С-пептида натощак и через 2 часа после нагрузки с 75 г глюкозы и расчетом индекса НОМА-IR.по формуле: уровень инсулина (натощак в мкЕД/мл) x уровень глюкозы (натощак в моль/л)/22,5. Значение выше 2,77 может свидетельствовать о нарушении восприимчивости тканей к инсулину (инсулинорезистентности).

2.4. Методы топической диагностики

Всем* больным при подозрении на синдром Иценко-Кушинга для исключения образований гипофиза и надпочечников была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и надпочечников' с контрастированием. МРТ производили на высокопольном томографе МАГНЕТОН 63 SP («Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, сверхпроводящем, открытого типа, в T1 и T2 режимах. В режиме T1 исследовали аксиальные (время повторения 570 мс, время эхо 10 мс, толщина среза 5 мм, расстояние между срезами 1 мм, матрица 224*320) и сагиттальные (время повторения 470 мс,

время эхо 10 мс, толщина среза 5 мм, расстояние между срезами 1,5 мм, матрица 256*320) изображения. В режиме T2 оценивали аксиальные изображения (время повторения 5800 мс, время эхо 120 мс, толщина среза 5 мм, расстояние между срезами 1 мм, матрица 224*320).

2.5. Методы статистического анализа данных

Статистическая ^{Таблица №4} обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета STATISTICAforWIN[№]OWS(ВерсМ 5.5). Для создания матрицы данных использовалась программа MicrosoftExcelТ.О. Количественные показатели представлены в виде средних значений (M)±стандартная ошибка от среднего значения (т). Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерия Манна-Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Выводы базировались только на статистически значимых различиях. Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ [10, 19,].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

При опросе пациентов основными жалобами были: головные боли неопределенной локализации, прибавка веса за последние 0,5-1 год, повышение артериального давления, повышенная утомляемость и снижение работоспособности, снижение внимания и памяти на текущие события, снижение настроения, появление стрий на внутренней поверхности плеч, бедер, ягодицах. У небольшого количества больных были жалобы на угревую сыпь (акне), выпадение волос на голове (аллопеция) по андройдному типу (табл.3).

Таблица №3

Жалобы больных

Характеристика жалобы	Количество больных (n=120)	% от общего количества
Аллопеция (по андрогенному типу)	2	1,6
Акне	7	6,0
Снижение внимания и оперативной памяти	58	48,4
Стрии	78	65,1
Повышение массы тела	79	66,1

vk

Сниженный фон настроения	89	74,3
Повышение артериального давления	95	79,2
Головные боли неопределенной локализации	100	83,2
Утомляемость, снижение работоспособности	102	85,2

По данным анамнеза 25,7% (n=31) обследованных перенесли легкой и средней степени тяжести черепно-мозговые травмы в детском и пубертатном периодах. Патология беременности у матери (хроническая фетоплацентарная недостаточность) отмечалась в 12,6% (n=15) случаев. У 85,9% (n=103) больных была ранее диагностирована вегетососудистая дистония, которая у 79,2% (n=95) из них протекала по гипертоническому типу. При сборе анамнеза, анализе медицинской документации сахарного диабета, наследственных синдромов не было выявлено.

При осмотре юношей стрии были выявлены у 78 человек (65,1%). 56% (n=67) больных они по характеру были полиморфные, нежного розового цвета. У 9,2% (n=11) пациентов выявлялись фиолетовые стрии с атрофическим дном, у всех этих больных впоследствии диагностирован субклинический синдромом Иценко-Кушинга.

В группе пациентов с ожирением были отмечены псевдоевнухоидные черты телосложения. Ложная гинекомастия в данной группе была выявлена у 22 обследованных (18,3%), характер которой был подтвержден при проведении ультразвукового исследования молочных желез. Рост больных колебался от 164 до 197 см составил в среднем 180 см.

При осмотре и оценке размеров наружных половых органов признаков гипогонадизма

выявлено не было ни у одного больного.

Артериальная гипертензия отмечалась у 95 юношей (79,2%) и чаще имела кризовый характер. Стойкое повышение артериального давления было выявлено у 34 пациентов (35,7%),

Таблица №4

Группа обследо	Характеристика	Число наблюдений	С повы- шением АД (n=95)	Без повы- шения АД (n=25)
1	ИМТ 25,0-27,4 кг/м ²	15	n=7	n=8
2	ИМТ 27,5-29,9 кг/м	25	n=22	n=3
3	ИМТ 30,0-34,9 кг/м	54	n=40	n=14
4	Больные с нормальным ИМТ и артериальной гипертензией	26	n=26	n=0

Частота артериальной гипертензии (АГ) в группах.

При обследовании юношей диагностированы следующие заболевания коры надпочечников: стертые формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВЮНН) с дефектом 21 гидроксилазы (21-Г) и 11 β -гидроксилазы (11 β -Г), функциональный гиперкортицизм (ФГК), субклинический синдром Иценко-Кушинга (СИК) и один больной с болезнью Иценксг-Кушинга (БИК) (табл. 4). На основании данных, полученных при проведении пробы с 2 мг дексаметазона, у 63 юношей (52,5%) был диагностирован функциональный гиперкортицизм. Максимальное количество таких больных было в группе с ожирением I степени. В этой же группе у 15 пациентов (27,7%) не было выявлено повышения уровня кортизола сыворотки крови и ритм его секреции был сохранен (табл.5).

Субклинический СИК был диагностирован у 11 юношей с избыточной массой тела и ожирением (11,7%), при этом наибольшее количество пациентов с данной патологией наблюдалось в группе с ожирением. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) надпочечников у 3 больных были обнаружены аденомы коры надпочечников, у 4 юношей была выявлена гиперплазия коры надпочечников.

По результатам МРТ гипофиза с введением контрастного вещества были обнаружены микроаденомы гипофиза у 10 больных: у 1 пациента из группы с ИМТ 25,0-27,4 кг/м², у 1 юноши с ИМТ 27,5-29,9 кг/м², в группе с ожирением микроаденомы гипофиза выявлены у 8 обследуемых (14,8%). Таким образом, в группе с ожирением было выявлено наибольшее количество образований гипофиза.

Стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы была выявлена у 42 больных в группах с ИМТ <30 кг/м², что составило 3,3% от общего количества обследуемых.

Таблица №5

Частота встречаемости заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы

в группах больных с различным индексом массы тела (n=T20)

Заболевания гипофизарно-надпочечниковой системы	Юноши с ИМТ 25,0-27,4 кг/м ²	Юноши с избыточным весом с ИМТ 27,5-29,9 кг/м ²	Юноши с ожирением I ст. с ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²	Юноши с нормальным весом и АГ
Группа	1 (n=T5)	2 (n=25)-	3 (n=54)	4 (n=26)
Функциональный гиперкортицизм (n=63)	11 (73,3%)	17 (68,0%)	29 (50,0%)	6(23,1%)
Субклинический синдром Иценко- Кушинга (n=11)	1 (6,67%)	1(8,0%)	9(16,6%)	0
ВГКН-стертая форма (дефект 21- гидроксилазы)(n=4)	2(13,3%)	2(8,0%)	0	0
ВГКН-стертая форма	1 (6,67%)	4(16,0%)	0	6(23,1%)

(дефект 11 гидроксилазы)(n=11)				
Синдром Иценко-Кушинга гипофизарного генеза (n=T)	0	0	1 (1,8%)	0

Общее количество пациентов со стертой формой ВГКН вследствие дефекта 11 (3-Г составило 11 юношей (9,1%). Частота этой ферментопатии была наиболее высока в группе больных с нормальным весом и артериальной гипертензией и составила 23,1% (6 больных) в этой группе. В этой же группе у 6 юношей (23,1%) был диагностирован функциональный гиперкортицизм. У остальных 14 больных (53,8%) изменений в гипофизарно-надпочечниковой системе выявлено не было, при магнитно-резонансной томографии гиперплазия надпочечников не обнаруживалась. Таким образом, у этих пациентов была диагностирована эссенциальная артериальная гипертензия (по критериям ВОЗ).

3.2. Гормональные показатели гипофизарно-адреналовой системы у больных в группах с различным индексом массы тела

У юношей с избыточной массой тела и ожирением отмечена активация глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников, то есть тотальный гиперкортицизм

Среднее содержание в крови базального кортикотропина и кортизола было значимо повышено у юношей с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой здоровых лиц. Значимое увеличение содержания кортизола в вечернее время наблюдалось в группах с ИМТ выше $27,5 \text{ кг/м}^2$, о чем свидетельствует увеличение коэффициента ритма секреции кортизола ($K_n/K_y \times 100\%$), который был выше 50% в группах 2 и 3. Наиболее высокое значение коэффициента ритма секреции кортизола ($67,3 \pm 2,5\%$) отмечено в группе с ожирением 1 степени (табл. 6). Отмечалось статистически значимое

повышение уровней кортикотропина и кортизола в группах пациентов с увеличением массы тела.

Статистически значимых различий коэффициента ритма секреции в группе больных с ИМТ 25,0-27,4 кг/м по сравнению с группой контроля не было выявлено, но в данной группе тем не менее отмечалось значимое повышение кортикотропина (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о наибольшем повышении кортизола крови у больных в группе с ИМТ 27,5—29,9 кг/м², тогда как при ожирении появляется нарушение ритма секреции кортизола.

Таблица №6
у юношей с различным индексом массы тела

Показатели	Юноши с ИМТ 25,0-27,4 кг/м ² (n=15)	Юноши с ИМТ 27,5-29,9 кг/м ² (n=25)	Юноши с ИМТ 30,0-34,9 кг/м ² (n=54)	Юноши с нормальным весом и артериальной гипертензией (n=26)	Здоровые юноши (n=22)
	1	2	3	4	5
АКТГ, пг/мл	43,2±6,3**	48,8±5,7**	52,4±3,0**	38Д±3,6*	18,2±3,2
КДнмоль/л	579,1 ±37,4*	560Д±28,6*	556,7±26,7*	431,1 ±23,8	386,5±26,4
(К.), нмоль/л	207,7±21,9	3Т4Д±17,2*	380,7±16,5**	172,7±19,1	164,7±24,9
(Кв/Ку) x 100%	35,8±5,2	56,1 ±4,0*	67,3±2,5**	40,0±4,4	44,4±3,7
Кпр, нмоль/л	42Д±7,2	62,8± 15,8	83,9±23Д	36,6±14,3	33,4±2,8
ДГЭА-С, мкг/мл	3,3±0,2	4,9±0,3 *	4,7±0,3*	3Д±0,5	2,6±0,1
Андростендион нг/мл	3Д±0,5	6,1±0,8**	4,9±0,6*	2,7 ±0,6	1,7±0,2

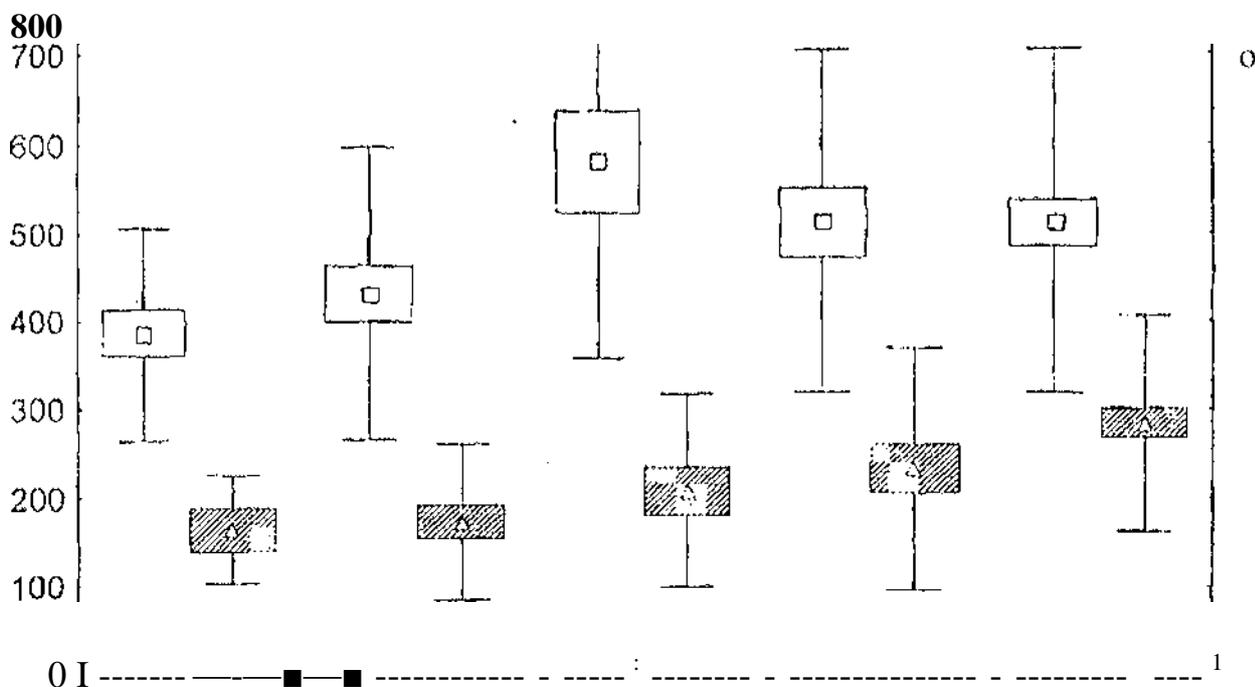
Альдостерон, пг/мл	140,9±17,5 * *	161,7±20,7 **	146,4±12,8 *	109,5±15,8 *	69,7±14,8
АРП,нг/мл/час	1,8±0,7	1,4±0,2	1,5±0,2	2,1±0,2*	0,9±0Д

Примечание: p-уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц. *-p<0,05; **-p<0,01

Содержание гормонов в сыворотке крови

Средние значения ДГЭА-С были значимо повышены в группах 2 и 3, т.е, у юношей с ИМТ больше 27,5 кг/м. Увеличение уровней андростендиона и альдостерона отмечены у юношей с избыточной массой тела (1 и 2 группы) и ожирением при сравнении с группой контроля.'

У юношей с нормальным весом и артериальной гипертензией (АГ) установлено повышение уровней альдостерона и активности ренина плазмы (АРП) при сравнении с группой контроля (табл. 6). Однако уровни альдостерона, а также кортизола и ДГЭА-С были выше у юношей с ожирением и АГ при сравнении с соответствующими показателями у пациентов с нормальным ИМТ и АГ (p—0,048, p—0,01 и p=0,02 соответственно).



Контроль Норма Избыт-1 Избыт-2 Ожирен
 Кортизол утро л Кортизол вечер Группы

Рис. 1. Соотношение утреннего и вечернего кортизола в 5 группах
 Примечание: «Норма»-группа юношей с нормальным ИМТ и АГ, «Избыток 1»-группа юношей с ИМТ 25-27,4 кг/м², «Избыток 2»-группа юношей с ИМТ 27,5-29,9 кг/м².

3.3. Результаты исследования липидного спектра, глюкозотолерантного теста, лептина, гипофизарно-гонадной функции у юношей в различных группах

При исследовании липидного профиля у юношей с различным индексом массы тела обнаружено, что изменения в липидограмме нарастают с

*

увеличением массы тела и, если в группе с ИМТ от 25,0 до 27,4 кг/м уровни холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) лишь незначительно изменяются, то у пациентов с ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м² отмечено более выраженное и статистически-значимое нарастание этих показателей с незначительным снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и подъемом коэффициента атерогенности по сравнению с этим показателем в группе контроля. У пациентов с ожирением выявлено снижение фракции ЛПВП и повышение уровней ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,01$). У пациентов с нормальной массой тела и артериальной гипертензией статистически значимых различий показателей липидного спектра по сравнению с контрольной группой не было выявлено (табл. 7).

Таблица №7

Липидный профиль у юношей в зависимости от индекса массы тела

Группы	ОХ	ТГ	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	ммоль/л	П	ммоль/л
Здоровые лица (n=22)	4,1±0,8	1,1±0,4	1,9±0,3	2,8±0,9	0,5±0,4	3,4±0,5
ЩГ 25,0-27,4 (n=15)	4,3±0,1	1,3±1,7	1,7±0,6	3,0±0,2	0,6±0,1	3,8±0,2
ИМТ 27,5-29,9 (n=25)	4,7±0,7	2,3±0,5 *	1,4±0,5	3,4±0,7	0,7±0,6	4,4±0,6
ИМТ 30-34,9 (n=54)	5,7±0,6 *	2,4±0,5 **	1,3±0,3 *	3,9±0,6 *	1,0±0,6	5,2±0,5 *
Больные с нормальным весом и АГ (n=26)	4,3±0,9	1,5±1,4	1,7±0,6	2,8±1,3	0,6±0,3	3,5±0,7

Примечание: Достоверные различия с показателями здоровых лиц. *- $p < 0,05$;

** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

В настоящем исследовании для выявления инсулинорезистентности всем юношам проводился глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением в сыворотке крови уровней глюкозы, инсулина и С-пептида натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы с расчетом индекса НОМА-IR (табл. 8). Таблица №8

Значения глюкозы, инсулина, С-пептида, НОМА-IR у больных до и после _____ приема 75 граммов глюкозы

Показатели	Здоровые	ИМТ	ИМТ	ИМТ	Больные с нормальным весом и АГ (n=26)
	лица (n=22)	25,0-27,4 (n=15)	27,5-29,9 (n=25)	30-34,9 (n=54)	
1-ГЛ ммоль/л	4,2±0,5	4,3±0Д	4,4±0Д	4,9±0,7	4,7±0Д
2- Г Л ммоль/л	5,1 ±0,7	5,7±Q,2	5,9±0,2	6,2±0,1 *	6,2±0Д
1-ИНС. мк/МЕ/мл	8,9±0.7	12,5±2,5	20,3±2Д **	25,1±1Д ***	10,2±1,4
2-ИНС мк/МЕ/мл	15,4±1,9	19,3±4Д	41,6±6,2 **	51Д±4,48 **	17,4±4Д
ГСП нг/мл	1,9±0,1	2,6±0,2	3,6±0,3 *	4,9±0,2	2,6±0,3
2-СП нг/мл	2,8*1,5	4,8±0,8	6,9±0,8 *	7,5±0,5 **	3,6±0,9
НОМА-IR	1,7±0,7	2,4±1,3	3,9±0,9	5,4±1Д *	2,1±1,2 *

Примечание: Достоверные различия с показателями здоровых лиц. *-

p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

1 -GLU, 2-GLU- глюкоза натощак (1) и после нагрузки 75 г глюкозы (2)

1- ИНС , 2- ИНС- инсулин базальный и постнагрузочный 1- СП, 2- СП- С- ' пептид базальный и постнагрузочный

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность выявлена у пациентов с индексом массы тела больше $27,5 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с группами с

ИМТ менее $27,4 \text{ кг/м}^2$. Это также подтверждалось при расчете индекса НОМА-IR (табл. л.8). Среднее значение индекса НОМА-IR в группе пациентов с ожирением было выше $2,77$, также как в группе больных с ИМТ от $27,5$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ ($4,0 \pm 0,2$), тогда как в группе с ИМТ от $25,0$ до $27,4 \text{ кг/м}^2$ индекс НОМА-IR не отличался от соответствующего показателя в контрольной группе.

В группах с ИМТ от $27,5$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ и с ожирением наблюдались повышение уровней лептина и эстрадиола и снижение уровней глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и тестостерона по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля (табл. 9).

Между уровнями тестостерона и ГСПГ выявлена прямая корреляционная связь ($p=0,02$, $r=0,47$) а между тестостероном и лептином- отрицательная ($p=0,03$, $r=-0,43$).

У юношей с ИМТ от $25,0$ до $27,4 \text{ кг/м}^2$ уровни тестостерона и лептина не отличались от соответствующих показателей у здоровых.

Таким образом, у юношей с ИМТ от $25,0$ до $27,4 \text{ кг/м}^2$ в отличие от юношей с ИМТ более $27,5 \text{ кг/м}^2$ (2 и 3 группы) определялись нормальные уровни тестостерона, ДГЭА-С, не было выявлено гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и гиперлептинемии.

Уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов во всех группах статистически значимо не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц.

Выявлялось незначимое снижение ЛГ в группе юношей с ожирением, однако в этой же группе отмечалось незначимое снижение среднего уровня тестостерона, что не сопровождалось какой-либо клинической симптоматикой.

Содержание в сыворотке крови лептина, лютеинизирующего,

фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны, у юношей в зависимости от индекса массы тела

Таблица №9

сравнению с группой здоровых лиц *- p<0,05; **- p<0,01

3.4. Содержание кортикостероидов в сыворотке крови у обследованных больных при определении методом высокоэффективной жидкостной

Показатели	Юноши с ИМТ 25,0-27,4 кг/м ² (n=15)	Юноши с ИМТ 27,5-29,9 кг/м ² (n=25)	Юноши с ИМТ 30,0-34,9 кг/м ² (n=54)	Юноши с нормальным ИМТ и АГ (n=26)	Здоровые юноши
	2	3	4	5	
Лептин, нг/мл	5,7±3,7	34,2±5,4 **	46,8±6,0 **	4,3±2,9	3,9±0,7
ЛГ, МЕ/л •	4,9±2,6	2,4±1,1	2,1 ±0,5	4,3±0,7	5,9±3,1
ФСГ, МЕ/л	4,3±2,9	3,9±2,1	3,1 ±0,9	4,1±2,7	4,9±2,9
ГСПГ, нмоль/л	22,3±4,8	17,3±3,2 *	16,6±2,2 % *	36,9±3,1	44,8±2,2
Тестостерон, нмоль/л	18,1 ±2,1	16,9±2,5 *	12,8±1,7	21,3±3,1	22,6±1,0
Эстрадиол, пг/мл	33,5±Г,7	46,0±8,0 *	61,3±2,5	24,1±1,3	23,6±2,0

Примечание: p- уровень статистической значимости различий по

хроматографии

В нашем исследовании особый интерес представляло изучение особенностей

стероидогенеза у больных с избыточной массой тела, ожирением и нормальным весом с артериальной гипертензией.

При исследовании кортикостероидов с помощью ОФ ВЭЖХ наиболее значимые нарушения надпочечникового стероидогенеза обнаружены в группах 2 и 3 (то есть с ИМТ от 27,5 кг/м²). У юношей 2 группы (ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м²) установлено значимое увеличение по сравнению с группой контроля уровня кортикостерона, экскреции свободного кортизола и свободного кортизона. У юношей с ожирением отмечено повышение уровня кортикостерона и экскреции свободного кортизона с мочой. Индекс свободный кортизол/свободный кортизон мочи (UFF/UFЕ) у юношей 1, 2 и 3 групп не отличался от соответствующего показателя у здоровых лиц (табл. 10). У 50% юношей с ожирением индекс UFF/UFЕ снижен (<0,25).

Таблица №10

Данные ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче у юношей с избыточной массой тела, ожирением и у здоровых лиц

Показатель	Здоровые (n=22)	Юноши с ИМТ от 25,0 до 27,4 кг/м ² (n=15)	Юноши с ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м ² (n=25)	Юноши с ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м ² (n=54)
Кортизол (F), нг/мл	65,9±5,6	72,9±2,2	78,0±8,2*	90,9±6,8*
Кортизон (E), нг/мл	18,6±1,8	20,4±3Д	22,2±1,9	23,9±1,8
Кортикосгерон (B), нг/мл	2,2±0,3 •	4,8±1,6*	6,5±1,4*	5,3±0,8*
11 -дезоксикортико- стерон (DOC),нг/мл	2,5±0,5	4,3±1,0	4,0±1,0	4,9±0,8
11-дезокси- кортизол (S), нг/мл	2,3±0,4	3,8±1.,4	2,9±0,5	4,8±0,9*
F/E	3,5±0,2	3,6±1,5	3,5±0,3	4,0±0,9
Свободный кортизол мочи (UFF), мкг/с	14,0±3,7	21,4±4,6	25,1±3,0*	28,3±5,0
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/с	43,0±1,6	45,7±8,8	67,8±17,2*	75,4±10,9*
UFF/UFE	0,32±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1

Примечание: p- уровень статистической значимости различий по сравнению

с группой здоровых лиц *-p<0,05; **-p<0,01

Получены отрицательные корреляционные связи ИНС-2 с UFF/УFE(p=0,046, r=-0,48) и С-пептида с индексом UFF/УFE(p=0,038, r=-0,35), а также положительная корреляционная связь СП-2 с УFE(p=0,02, r=0,75).

Статистически значимое повышение уровня в крови кортизола (F) обнаружилось у юношей с избыточной массой тела (группа 2) и в группе с ожирением по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица №11

Данные ОФ ВЭЖХ кортикостероидов в сыворотке крови и моче у юношей с артериальной гипертензией

Показатель	Здоровые (n=22)	Юноши с артериальной гипертензией ИМТ 25,0-34,9кг/м² (n=69)	Юноши с артериальной гипертензией и нормальным ИМТ (n=26)
Кортизол (F), нг/мл	65,9±5,6	87,6±5,0*	70,4±9,1
Кортизон (E), нг/мл	18,6±1,8	21,6±1,1	22,8±4,3
Кортикостерон (B), нг/мл	2,2±0,3	5,5±0,6*	3,7±0,8
11-дезоксикортикостерон (DOC), нг/мл	2,5±0,5	4,2±0,7*	2,9±0,8
11-дезоксикортизол (S), нг/мл	2,3±0,4	4,0±0,6	■7,1±2,3*
F/E	3,5±0,2	3,6±0,1	3,0±0,5

Свободный кортизол (UFF), мкг/с мочи	14,0±1=3,7	27,5±1,5*	24,3±7,8
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/с	43,0±1,6	70,9±4,8*	53,6±9,0
UFF/UFE	0,32±0,2	0,5±0,3	0,4±0,6

Примечание: p- уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц. *- p<0,05; **-p<0,01

У пациентов с артериальной гипертензией и ИМТ более 27,5 кг/м², в отличие от юношей с нормальным ИМТ и с АГ, были увеличены уровни кортизола в крови, кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, а также экскреция свободного кортизола и свободного кортизона с мочой (табл. 11).

У юношей с артериальной гипертензией и нормальной массой тела отмечено значимое увеличение уровня в крови 11-дезоксикортизола по сравнению с контрольной группой при нормальном уровне кортизола, что, возможно, связано с недостаточностью 11 (3-гидроксилазы у части больных в этой группе. Уровни в крови кортизола, кортизона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона, экскреция свободного кортизола и кортизона с мочой значимо не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц.

У 23,1% юношей с АГ с нормальным ИМТ (6 человек) установлен функциональный гиперкортицизм. У этих больных отмечено увеличение уровней кортизола в крови (127,3±5,8 нг/мл, p<0,0001) и кортикостерона (10,2±2,3 нг/мл, p<0,001), снижение данных показателей при проведении пробы с дексаметазоном более чем на 75%.

3.5. Лабораторная диагностика субклинического синдрома

Идеи ко-Куш и ига

Наиболее часто у обследованных юношей определялось нарушение ритма секреции кортизола, гиперкортицизм и повышенный уровень кортикотропина. При проведении пробы с 2 мг дексаметазона у юношей с ожирением было отмечено неполное подавление кортизола, среднее содержание которого в крови после пробы составило 83,9±1=23,1 нмоль/л.

У 20,2% (24 пациента) юношей с избыточной массой тела и ожирением были выявлены гиперкортизолизм, нарушение ритма секреции кортизола и его уровень при проведении пробы с 2 мг дексаметазона более 50 нмоль/л, причем у 5 из них при проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечалось подавление уровня кортикотропина менее чем на 50%. При проведении у этих юношей магнитно-резонансной томографии гипофиза были выявлены микроаденомы. Одному из пациентов, учитывая полное отсутствие подавления кортизола и кортикотропина крови на пробе с 2 мг дексаметазона, была проведена проба с 8 мг дексаметазона, при этом отмечалось достаточное подавление уровней кортизола, его предшественников и кортикотропина. При проведении топической диагностики микроаденома гипофиза была обнаружена через 6 месяцев после первого обследования. На основании лабораторных данных и результатов МРТ гипофиза больному был выставлен диагноз синдром Иценко-Кушинга гипофизарного генеза (подробно этот клинический случай будет описан в разделе «Приложение»). При осмотре все пациенты имели равномерное распределение подкожно-жировой клетчатки, клинических симптомов эндогенного гиперкортизолизма не было выявлено. По данным литературы последних лет пациенты без явных клинических проявлений гиперкортизолизма, имеющие не менее двух признаков нарушения регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы, могут быть расценены как субклинический синдром Иценко-Кушинга [138, 142, 184]. В соответствии с этими критериями в настоящем исследовании у 11 юношей (9,1% от общего количества больных) был диагностирован субклинический синдром Иценко-Кушинга. Дополнительные критерии данного заболевания были получены с использованием метода ОФ ВЭЖХ.

При исследовании спектра кортикостероидов методом ОФ ВЭЖХ у всех больных с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга обнаружены нарушения регуляции в гипофизарно-надпочечниковой оси, а также нарушения стероидогенеза.

Как при функциональном гиперкортицизме, так и при

субклиническом СИК, было выявлено повышение в крови уровней кортизола, кортикостерона, экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой. Однако только у юношей с субклиническим СИК отмечено увеличение в крови уровня

кортизол/кортизон крови и свободный кортизол/свободный кортизон мочи (табл. 12).

На фоне пробы с дексаметазоном у юношей с субклиническим СИК отмечено снижение с мочой свободного кортизола до $26,2 \pm 2,3$ мкг/сутки, свободного кортизона до $43,5 \pm 3,0$ мкг/сутки, уровней в крови кортикостерона до $4,1 \pm 0,9$ нг/мл и 11-дезоксикортизола до $7,9 \pm 0,5$ нг/мл по сравнению с соответствующими базальными уровнями, что менее чем на 50% по сравнению с исходным.

Таблица №12

Содержание кортикостероидных гормонов в крови у больных с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга и с функциональным

гиперкортицизмом

Показатели Кортикостероидов	Пациенты с субклиническим СИК (11=11)	Пациенты с функциональным гиперкортицизмом (n=63)	Р
Кортизол нг/мл	$138,0 \pm 10,4$	$124,5 \pm 7,9$	$p > 0,05$
Кортизон нг/мл	$25,4 \pm 3,2$	$29,8 \pm 3,0$	$p > 0,05$
Кортикостерон нг/мл	$6,9 \pm 3,2$	$7,7 \pm 1,3$	$p < 0,05$
11 -дезоксикортикостерон ДОС нг/мл	$3,2 \pm 0,2$	$4,4 \pm 1,3$	$p > 0,05$
11 -дезоксикортизола нг/мл	$10,1 \pm 6,2$	$4,4 \pm 1,1$	$p < 0,01$
кортизол/ кортизон	$5,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,7$	$p < 0,05$

Примечание: p- уровень статистической значимости различий в группах больных с субклиническим СИК и с функциональным гиперкортицизмом *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

У больных с функциональным гиперкортицизмом на пробе с дексаметазоном отмечено снижение экскреции свободного кортизола с мочой

до $3,3 \pm 2,1$ мкг/сутки (более чем на 60% по сравнению с исходным), свободного кортизона с мочой до $13,4 \pm 2,76$ мкг/сутки (более чем на 70% по сравнению с исходным), уровня в крови кортикостерона до $1,0 \pm 0,5$ нг/мл.

Таким образом, у больных с функциональным гиперкортицизмом и с субклиническим синдромом Иценко- Кушинга по данным ОФ ВЭЖХ были увеличены в крови уровни кортизола и кортикостерона, экскреция свободного кортизола и свободного кортизона с мочой. В группе с субклиническим СИК уровень в крови 11-дезоксикортизола и индексы F/E в крови и UFF/UFЕв моче были выше, чем в группе с функциональным гиперкортицизмом и в группе здоровых лиц. Данные экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой представлены в таблице 13.

Таблица №13

Экскреция свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) у юношей с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга и с функциональным гиперкортицизмом

Показатели	Пациенты с субклиническим СИК (n=ц)	Пациенты с функциональным гиперкортицизмом (n=63)	P
ЦРРмкг/сутки	$45,5 \pm 10,5$	$23,6 \pm 3,7$	$p > 0,05$
ЦРЕмкг/сутки	$73,7 \pm 12,5$	$52,2 \pm 5,0$	$p < 0,05$
UPF/UFE	$0,6 \pm 0,1$	$0,44 \pm 0,1$	$p < 0,05$

Примечание: p- уровень статистической значимости различий в группах больных с субклиническим СИК и с функциональным гиперкортицизмом *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ Уровни кортизола и кортикостерона у больных с субклиническим СИК статистически значимо не отличались от соответствующих показателей у пациентов с функциональным гиперкортицизмом. Однако было отмечено, что экскреция ШТИ ИРЕ были выше в группе с субклиническим СИК. В этой же группе уровень 11-дезоксикортизола был также выше, чем в группе пациентов с функциональным гиперкортицизмом ($p < 0,01$).

Более значимые изменения надпочечникового стероидогенеза наблюдались у пациентов с субклиническим СИК в сравнении с больными с функциональным гиперкортицизмом. У последних экскреция свободного кортизола и кортизона с мочой была повышена менее чем в 2 раза, в отличие от юношей с субклиническим СИК, где экскреция свободного кортизола и кортизона с мочой была повышена более чем в 4 раза (табл. 13).

Для дифференциальной диагностики гиперкортицизма использовалась проба с 2 мг дексаметазона. Новизна данного исследования заключалась в том, что не только базальные значения кортикостероидов, но и их значения на фоне пробы с дексаметазоном оценивались с помощью обращено-фазовой жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) с целью оценки промежуточных продуктов стероидогенеза и выявления субклинических форм заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы (табл. 14).

Как видно из таблицы 14, при проведении пробы с дексаметазоном у юношей с субклиническим СИК подавление кортизола и промежуточных

77

продуктов стероидогенеза составляло менее 50%, в отличие от больных с функциональным гиперкортицизмом, где снижение показателей было более 60%. При проведении пробы с дексаметазоном у больных с субклиническим СИК экскреция 1ЖРд, 1ЖЕд и коэффициент подавления экскреции UFF (UFF/i

/UFFt[,x100%) были значимо выше, чем у больных с функциональным гиперкортицизмом (табл. 15). Подавление экскреции свободного кортизола и кортизона с мочой у больных с субклиническим СИК было менее чем на 50%, в то время как у пациентов с функциональным гиперкортицизмом снижение экскреции свободного кортизола с мочой при проведении пробы с дексаметазоном было более 70%, а экскреции свободного кортизона с мочой – более 60% (табл. 15).

Таблица №14

Содержание кортикостероидных гормонов в крови по данным ОФ ВЭЖХ у больных с субклиническим синдромом Иценко- Кушинга и с функциональным гиперкортицизмом при проведении пробы с 2 мг дексаметазона

Показатели кортикостероидов (на пробе с 2 мг дексаметазона)	Пациенты с субклиническим СИК (n=11)	Пациенты с функциональным гиперкортицизмом	P
кортизол (F) нг/мл	32,0±6,7	2,9±0,7	p< 0,05
кортизон (E) нг/мл	9,3±1,5	1,5±0,3	p< 0,05
кортикостерона (B) нг/мл	4,1±0,9	1,0±0,5	p< 0,05
11-дезоксикортикостерон ДОС нг/мл	3,1±0,3	1,6±1,1	p<0,01
11-дезоксикортизола (S) нг/мл	7,9±0,5	1,3±1,1.	p<0,01

Таблица №15

Экскреция свободного кортизола и свободного кортизона у больных с субклиническим синдромом Иценко-Кушинга и функциональным гиперкортицизмом на пробе с 2 мг дексаметазона

Показатели (на пробе с 2 мг дексаметазона)	Пациенты с субклиническим СРЖ (n=11)	Пациенты с функциональным гиперкортицизмом (n=63)	P
UFF.fl (мкг/сутки)	26,2±2,3	3,3±2Д	p<0,001
UFЕfl (мкг/сутки)	43,5±3,0	13,4±2,7	p<0,01
ПТРд/иРЕд	0,6±0,3	0,2±0,3	p< 0,05
UFF _{fl} /UFF, {, x 100%	57,5±4,7	15,4±2,3	p<0,001
иРЕд /ЦЕЕф x 100%	59,0±2,3	37,6±2,3	p> 0,05

Примечание: UFF, }., ЦЕЕ(1>-фоновая экскреция кортизола и кортизона с мочой; UFFA,UFЕfl- экскреция кортизола и кортизона с мочой на пробе с дексаметазоном; /UFF<j>x 100%- коэффициент подавления

эксекрецииЮОРР; UFЕfl/ЦРЕф x 100%- коэффициент подавления экскреции UFE; p- уровень статистической значимости различий в группах больных с субклиническим СИК и с функциональным гиперкортицизмом *- p < 0,05;

.- p< 0,01; *-p< 0,001 (табл. 14, 15)

Р1а основании данных ИФА, РИА и ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови и мочи получены следующие информативные критерии субклинического СИК у юношей: увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи, повышение уровня кортизола в крови, уровень кортизола в крови после пробы с 2 мг дексаметазона больше 66 нмоль/л, увеличение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, повышение

уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола и снижение данных показателей при проведении пробы с дексаметазоном менее чем на 50%. Критериями диагностики функционального гиперкортицизма у юношей являются следующие показатели: повышение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, уровней в крови кортизола и кортикостерона, подавление при проведении пробы с дексаметазоном экскреции с мочой свободного кортизола более чем на 70% ($<7,0$ мкг/с), свободного кортизона более чем на 60% (<10 мкг/с), уровня в крови кортикостерона более чем на 70% ($<2,0$ нг/мл), уровень в крови кортизола меньше 50 нмоль/л при проведении пробы с дексаметазоном, нормальные индексы кортизол/кортизоли крови и свободный кортизол/свободный кортизон мочи. Образцы хроматограмм кортикостероидов крови юношей с синдромом Иценко- Кушинга и с функциональным гиперкортицизмом представлены в разделе «Приложения». Критерии лабораторной диагностики стертой формы ВГКН с дефектом Нр-гидроксилазы по данным ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови. Изменения стероидогенеза в коре надпочечников, характерное для ВГКН с дефектом 11(3-Г, отмечены у И больных, что составило 9,1% от общего количества больных. В группе юношей с нормальной массой тела и АГ при обследовании было выявлено наибольшее количество больных со стертой формой ВГКН с дефектом Пр-Г (6 человек), что составило 23,1% из всех пациентов этой группы. У всех больных с данной патологией основным симптомом была головная боль и повышение артериального давления. Нами проведена оценка пробы с кортикотропином по динамике данных ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови у больных с нарушениями надпочечникового стероидогенеза, характерными для дефекта 11 (3-Г. Следует отметить, что у этих больных исключена 21-гидроксилазная недостаточность (получен отрицательный результат пробы с синактеном, оцененный по уровням кортизола и 17-гидроксипрогестерона). У больных с подозрением на дефект 11р-Г выявлено фоновое увеличение в крови уровней 11 -дезоксикортизола, 11-

дезоксикортикостерона, кортикотропина, активности ренина плазмы, альдостерона, ДГЭА-С и андростендиона, уменьшение уровня кортизола, индексов кортизол/11-дезоксикортизол, свободный кортизол

мочи/свободный кортизон мочи и кортизол крови/кортизон крови при сравнении с группой здоровых лиц. Уровень 17-гидроксипрогестерона достоверно не отличался от группы здоровых лиц. Подъем уровней 11- дезоксикортизола и/или 11-дезоксикортикостерона у всех больных в этой группе дали возможность предположить ВГКН вследствие дефекта 11 (3-Г, констатировать, что дополнительными признаками этой ферментопатии могут быть уменьшение соотношения UFF/UFЕ, уменьшение экскреции UFFн UFЕС мочой, уменьшение уровня кортизола крови (табл. 16, 17).

Для подтверждения данного диагноза применялась проба с синтетическим аналогом кортикотропина («Синактен-депо»).

Таблица №16

Фоновые показатели кортикостероидов, надпочечниковых андрогенов, 17-гидроксипрогестерона у пациентов со стертой формой ВГКН вследствие дефекта 11 (3-гидроксилазы (11 (3-Г) и здоровых лиц

Фоновые показатели ,	Юноши с дефектом 11(3-Г(п= 11)	Здоровые лица (п = 22)	Р
Кортизол нг/мл	34,Ш,55	65,9±5,6	p<0,05
Кортизон нг/мл	15,8±2,7	25Д±1,8	p<0,05
Кортикостерон нг/мл	ЗД±1,4	2,2±0,3	p>0,05

11-дезоксикортикостерон нг/мл	6,1±3,2	2,5±0,5	p<0,05
11-дезоксикортизол нг/мл	11,5±1,7	2,3±0,4	p<0,01
кортизол/ кортизон	2Д±1,4	3,5±0,2	p<0,05
кортизол/11- дезоксикортизол	3,2±1,5	34,7±3,5	p<0,001
17-гидроксипрогестерон	1,9±1,2	1,2±1Д	p>0,05
дегидроэпиандростерон- сульфат	4,6±2Д	2,5±1,4	p<0,05
андростендион	5,4±3,1	1,9±1,9	p<0,01

Примечание: p - уровень статистической значимости различий от группы здоровых лиц * - p < 0,05; ** - p<0,01; *** - p< 0,001 У больных в этой группе отмечалось увеличение уровня АКТГ по сравнению со здоровыми лицами.

Активность ренина плазмы, (АРП) у юношей с подозрением на дефект 11(3-Г (1Д±0,8 нг/мл/час) достоверно не отличалась от группы здоровых лиц (0,9±0,1 нг/мл/час, p>0,05). Уровень в крови альдостерона не отличался значимо от показателя группы контроля (p>0,05).

Таблица №17

Фоновые показатели экскреции свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE) с мочой у пациентов со стертой формой ВГКН вследствие дефекта 11 Р-гидроксилазы (11Р-Г) и здоровых лиц

Фоновые показатели	Пациенты с дефектом 11Р-Г(п = 11)	Здоровые лица (п — 22)	p
UFF (мкг/сутки)	14,5±5,7	14,0±3,7	p>0,05
UFE (мкг/сутки)	75,7±36,2	43,0±1,6	p>0,05
UFF/UFE	0,19± 0,8	0,32±02	p<0,01

Примечание: p - уровень статистической значимости различий от группы здоровых лиц: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

На основании изменений показателей у юношей с дефектом 11 Р-Г в ходе пробы с синтетическим аналогом кортикотропина «Синактеном-депо» (табл. 18) установлены диагностические критерии стертой формы ВГКН с дефектом 11Р-Г: повышение 11 -дезоксикортизола более чем на 50%, андростендиона более чем на 30%, увеличение индексов кортизол/кортизон и кортизол/11-дезоксикортизол крови менее чем в 3 раза по сравнению с исходными уровнями. В ходе пробы при дефекте 11 Р-Г отмечено уменьшение прироста уровня кортикостерона по сравнению со здоровыми лицами (табл. 18).

Таблица №18

Показатели кортикостероидов, надпочечниковых андрогенов, 17-гидроксипрогестерона у пациентов с дефектом 11 (3-гидроксилазы и здоровых лиц после пробы с синактеиом депо

Показатели на фоне пробы с синактеном-депо	Пациенты с дефектом 11 (3-гидроксилазы (n=10)	Здоровые лица (n=10)	P
кортизол нг/мл	170,6±28,5	315,5±25,3	p<0,01
Кортизон нг/мл	34,2±7,1	30,3±8,5	p>0,05
Кортикостерон нг/мл	18,4±8,9	37,9±6,8	p< 0,05
11 -дезоксикортикостерон нг/мл	4,2±1,2	1,8±0,4	p<0,001
11 -дезоксикортизол нг/мл	17,4±6,5	1,3±0,5	p<0,001
кортизол/кортизон	4,1± 0,4	10,3±2,5	p>0,05
кортизол/11 - дезоксикортизол	9,8±2,1	305,2±30	p<0,001

17-гидроксипрогестерон нг/мл	5,2±1,3	3,6±1,4	p>0,05
дегидроэпиандростерон-сульфат мкг/мл	6,0±1,4	3,1±2,5	p<0,01.
Андростендион нг/мл .	7,1±1,6.	2,4±1,6	p<0,01.

Примечание: p - уровень статистической значимости различий от группы здоровых лиц * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001

Применение методов топической диагностики (МРТ надпочечников) в этой группе позволило выявить у 2 больных аденомы коры надпочечников (0,8x1,0x1,1 и 0,9x1,3x1,4 см), у 4-х юношей была выявлена гиперплазия коры надпочечников.

3.6. Критерии лабораторной диагностики стертой формы ВГКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы по данным ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови

У одного юноши в группе пациентов со стертой формой ВГКН вследствие дефекта 21-Г при проведении визуализирующих^ методов обследования обнаружено образование коркового слоя надпочечника размерами 1,4x1,1x0,9 см на фоне диффузного увеличения ткани надпочечника. Всего в нашем исследовании было 4 больных с данной патологией, что составило 3,3% от общего количества обследуемых.

Основным диагностическим критерием недостаточности 21-гидроксилазы при лабораторной диагностике является увеличение в крови базального и стимулированного кортикотропином уровня 17-гидроксипрогестерона. В нашем исследовании у юношей с недостаточностью 21-Г, кроме значимого увеличения уровня в крови 17-ОНП до 7,1±3,4 нг/мл (3,6±1,4, p=0,015), выявлено повышение уровней андростендиона до 5,4±0,8 нг/мл (2,4±1,6, p=0,001), альдостерона до 342,2±22,5 пг/мл (69,7±4,8, p=0,02) и АРП до 5,3±2,2 нг/мл/час (0,9±0,1, p=0,035). На фоне пробы с кортикотропином

отмечен подъем уровня 17-ОНП до $11,8 \pm 2,7$ нг/мл, андростендиона до $7,05 \pm 2,6$ нг/мл.

Получены дополнительные лабораторные критерии недостаточности 21-Г по данным ОФ ВЭЖХ: увеличение уровня кортикостерона до $9,1 \pm 2,1$ нг/мл, ($2,2 \pm 0,3$, $p=0,01$) и снижение индексов кортизол/кортизон до $1,5 \pm 0,3$ ($3,5 \pm 0,2$, $p=0,006$) и свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи до $0,21 \pm 0,1$ ($0,32 \pm 0,2$, $p=0,01$). На фоне пробы с кортикотропином отмечен подъем индекса кортизол/кортизон до $2,6 \pm 0,8$ (менее чем в 2 раза), в то время как у здоровых, данный показатель вырос более чем в 3 раза.

На основании полученных данных общим критерием стертых форм ВГКН с дефектом 21-Г и 11 Р-Г является снижение базального и стимулированного кортикотропином индекса кортизол/кортизон. Увеличение в крови уровня кортикостерона характерно для дефекта 21-гидроксилазной недостаточности, а увеличение уровней 11-дезоксикортизола и 11- дезоксикортикостерона — для ВГКН вследствие дефекта 11 (3-гидроксилазы).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о значительном росте числа детей и подростков с заболеваниями гипофизарно-надпочечниковой системы [4, 6, 7, 43]. Несмотря на достигнутые успехи в этой области, эндокринологи часто сталкиваются с трудностями в диагностике заболеваний коры надпочечников с субклиническим течением: стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников и субклинического синдрома Иценко - Кушинга, в дифференциальной диагностике органического и функционального гиперкортицизма. Синдром Иценко - Кушинга у детей и подростков чаще является следствием гиперсекреции адренокортикотропного

гормона аденомой гипофиза [137]. В литературе описаны случаи диагностики СИК гипофизарного генеза без клинических признаков гиперкортицизма в результате дефекта периферической конверсии кортизона в кортизол [64, 184, 187]. Часто причиной ожирения и артериальной гипертензии у детей и подростков могут быть различные заболевания системы гипофиз - кора надпочечников [43,44]. Основными показателями для лабораторной диагностики ожирения, связанного с гиперкортицизмом, являются определение экскреции свободного кортизола с мочой, уровней кортизола и кортикотропина в плазме крови [65, 131]. У больных с СИК некоторые авторы находят увеличение экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой, отмечая незначительную роль их соотношения в диагностике данного заболевания [142]. Особую сложность представляет диагностика заболеваний коры надпочечников с субклиническим течением, что требует изучения не только секреции кортизола, но и промежуточных продуктов стероидогенеза [13, 177, 183].

Нет единой точки зрения в отношении лабораторных критериев стертых форм ВГКН, диагностика которых вызывает особые трудности у юношей. В настоящее время, актуальной проблемой является разработка четких алгоритмов диагностики заболеваний гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне ожирения и выявление субклинических форм СИК, стертых форм ВГКН, особенно с дефектом 1 а-гидроксилазы [64].

Данные о субклиническом СИК у детей и подростков достаточно разноречивы. Так, неизвестна вероятность прогрессирования его в клинически выраженную форму заболевания, а точных диагностических критериев этого синдрома в литературе не существует. Кроме того, остается невыясненным предельное значение уровня кортизола крови, при превышении которого развивается патология [138, 184].

В нашей работе диагностика больных с функциональным гиперкортицизмом и дифференциальная диагностика СИК гипофизарного и

надпочечникового генеза у юношей проводилась на основании клинического, гормонального, лучевого обследования и проведения функциональных проб с дексаметазоном. С помощью методов-иммуоферментного и радиоиммунологического анализа не всегда можно решить проблемы диагностики субклинических и стертых форм патологии гипофизарно-надпочечниковых заболеваний. Функциональные тесты могут давать как ложноположительные так и ложноотрицательные результаты. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), уступая по чувствительности, обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами определения гормонов. Она дает возможность определять различные стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [186]. Получение данных о глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры надпочечников за один анализ, сведения о промежуточных продуктах стероидогенеза и их соотношении имеет важное диагностическое значение. Дополнительную информацию могут давать и качественные изменения стероидных профилей в крови и моче при различных заболеваниях коры надпочечников. Дифференциальная диагностика ферментопатий при врожденной гиперплазии коры надпочечников возможна с помощью получения полного стероидного профиля и отношения предшественников к продуктам после стимуляции синтетическими аналогами кортикотропина. Такая дифференциальная диагностика может осуществляться в лабораториях с использованием хроматографии.

В связи с этим задачами нашего исследования явились изучение функционального состояния коры надпочечников, разработка информативных биохимических критериев заболеваний коры надпочечников у юношей с избыточной массой тела и ожирением, определение нарушений надпочечникового стероидогенеза и метаболизма кортизола у юношей с

артериальной гипертензией и различным индексом массы тела и выявление влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на надпочечниковый стероидогенез и метаболизм кортизола у больных с ожирением.

Для решения поставленных задач были обследованы 142 юноши в возрасте от 15 до 23 лет (средний возраст составил $19,2 \pm 0,2$ лет), из которых в группу контроля были включены 22 здоровых юноши (средний возраст $18,3 \pm 0,9$ года) с нормальными массой тела и артериальным давлением.

Все обследованные больные были разделены на 4 группы в соответствии с индексом массы тела. 1-ю группу составили 15 больных с ИМТ от 25 до 27,4 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний возраст $19,7 \pm 1,6$ года). Во 2-ю группу вошли 25 юношей с ИМТ от 27,5 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний возраст $18,5 \pm 2,7$ года). В 3-ю группу было включено 54 пациента с ИМТ от 30 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний возраст $19,8 \pm 1,4$ года). 4 группу составили 26 больных с нормальным весом и артериальной гипертензией (средний возраст $18,9 \pm 1,5$ года). Разделение пациентов с избытком массы тела на 2 подгруппы (25 — 27,4 и 27,5 - 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) продиктовано современными положениями о том, что метаболические нарушения и риск сопутствующих осложнений увеличиваются, у пациентов с ИМТ более 27,0 - 27,5 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Диагностика стертых форм ВГКН, особенно, субклинического СИК осуществлялась на основании данных традиционных методов: количественного определения гормонов с помощью иммуноферментного и радиоиммунологического анализов, количественного и качественного определения кортикостероидов крови и мочи методом ОФ ВЭЖХ, оценки функциональных проб с дексаметазоном и синактеном по данным ОФ ВЭЖХ.

На основании вышеуказанных методов диагностики у обследуемых юношей стертая форма ВГКН с дефектом 11 Р-гидроксилазы установлена у 11 больных (9,2%), стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы у 4 юношей (3,3%), субклинический синдром Иценко - Кушинга у 11 пациентов (9,2%),

функциональный гиперкортицизм у 63 больных (52,5%), а у 1 пациента был диагностирован синдром Иценко - Кушинга гипофизарного генеза.

У юношей с избыточной массой тела и с ожирением отмечено увеличение глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников. По данным Ю.И. Строева, и соавторов у 61,1% юношей с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) было выявлено нарушение естественного суточного ритма секреции кортизола, а уровень вечерней кортизолемии составлял в среднем 69% от уровня утренней. Адекватное подавление уровня кортизола и кортикотропина при проведении пробы с 2 мг дексаметазона, наблюдаемое в группе здоровых лиц, отмечалось и у юношей с ожирением с розовыми стриями, что свидетельствовало о сохранении отрицательной обратной связи в системе гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников и отсутствии органической причины гиперкортицизма. Возникает дисфункция гипоталамуса с нарушением продукции тропных гормонов - кортикотропин-рилизинг- гормона, соматокрина и люлиберина, которые воздействуют соответствующим образом на нижележащие звенья нейроэндокринной системы. В результате этого формируется гиперфункция гипоталамо - гипофизарно - адреналовой системы в виде функционального гиперкортицизма [5,7]. Эти данные подтверждены и теми, которые были получены в нашем исследовании. Выявлено повышение в крови базального кортикотропина и кортизола с увеличением коэффициента ритма секреции в группе с индексом массы тела больше $27,5 \text{ кг/м}^2$. Средние значения дегидроэпиандростерона-еульфата были повышены в группах 2 и 3, т.е. у юношей с ИМТ больше $27,5 \text{ кг/м}^2$. Повышение уровней альдостерона и андростендиона отмечены у юношей с избыточной массой тела (1 и 2 группы) и ожирением, по сравнению с группой контроля.

У юношей с нормальным весом и артериальной гипертензией установлено повышение уровней в крови альдостерона и активности ренина плазмы при сравнении с группой контроля. Однако уровень альдостерона, а

также уровни кортизола и ДША-С были выше у юношей с ожирением и артериальной гипертензией при сравнении с соответствующими показателями у пациентов с нормальным ИМТ и артериальной гипертензией.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия выявлены у пациентов с ИМТ больше $27,5 \text{ кг/м}^2$. Индекс НОМА-IRv в группе пациентов с ожирением составил $5,4 \pm 0,3$, в группе больных с ИМТ от $27,5$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$ - $4,0 \pm 0,2$, тогда как в группе с ИМТ от $25,0$ до $27,4 \text{ кг/м}^2$ этот показатель составил $2,3 \pm 0,2$, что сравнимо с соответствующими показателями в контрольной группе. По видимому кортизол, который является мощным контриисулярным регулятором, при гиперфункции надпочечников стимулирует глюконеогенез в печени и вызывает у таких больных развитие инсулинорезистентности. Усиление процессов глюконеогенеза объясняет отчасти появление на коже, в местах повышенного разрушения мобильных запасов жира, розовофиолетовых полосок - стрий. Гиперинсулинемия возникает также в результате инсулиотропного действия на островки Лангерганса кортикотропина. Таким образом, механизм развития ожирения связан как с собственным липогенетическим эффектом кортикотропина и глюкокортикоидов, так и с инсулиотропным действием кортикотропина на

(3 - клетки островков Лангерганса. Определенное значение имеет повышение под действием глюкокортикоидов аппетита.

У юношей с ИМТ больше $27,5 \text{ кг/м}^2$ отмечалось повышение уровней лептина и эстрадиола со снижением уровней глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и тестостерона по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, что также подтверждено при изучении литературных данных [102, 135]. Между тестостероном и ГСПГ выявлена прямая корреляционная связь, а между тестостероном и лептином - отрицательная. У юношей с ИМТ от 25 — $27,4 \text{ кг/м}^2$ уровни тестостерона и лептина не отличались от соответствующих показателей у здоровых.

В исследованиях последних лет много внимания уделяется изучению активности 11(3-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа при ожирении [166,173,191,198]. Увеличение экскреции свободного кортизона с мочой и снижение индекса UFF/UFЕу 50% у больных с ожирением дают основание предполагать о дефекте 11(3-ГСДГ-1, которая участвует в превращении кортизона в кортизол и может играть определенную роль в развитии инсулинорезистентности у данных больных. Отрицательная корреляционная связь постнагрузочного инсулина с UFF/UFЕи С-пептида с индексом UFF/UFЕ, положительная корреляционная связь постиагрузочного , Сине птид а с экскрецией свободного кортизона с мочой свидетельствуют о роли гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в снижении активности 11(3-ГСДГ-1 у юношей с ожирением. При исследовании липидного профиля у юношей с различным индексом массы тела обнаружено, что изменения в липидограмме нарастают с увеличением массы тела. У пациентов с ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м² отмечено более выраженное нарастание триглицеридов по сравнению с этим показателем в группе юношей с ИМТ от 25,0 до 27,4 кг/м². У пациентов с ожирением снижается фракция ЛПВП и повышаются уровни триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и коэффициент атерогенности, что согласуется с данными других авторов. Стоит отметить, что столь неблагоприятные изменения липидного спектра выявляются у молодых людей, что характеризует неблагоприятные факторы риска последующего развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в раннем возрасте. У пациентов с нормальной массой тела и артериальной гипертензией статистически значимых различий показателей липидного спектра по сравнению с контрольной группой найдено не было. Таким образом, в нашей работе показана взаимосвязь изменений стероидогенеза коры надпочечников, показателей углеводного и липидного обмена у юношей с функциональным гиперкортицизмом. Эти изменения подтверждались при исследовании профиля кортикостероидов методом ОФ ВЭЖХ. Более выраженные нарушения надпочечникового стероидогенеза обнаружены в группах юношей и с ИМТ более 27,5 кг/м². У

юношей с ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м² установлено увеличение по сравнению с группой контроля уровня кортикостерона, экскреции свободного кортизола и свободного кортизона. У юношей с ожирением отмечено повышение уровня кортикостерона и экскреции* свободного кортизона с мочой. Индекс свободный кортизол/свободный кортизон мочи у юношей 1, 2 и 3 групп (с ИМТ от 25 кг/м и выше) не отличался от соответствующего показателя у здоровых. В клинической практике довольно часто приходится проводить дифференциальный диагноз функционального и органического гиперкортицизма, который на основании традиционных методов довольно часто бывает затруднен [119, 194]. В дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма имеют пробы с дексаметазоном [120,150,158]. При проведении пробы с 2 мг дексаметазона у юношей с ожирением нами было отмечено неполное подавление уровня в крови кортизола. У 20,2% юношей с избыточной массой тела и ожирением были выявлены гиперкортицизм, нарушение ритма секреции кортизола и его уровень при* проведении пробы с 2 мг дексаметазона более 50 нмоль/л. Это дает возможность предположить наличие субклинической формы синдрома Ицепко - Кушинга у этих пациентов. Дополнительные критерии данного заболевания были получены с использованием метода ОФ ВЭЖХ. У больных с СИК некоторые авторы находят увеличение экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой, отмечая незначительную роль их соотношения в диагностике данного заболевания [142]. Была проведена комплексная оценка функционального состояния системы гипофиз - кора надпочечников у больных с различным индексом массы тела с использованием методик, основанных на определении промежуточных продуктов стероидогенеза в надпочечниках, экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, которые являются дифференцирующими маркерами различных форм гиперкортицизма. В нашем исследовании установлены критерии лабораторной диагностики функционального гиперкортицизма у юношей на основании следующих показателей: повышение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, уровней в крови кортизола и кортикостерона, подавление при проведении пробы

с дексаметазоном экскреции с мочой свободного кортизола более чем на 70%, экскреции свободного кортизона более чем на 60%, уровня в крови кортикостерона более чем на 70%, уровень в крови кортизола составил меньше 50 нмоль/л при проведении пробы с дексаметазоном, отмечены нормальные индексы кортизол/кортизон в крови и IJFF/UFE, отсутствие качественных изменений профиля кортикостероидов по данным ВЭЖХ. Таким образом, нами увеличено количество лабораторных критериев функционального гиперкортицизма.

Наибольшее количество больных с функциональным гиперкортицизмом выявлено в группе с ожирением - 29 больных, что составило 50% от всех обследуемых в данной группе.

Как при функциональном гиперкортицизме, так и при субклиническом СИК, было выявлено повышение в крови уровней кортизола и кортикостерона, экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой.

Однако только у юношей с субклиническим СИК отмечено увеличение уровня 11-дезоксикортизола и индексов кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/свободный кортизон мочи. На фоне пробы с дексаметазоном у юношей с субклиническим СИК отмечено снижение менее чем на 50% экскреции с мочой свободных кортизола и кортизона, уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола. По данным магнитно-резонансной томографии у 5 пациентов с подозрением на субклинический синдром Иценко - Кушинга обнаружены микроаденомы гипофиза.

На основании данных ИФА, РИА, ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови и мочи получены следующие информативные критерии субклинического СИК у юношей: увеличение индексов кортизол/кортизон и свободный кортизол мочи/свободный кортизон мочи, увеличение экскреции свободных кортизола и кортизона с мочой, повышение уровней в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола и снижение данных показателей при проведении пробы с дексаметазоном менее чем на 50%, уровень кортизола в крови после

пробы с 2 мг дексаметазона больше 66 нмоль/л.

У юношей общим критерием стертых форм ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы и 21-гидроксилазы являлось снижение базального и после стимуляции синтетическим аналогом кортикотропина индекса кортизол/кортизон. Важным моментом в дифференциальной диагностике стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников является метод ОФ ВЭЖХ [156]. Оценка пробы с синтетическим аналогом кортикотропина («Синактен-депо») по динамике данных ВЭЖХ кортикостероидов дала возможность установить дополнительные лабораторные критерии диагностики стертых форм ВГКН.

Изменения стероидогенеза в коре надпочечников, характерное для ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы, отмечено у 11 больных, что составило 9,2%. У юношей с нормальной массой тела и артериальной гипертензией при обследовании было выявлено наибольшее количество больных со стертой формой ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы (6 человек), что составило 23,1% из всех пациентов этой группы.

При проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина установлены диагностические критерии стертой формы ВГКН с дефектом 11 β -гидроксилазы: повышение 11-дезоксикортизола более чем на 50%, андростендиона более чем на 30%, увеличение индексов кортизол/кортизон и кортизол/11-дезоксикортизол крови менее чем в 3 раза по сравнению с исходными уровнями. В ходе пробы отмечено уменьшение прироста уровня кортикостерона при дефекте 11 β -гидроксилазы по сравнению со здоровыми. При топической диагностике в этой группе по результатам магнитно-резонансной томографии надпочечников у 2 больных были обнаружены аденомы коры надпочечников (0,8x1,0x1,1 и 0,9x1,3x1,4 см), у 4-х юношей была выявлена гиперплазия коры надпочечников.

В группе пациентов со стертой формой ВГКН с дефектом 21-

гидроксилазы при топическом обследовании у одного юноши обнаружено образование коркового слоя надпочечника размерами 1,4x1,1x0,9 см на фоне диффузного увеличения ткани надпочечника. Всего выявлено 4 больных с данной патологией, что составило 3,3% от общего количества обследуемых.

Основным диагностическим критерием недостаточности гидроксилазы при лабораторной диагностике является увеличение в крови базального уровня 17-гидроксипрогестерона и стимулированного кортикотропином. У юношей с недостаточностью 21-гидроксилазы кроме увеличения уровня в крови 17-ОНП, отмечено повышение уровней андростендиона, альдостерона и активности ренина плазмы. Получены дополнительные биохимические критерии недостаточности 21-гидроксилазы по данным ОФ ВЭЖХ: увеличение уровня кортикостерона и снижение индексов кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/свободный кортизон в моче по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля.

На основании полученных нами данных по количественному и качественному определению кортикостероидов крови и мочи методом ОФ ВЭЖХ и данных по количественному определению гормонов традиционными методами иммуноферментного и радиоиммунологического анализа предложен алгоритм лабораторной диагностики стертых форм ВГКН у юношей.

На основании проведенных исследований для определения функциональной активности коры надпочечников на ранних стадиях заболевания необходимо расширение спектра анализируемых гормонов в крови и моче с включением определения промежуточных продуктов стероидогенеза. Таким образом, по данным ОФ ВЭЖХ кортикостероидов крови и мочи у больных можно выявить стертые формы ВГКН, диагностировать субклинический синдром Иценко - Кушинга на ранних этапах заболевания с проведением проб с кортикотропином и с дексаметазоном, оценивая их результат по данным ОФ ВЭЖХ кортикостероидов сыворотки крови и мочи.

ВЫВОДЫ

1. У 67,0% юношей с избыточной массой тела и с ожирением выявлен функциональный гиперкортицизм, у 11,7% - субклиническая форма синдрома Иценко - Кушинга и у 5,3% — недостаточность 11 β -гидроксилазы. У 23,1% юношей с нормальным весом и с артериальной гипертензией установлен функциональный гиперкортицизм и у 23,1% - недостаточность 11 (3-гидроксилазы).

2. У юношей с индексом массы тела более 27,5 кг/м² установлено увеличение уровней в крови кортизола, кортикостерона, альдостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, А4-андростендиона, экскреции свободного кортизона с мочой, отмечено нарушение ритма секреции кортизола, что свидетельствует о повышении активности глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенпродуцирующей функций коры надпочечников.

3. Снижение уровня в крови кортикостерона, экскреции с мочой свободного кортизола и свободного кортизона более чем на 60% при проведении пробы с дексаметазоном свидетельствует о функциональном гиперкортицизме, а снижение данных показателей и уровня в крови 11- дезоксикортизола менее чем на 50% является критерием диагностики субклинической формы синдрома Иценко—Кушинга.

4. Критериями диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы являются увеличение 11- дезоксикортизола более чем на 50%, андростендиона более чем на 30%, индексов кортизол/кортизон и кортизол/11-дезоксикортизол менее чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина.

5. Артериальная гипертензия у юношей с избыточной массой тела и с ожирением наиболее часто связана с функциональным и органическим гиперкортицизмом в отличие от юношей с нормальным весом и с артериальной гипертензией, у которых кроме функционального гиперкортицизма, установлены

нарушения надпочечникового стероидогенеза и метаболизма кортизола, характерные для недостаточности 11 (3-гидроксилазы).

6. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и гиперлептинемия, сопровождающиеся снижением в крови уровней глобулина, связывающего половые гормоны, и тестостерона отмечены у юношей с индексом массы тела более $27,5 \text{ кг/м}^2$. Установлена роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в увеличении экскреции свободного кортизона с мочой и уменьшении индекса свободный кортизол/свободный кортизон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики суб клинического синдрома Иценко — Кушинга при проведении пробы с дексаметазоном кроме определения в крови уровней кортизола и кортикотропина, необходимо исследовать экскрецию свободного кортизола и свободного кортизона с мочой и уровни в крови кортикостерона и 11-дезоксикортизола.
2. Для диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников с дефектом 11 β -гидроксилазы проба с кортикотропином оценивается по уровням в крови 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона и андростендиона, индексам кортизол/11-дезоксикортизол и кортизол/кортизон крови.
3. У юношей с различным индексом массы тела при обнаружении в крови увеличения базальных уровней 11-дезоксикортизола и/или 11-дезоксикортикостерона, уменьшении индексов кортизол/кортизон в крови и свободный кортизол/ свободный кортизон в моче рекомендуется проводить пробу с синтетическим аналогом кортикотропина для выявления стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко - Кушинга. - JL: Медицина. - 1988.-222 с.
2. Безверхая Т.П., Марков В.В. Первичная резистентность к кортизолу, опосредованная нарушением рецепции глюкокортикоидов: Обзор //Пробл. Эндокринологии. — 1991. - Т. 37, №3. — С. 61 - 65.
3. Бельгов А.Ю. Гормональные расстройства у юношей с ожирением. / Актуальные вопросы эндокринологии. Тез.докл. науч.- практ. конф., посвященной 80-летию проф. Д.Я. Шурыгина //СПб. - 1993. - С. 23 - 24.
4. Бельгов А.Ю., Строев Ю.И. Гормональный профиль юношеского ожирения //Избр. вопр. внутренней патологии подростков. Сб. научн. тр. под ред. Л.И. Левиной. - СПб. - 1993. - С. 99 - 103.
5. * Бельгов А.Ю. Особенности гипоталамического синдрома пубертатного периода у юношей // Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV Всеросс. конгр. эндокринологов. - СПб. - 2001.-С. 578.
6. Бельгов А.Ю., Строев Ю.И. Эндокринно-обменные нарушения у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода //Сохранение репродуктивного потенциала подростков: Сб. науч. статей; ред. Ю.А. Гуркина. - СПб. - 2001. - С. 140 - 141.
7. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение //СПб. - 2003. - С. 5 - 6, С. 198 — 218.
8. Блохин В.Ю. Сравнительная оценка информативности различных диагностических методов при гормонально-неактивных опухолях надпочечников: Автореф. дис.... канд. мед.наук. — М. 1998. -24 с.
9. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA- Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. - М.: «Филин». - 1997.- 110с.Болезнь Иценко - Кушинга, некоторые вопросы диагностики и терапии // Методические рекомендации. — Ташкент, 1999. — 16 с.
10. Бронштейн М.Э. Патоморфологические аспекты заболеваний коры надпочечников //Материалы 4-го (IV) Рос.симп. по хирург, эндокринологии.

- Уфа. — 1995. - С. 17 — 23.

11. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шаффигулина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко - Кушинга // Клинико-лабораторный консилиум. - 2006. - №.10-11-С. 91-96.

2005. Великанова Л.И., З.Р. Шаффигулина, Н.В. Ворохобина, Бессонова Е.А, Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипоталамус-надпочечниковой системы //Проблемы эндокринологии.2005-Т.51.-№6.- С. 9-12

12. * Великанова Л.И., Арефьева Е.В., Бессонова Е.А. и др.,
Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с патологией надпочечников //Материалы 4-й Всероссийского Конгресса эндокринологов «Актуальные проблемы современной эндокринологии». — СПб. - 2001. — 483с.

13. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Лотов А. Н. и др. Инциденталомы надпочечников //Проблемы эндокринологии. — 1998. - Т.44, №5.-С. 20-26.

14. Виц М., Виц Ш., Лобик Л., Цитрон Ш. Современный подход к диагностике и лечению надпочечниковой опухоли, случайно обнаруженной при обследовании больного (TheIncidentalAdrenalMass) //Международный медицинский журнал. - 1999. - №3 - 4. - С. 192 -193.

15. ВорохобинаН.В. Функциональное состояние системы гипоталамус- гипофиз-гонады у мужчин с различными эндокринными заболеваниями: Автореф. дис.... доктора мед.наук. - СПб. - 34 с.

16. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов. Учебное пособие. - СПб.: СПб МАЛО. — 1999. - 59 с.

П.Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. - М.: Практика. - 1998.-459 с.

18. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., Воронцов В.И. и др. Стероидогенез у больных с различными дисфункциями надпочечниковых и половых желез //Вестник Российской АМН. - 1995. — №6. - С. 30 - 37.

19. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Суточная динамика кортикостероидов

периферической крови у пациентов с первичным диагнозом “гормонально-неактивных” опухолей надпочечников //Пробл. Эндокринологии. - 2000. - Т.46, - С. 21 - 25.

20. Давыдова И.В. Глюкокортикоидные рецепторы II типа как маркеры злокачественных гормонально-активных опухолей надпочечников //Материалы 5-го Рос.симпоз. по хирургии и эндокринологии “Хирургия эндокринных желез”. - Ульяновск, 1996. — С. 169—171.

21. Дедов И.И. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы: Москва. - 1995. - 86 с.

22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. - М.: Медицина. - 2000. - 632 с.

23. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методическое пособие для врачей: - М.: «Колор Ит Студио». - 2000. — 56 с.

24. Калашников С.А., Трофимов В.Н., Шевченко В.В. Клинико-морфологические показатели опухолей коркового слоя надпочечников у лиц пожилого и старческого возрастов //Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов. - Вып. 24. - Л. 1983. - С. 87 - 89.

25. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников: - М.: «Медицина».-2000.-216 с.

26. Кация Г.В., Гончаров Н.П. и др. Характеристика стероидогенеза и секреция катехоламинов у пациентов с гормонально-неактивными опухолями надпочечников (инциденталомы) //Материалы науч. конф.

“Современные аспекты хирургической эндокринологии”. — Саранск.

- 1997.-С. 122- 124.

30. Колесникова Г.С. Гончаров Н.П. и др. Особенности стероидогенеза при гормонально-активных и гормонально-неактивных опухолях коры надпочечников //Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов "Актуальные проблемы современной эндокринологии". - СПб. -2001.-С. 497.

31. Комаров Е.К. Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогемией (Патогенез, диагностика, лечение): Автореф. Дис. докт. мед.наук. - СПб. - 1993. - С. 44.

' 32. Комиссаренко И.В., Безверхая Т.П., Веникова Е.А. и др.

Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях: - Киев: «Здоров'я». - 1984. - 240 с.

33. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патологическая физиология эндокринной системы: Пер. с англ.-. 2001. — 336 с.

34. МакДермотт М. Секрета эндокринологии: 2-е изд., исправ. и доп. - Пер. с англ. - СПб.: «Невский диалект». - 2001. - 464 с.

35. Марова Е.И. Достижения в диагностике и лечении болезни Иценко - Кушинга /В кн. Нейроэндокринология. Клинические очерки. //Под ред. Е.И.Маровой. Ярославль: «Диа-пресс». - 1999. - С. 81 - 144.

36. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко- Кушинга // Методическое пособие для врачей. — Москва. — 2000. — 40 с.

37. Орлов Е.Н., Н.Н.Николаев, Е.М. Антипов, Л.А.Чмож, О.В.Макаров. Диагностическое значение стероидных профилей мочи //Вопросы мед.химии. - 1995.-№5.-С. 35-38.

38. Панфилова Л.В., Вотякова О.И., Прусова К.М. и др. К вопросу о диагностике пубертатно-юношеского диспитуитаризма. /Актуальные проблемы современной эндокринологии. Матер. IV Всерос. конг. эндокринологии.- СПб.- 2001. - С. 615.

39. Плотникова Е.В. Клинические варианты недостаточности 21 - гидроксилазы у детей: Автореф. дис. канд. мед.наук. — Л. - 1991. -19 с.

40. Савушкина А.С. Клиническая картина и диагностика / В кн. Синдром Иценко - Кушинга //Под.ред. В.Г.Баранова, А.И. Иечая. - Л., «Медицина». — 1988. - С. 90 - 114.

41. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: «Гэотар». — 2000. — 256 с.

42. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология (проблемы фармакотерапии): — М.: «Медицина». - 1983. - 288 с.

43. Строев Ю.И., Бельгов А.Ю., Капитонова Н.В. К патогенезу артериальной гипертензии у тучных юношей //Актуальные проблемы артериальной гипертензии у подростков и молодых людей. Материалы науч.-

практ. конф. посвященной 100-летию больницы св. Евгении. - СПб. - 1999. - С. 55-56.

2001. Строев Ю.И., Бельгов А.Ю., Капитонова Н.В., Кирьянова Д.

Р. Артериальная гипертензия у подростков призывного возраста с различной массой тела // Всерос. конф. Кардиология - XX век. Сб. тез.докл. - СПб. - 20001-С.53-54.

44. Строев Ю.И., Чурилов- Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. СПб. —• 2003. - С. 91 - 177.

45. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. - М.: «Мир». - 1989. - 656 с.

46. Тишенина Р.С., Калинин А.П., Лобанова О.А., Донская О.В. Системный подход в объективизации диагноза и прогнозировании рецидива болезни Иценко-Кушинга //Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии “Современные аспекты хирургической эндокринологии”. - Казань: 1999. - С. 315-318.

47. Тишенина Р.С. Дифференциальная диагностика болезни, синдрома Иценко-Кушинга и различных форм ожирения//Материалы десятого (двенадцатого) Российского симпозиума по хирургическойэндокринологии“Современные аспекты хирургическойэндокринологии”. - Смоленск. - 2002. - С. 398 - 400.

48. Трофимов В. М. Хирургическое лечение больных с гиперкортизолизмом (синдромом Иценко - Кушинга) при различных морфологических изменениях в надпочечниках»: Автореф. дис.... канд. мед.наук. - М.,— 1986.-21 с.

49. Тюльпаков А.Н. Ренин-ангиотензиновая и гипофизарно-надпочечниковая системы у детей, страдающих врождённой гиперплазией коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: Автореф. дис. канд. мед.наук. - М. - 1991. - 24 с.

50. УрбахВ.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских

исследованиях //М.: «Медицина». - 1975. — С. 116 - 120.

51. Фелиг Ф., Бакстер Дж.Д., Бродус А.Е., Фромен JI .А. Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ. - М.: «Медицина». — 1985. - 520 с.

52. Филаретов А.А. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. Л. «Наука». - 1987. - 165 с.

53. Халимова З.Ю., Наримова Г.Ж., Абдурахманова А.М. Клинико-гормональная оценка больных с гипоталамическим ожирением //Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов. - СПб. - 2001. — С. 689.

54. Холодова Е.А., Мохорт Т.В., Гиткина Л.С. Справочник по клинической эндокринологии. — Минск. «Беларусь». — 1998. — 510с.

55. Шустов С.Б., Халимов Ю.ЛП. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии //СПб. «ЭЛБИ». - 2001. - 239 с.

56. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. - СПб.: ВмедА. - 2002. — 266 с.

57. Aghajanzadeh M.,Alavy A., Hoda S. et al. Carcinoid tumor of lung with Cushing's syndrome //Arch. Iran. Med. - 2007. — Vol. 10(1). - P. 94 - 96.

58. Albiger N., Testa R.M., Almoto B. et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors //Horm. Metab. Res. - 2006. - Vol. 38(6). - P. 405 - 410.

59. Allen D.B., Hoffmann G.L., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., Slyper A. Improved precisiony newborn screening for congenital adrenal hyperplasia- using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels *III*. *Pediatr.* - 1997. - Vol. 130.-P. 128- 133.

60. Al-Shoumer K.A., Anyaoku V., Richmond W. et al. Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults //Clin. Endocrinol. (Oxi).- 1997. -Vol. 47(2).-P. 169-171.

61. Appelblad P., Irgum K. Review. Separation and detection of neuroactive steroids from biological matrices *III*. *Chromatogr. A.* - 2002. -Vol. 955.-P. 151 - 182.

62. Apter D. The role of leptin in female adolescence //Ann. NY. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 997. - P. 64 - 76.
63. Arai H., Kobayashi N., Nakatsuru Y. et al. A case of cortisol producing adrenal adenoma without phenotype of Cushing's syndrome due to impaired 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 activity //Endocr. J. - 2008. - V.55. - P. 709-715.
64. Amaldi G., Masini A., Giacchetti G. Adrenal incidentaloma //Braz J. Med. Biol. Res. - 2000. - Vol. 33. - P. 1177.
65. Amaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement *HI. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol.88.-P.5593 -5602.
66. Amaldi G., Mancini T., Polenta B. et al. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome //Pituitary. - 2004. - Vol. 7(4). - P. 253 - 256.
67. Atabek M.E., Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial //J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 21. - P. 339 - 348.
68. Atkinson AB., Kennedy AL., Carson D.J., Hadden D.R., Weaver J.A., Sheridan B. Five cases of cyclical Cushing's syndrome //Br. Med. J. — 1985. — Vol.291 -P. 1453 - 1457,
69. Bailey R.E. Periodic hormonogenesis-a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1971,-Vol. 32.-P.317-327.
70. Balsamo A., Cacciari E., Piazzzi S. et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia- Romagna region of Italy //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - Vol. 82. - №7.-P. 2350-2356.
71. Balsamo A., Cicognani A., Baldazzi L. et al. CYP 21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88. -№12. - P. 5680-5688.
72. Barrou Z., Abecassis J.P., Guilhaume B., Thomopoulos P., Bertagna X., Derome P., Bonnui A., Luton J.P. Magnetic resonance imaging in Cushing disease. Prediction of surgical results. [French] //Presse Med. - 1997. - Vol. 26. -P: 7-11.
73. Barzon L., Falloot⁷, Sonino N. et al. Development of overt Cushing's

syndrome, in patients with adrenal incidentaloma //Eur. J. Endocrinol. — 2002. - Vol. 146.-P. 61-66.

74. Bayraktar F., Kebapcilar L., Kocdor M.A. Cushing's syndrome due to ectopic CRH secretion by adrenal pheochromocytoma accompanied by renal infarction //Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2006. - Vol. 114. - P. 444 — 447.

75. Bocca G., Voorhoeve P.G., de Delemarre-van Wall H.A. Cushing's syndrome in children //Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2006. - Vol. 150. — P. 2345 - 2349.

76. Boney C.M., Verma A., Tucker R. et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus //Pediatrics. - 2005. - Vol. 116(2). - P. 519. Carbera M., Vogiatzi M.G., New M.I. Long term outcome in male with classic congenital adrenal hyperplasia //J. Clin.Endocrinol.Metab.— 2001. - Vol. 86. — P.3070-3078.

77. Carpene G., Vettoretti A., Pedini F., Rocco S. Hypertensive congenital adrenal enzymatic defects detected by high performance liquid chromatography of corticosteroids // J. Chromatogr. B. — 1991. - Vol. 553. — P. 201 - 204.

78. Chadli A., Alami L., El Aziz S. et al. Cushing's syndrome due to a pulmonary carcinoid // Ann. Endocrinol. - 2006. - Vol. 67(3). - P. 253 - 258.

79. Chandel A., Dhindsa S., Topiwala S. et al. Testosterone concentrations in young patients with diabetes //Diabetes care. — 2008. — Vol. 31.-P.2013 —2017.

80. Charmandari E., Hindmarsh P.C., Jonston A., Brook C.J.D. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty //J. Clin.Endocrinol.Metab. — 2001. - Vol. 86. -P.2701 -2708.

2002. Charmandari E., Weise M.,Bomstein s.R. et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002- Vol. 87. -P.2114-2120.

81. Ching-Ling Lin, Ta-Jen Wu et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing s syndrome //J. Clin. Endocr. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P.151 — 155.

Cistemino M., Dondi E., Martinetti M. et al. Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21 gene point mutations in true precocious puberty //Clin. Endocrinol. 1998. - Vol. 48.-P.555 - 560.

82. Claahseen-van der Grinten H.L., Otten B.J., Sweep F.C. et al. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors //Fertil. Steril. - 2007. - Vol. 88. — P. 705 - 708.

83. Contreras P., Araya V. Overnight dexamethasone pre-treatment improves the performance of the lysine-vasopressin test in the diagnosis of Cushing's syndrome //Clin. Endocrinol. - 1996. - Vol. 44. — P. 703 — 710.

58. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The European Society for paediatric endocrinology and The Lawson Wilkins Paediatric endocrine society. Joint ESPE/LWPES CAH working group //Horm.Res. - 2002. - Vol.58-P. 188 - 195.

84. Corsello S.M., Della Casa S. et al. Incidentally discovered adrenal masses: a functional and morphological study //Exp. Clin. Endocrinol. - 1993. - Vol. 101 -P. 131 - 137.

1997. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests //Metabolism. - 1997 -Vol. 9.-P. 955-977.

85. Cronin C., Igoe D., Duffy M.J. et al. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure //Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33. - P. 27-33.

86. Cunha H.M., Elias L.L.K., Camacho-Hubner C. et al. Different states of clinical control are associated with changes in IGF-1 and IGF-BPs in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency //Clin.Endocrinol. — 2004,- Vol. 61. - P. 94 - 101.

87. Dichek H.L., Nieman L.K., Oldfield E.H. et al. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome //J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1994.-Vol. 78.-P.418-422.

88. Dimaraki E. V. and C. A. Jaffe. Troglitazone Induces CYP3A4 Activity Leading to Falsely Abnormal Dexamethasone Suppression Test // J. Clin. Endocrinol.

Metab.-2003.-Vol. 88, №7.-P. 3113-3116.

89. Dimitriou T., Maser-Gluth C. and Remer T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass //Am. J. Clin. Nutr. — 2003. - V.77. - P.731 -736.

90. Dimitriou T., Maser-Gluth C., Remer T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass //Am. J. Clin. Nutr. - 2003. — Vol. 77. — P.731 -736.

Del Monte P., Bernasconi D. et al. Increased 17 α -hydroxyprogesterone response to ACTH in silent adenoma: cause or effect? //Clinical Endocrinology. 1995. - Vol.42. - P. 273 - 277.

91. Dupuis C.C., Storr H.L., Perry L.A. et al. Abnormal puberty in pediatric Cushing disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations //Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2007. - Vol. 66.-P. 838-843.

92. Emral R., Uysal A.R., Asik M. et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcome //Endocr. J. - 2003. - Vol. 50. - P. 399 - 408.

93. Erbil Y., Ademodulu E., Ozbey N. et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery //World J. Surg. - 2006. - Vol. 30. - P. 1665 - 1671.

94. Erem C., Hacıhasanoglu A., Ersz H.O. et al. Pheochromocytoma combined with pre-clinical Cushing's syndrome in the same adrenal gland //J. Endocrinol. Invest.-2005. - Vol. 28. - P. 561-565.

2006. Gannage-Yared M.H., Knalife S., Semaan M. et al. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men //Eur. J. Endocrinol. 2006 -Vol. 155.-P. 167- 176.

95. Gasiesca T., Dec R., Wichary H. et al. Difficulties in diagnosis of Cushing's disease - usefulness of desmopressin test//Wiad. Lek. — 2007. - Vol. 60. — P. 80-82.

96. Gaur D.D. Retroperitoneal surgery of the kidney, ureter and adrenal

gland //Endosc. Surg. Allied. Technol. - 1995. - Vol. 3, N1. - P. 3 - 8.

97. Goncharov N.P., Katsya G.V., Chagina N.A. et al. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years //Andrologia. —• 2009. — Vol. 41. — P. 76 — 83.

98. Griffing G.T. A-I-D-S: the new endocrin epidemic [editorial; comment] //J. Clin Endocrinol. Metab. - 1994. - Vol. 79.-P. 1530-1531.

99. Grossrubatscher E., Vignati F., Dalino P. et al. Use of radioguided surgery with [11 In]-pentetreotide in the management of an ACTH-secreting bronchial carcinoid causing ectopic Cushing's syndrome //J. Endocrinol. Invest. — 2005. - Vol. 28.-P. 72-78.

100. Groschl M., Rauh M., Dorr H.G. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. — Vol. 87, №3. - P. 1200 - 1204.

101. Guido M., Romualdi D., Suriano R. et al. Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome //Hum. Reprod. - 2004. - Vol. 19., №3. - P. 534 - 539.

102. Hague W.M., Honour J.W., Adams J. et al. Steroid responses to ACTH in women with polycystic ovaries //Clin. Endocrinol. - 1989. — Vol. 30. - P. 355 - 365.

103. Hashiba T., Saitoh Y., Asanuma N. et al. Reduction of a pancreatic tumor after total removal of an ACTH secreting pituitary tumor: differential diagnosis of Cushing's syndrome //Endocr. J. — 2006. — Vol. 53. — P. 203 - 208.

104. Elayes F.J. De Cruz S., Seminara S.B. et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male : Absence of negative feedback of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001.-Vol. 86. - P.53 - 58.

105. Herera M.F., Grant C.S., van Heerden J.A., et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective //Surgery - 1991. - Vol. 110. - P. 1014-1021.

106. Hirwitz A., Brautbar C., Milwidsky A. et al. Combined 21- and 11 beta-

hydroxylase deficiency in familial congenital adrenal hyperplasia.// J Clin Endocrinol Metab. — 1985. — Vol. 60.— P. 631 —638.

107. Hough A.J., Hollifield J.W., Page D.L., Hartmann W.H. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data//Am. J. Clin. Patthol. - 1979. - Vol. 72. - P. 390 - 399.

108. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, lipids and pubertal development in nondiabetic adolescents /Ant. J. Obes. Relat. Metab. Discord. - . 2004. -Vol. 28.-P.470-475.

109. Huerta R., Dewailly D., Decanter C. et al. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: a mechanism favoring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia //Fertil. Steril. - 2000. - Vol. 74, № 2. - P. 329 - 334.

110. Jaresch S., Komely E., K1ëyH., Schlaghecke.R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1992. - Vol. 74. - P. 658 - 689.

111. Katabami T., Obi R., Shirai N. et al. Discrepancies in results of low- and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome //Endocr. J. - 2005. - Vol. 52. - P. 463 -469.

112. Kaltsas G.A., Isidori A.M., Kola B.P. et al. The Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the Differential Diagnosis of Hyperandrogenism in Women //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88, №6.- P. 2634-2643. •

113. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests //Ann. Intern. Med. - 1990. - Vol. 112. - P. 434 - 444. *

114. Kelestimur F., Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome //Fertile. Steril. - 1999.-Vol. 71, №6. P. 1075- 1078.

115. Kiess W., Reich A., Meyer K. et al. A role for leptin in sexual maturation and |>abei^? //Horin. Res. - 1999. -Vol. 51. - P. 55 - 63.

116. Kiess W., Muller G., Galler A. et al. Body fat mass, leptin and puberty // J.

Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2000. — Vol. 13. - P. 717 — 722.

117. Kiess W., Galler A., Reich A. et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence //Obes. Rev. — 2001. — Vol. 2. — P. 29 — 36.

118. Kiessling S.G., McClanahan K.K., Omar H.A. Obesity, hypertension and mental health evaluation in adolescents: a comprehensive approach //Int. J.

Adolesc. Med. Health. - 2008. - Vol. 20. - P. 5 — 15.

119. Kloos R.T., Gross M.D., et al. Incidentally discovered adrenal masses //Endocrine Reviews. - 1995. - Vol. 16, №4. - P. 460-477.

120. Koppens P.F., Hoogenboezem T., Drop S. et al. Aldosterone production despite absence or defectiveness of the CYP21 genes in two patients with saltlosing caused by steroid 21-hydroxylase deficiency //Clin.Endocrinol.(Oxf.). - 1998. -Vol. 49, №6.-P.815-822.

122/ Femandez-Cruz L., Benarroch G., Torres E. et al.

Laparoscopic approach to the adrenal tumors //J. Laparoendosc. Surg.,—1993. — Vol. 3,N 6. -P.541 - 546. ”

123. Findling J.W., Doppman J.L. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 1994. — Vol. 23. -P. 511 - 537.

124. Flick M.R., Oldfield E.H., Cutler Jr. G.B., Zweig M.H., Malley J.D., Chrousos G.P., Loriaux D.L., Nieman L.K. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome //Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 116. — P. 211 - 217.

125. Fohr B. Cushing syndrome caused by ACTH-expressing V neuroendocrine pancreatic carcinoma with liver metastases //Dtsch. Med. Wochensclir. - 2007. -Vol. 132.-P. 1053- 1054.

126. Fukai N., Hirono Y., Yoshimoto T. et al. A case of estrogen-secreting adrenocortical carcinoma with subclinical Cushing's syndrome //Endocrinol. J. - 2006. -Vol. 53.- P.237 -245.

127. Madeira lit, Carvalho C.N., Gazolla F.M. et al. Impact of obesity on

metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children //J.

Pediatr. (Rk>.J.). - 20=09. -Vol. 85. - P. 261 - 268.

128. Magni P., Liuzzi A., Ruscica M. et al. Free and bound plasma leptin normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference //Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2005. - Vol. 62. — P. 189- 196.

129. Mantero F., Amaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement // Clinical Endocrinology. - 1999. - Vol. 50. - P. 141 - 146.

2003. Martinez Ruiz M.,Gomes Bueno O., Molina Rodriguez, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome in Cushing's disease //An. Pediatr. (Bare).-2003 -V.59.-P. 183- 186.

130. Masaaki Morioka, Tomohiro Fujii, Takakazu Matsuki et al. Preclinical Cushing's syndrome: Report of seven cases and a review of the literature //International Journal of Urology. - 2000. -V.7. - P. 126 - 132.

131. Melby J.C., Azar S.T. Adrenal syeroids and hypertension: new aspects //The Endocrinologist. - 1993. - Vol. 3. - P. 344 - 351.

132. Mericq M. V. and G. B. Cutler Jr. High Fluid Intake Increases Urine Free Cortisol Excretion in Normal Subjects //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1998. - Vol. 83, №2.-P. 682-684.

133. Miksik I., Vylitova M.,Pach J., Deyl Z. Separation and identification of corticosterone metabolites by liquid chromatography - electrospray mass spectrometry //J. Chromatogr. B. - 1999. - Vol. 726. - P. 59 — 69.

134. Morioka M.,Ohashi Y., Komatsu F., et al. Prenclinical Cushing's syndrome: report of four cases and analysis of steroid contents in adenomas //Horm. Res. — 1996. — Vol. 46. — P. 117 — 123. ; ;

135. Morton N.M., Seckl J.R. 1 lbeta- hydroxysteroid dehydrogenase typei 1 and obesity //Front. Florin. Res. — 2008. — Vol. 36. — P. 146 — 64.

136. Murphy B.E. How much « UFC » is really cortisol? //Clin. Chem. - 2000. — Vol. 46. - P. 793 - 794.

137. Monig H., Sippell W. Cogenital adrenal hyperplasia in adulthood: do men

need to continue treatment? //Horm. Res. - 2005. - Vol. 64. — P. 71 - 73.

138. Miissig K., Kaltenbach S., Maser-Gluth C. et al. Late diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Exp.Clin. Endocrinol. Diabetes. - 2006. - Vol. 114. - P. 208 - 214.

139. Nagasaka S., Kubota K., et al. A case of silent 21-hydroxylase deficiency with persistent adrenal insufficiency after removal of an adrenal incidentaloma //Clinical Endocrinology. - 1996. - Vol. 44. - P. 111-116.

140. Nebesio T.D., Eugster E.A. Observation of hypertension in children with 21- hydroxylase deficiency: a preliminary report //Endocrine. — 2006. - Vol. 30. - P. 279-282. '

141. Ness-Abramof R., Nabriski D., Apovian C. M. et al. Overnight Dexamethasone Suppression Test: A Reliable Screen for Cushing's Syndrome// J. Clin. Endoc. Metabol.-2002.-Vol. 10, №12.-P. 1217-1221.

142. Newell-Price J., Trainer P., Perry L. et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome //Clin. Endocrinol. - 1995. - Vol. 43. - P. 545 - 550.

143. Nieman L. K. Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome //Ann. N.Y. Acad. Sci.-2002.-Vol. 970, №1.-P. 112-118.

144. Osella G., Terzolo M.,Krestin G.P. et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas) //J. Clin. Endocr. Metab. - 1994.-Vol.79.-P. 1532- 1539.

145. Ozella G., Reimondo G. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis //J. Clin Endocrinol Metab. - 2001. - Vol. 86. — P.604 - 607.

146. Pasquali R., B. Ambrosi, D. Armanini, F. et al. Cortisol and ACTFT Response to Oral Dexamethasone in Obesity and Effects of Sex, Body Fat Distribution, and Dexamethasone Concentrations: A Dose-Response Study //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 87, №1. - P. 166 - 175.

147. Popovic V., Micic D., Nesovic M. et al. Cushing's disease cycling over ten years //Exp, Clin. Endocrinol. - 1990. - Vol. 96. - P. 143 — 148.

148. Qing W Ji-, Xian-teng Z., Ji-lu W. Simultaneous measurement of eight

corticosteroids by liquid chromatography, and application of the procedure to diagnosis of congenital adrenal hyperplasia //Clin. Chem. — 1987. - Vol. 33. - P. 1354- 1359.

149. Riencke M., Winkelmann W. Diagnosis and therapy of asymptomatic adrenal mass //Dtsch. Med. Wochenschr. - 1989. - Vol. 114. - P. 861 - 865.

150. Reincke M., Nieke J., Krestin G.P. et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas" comparison with adrenal Cushing's syndrome //J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75, № 3. — P.826 — 832.

151. Reincke M. Steroid secretion in patients with adrenal incidentalomas //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1996. - Vol. 81. -P.3811 - 3812.

152. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors //Horm Metab Res. - 1998.-Vol. 30. — P.447 — 455.

153. -Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome //Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. - 2000. - Vol. 29. - P. 43 - 56.

154. Robaczyk M., Krzyzanowiska-Swiniarska B., Andrysiak-Mamos £. et al. Plasma leptin levels in relation to body composition and body fat distribution in patients with Cushing's syndrome //Pol. Arch. Med. Wewn. — 2003. - Vol. 110. - P. 1299-308.

155. Rodin A., Thakkar El., Taylor N. et al. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 P-hydr oxysteroid dehydrogenase //N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. — P. 460 - 465.

156. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass [see comments] //N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323.-P. 1401 - 1405.

157. Russell R.P., Masi A.T., Richter E.D. Adrenal cortical adenomas and hypertension. A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature //Medicine (Baltimore). — 1972. - Vol. 51.-P. 211- 225. ‘

2004. Seckl J.R., Moiton N.M., Chapman K.E. et al. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue //Recent. Prog. Horm. Res. -2004 - Vol. 59. - P. 359 -393.

158. Servonnet A., Delacour PI., Roux X. et al. Ectopic ACTH syndrome and severe hypocalaemia //Ann. Biol. Clin. (Paris). — 2007. — Vol. 65. — P. 425 -430.

27. Shah N.A., Urusova I.A., D'Agnolo A. et al. Primary hepatic carcinoid tumor presenting as Cushing's syndrome //J. Endocrinol. Invest. - 2007. Vol. 27-P. 327-333.

159. Shibata H., Suzuki H., Ogushima T. Significance of steroidogenic enzymes in the pathogenesis of adrenal tumor //Acta Endocrinologica. - 1993. - Vol. 128.-P. 35-42.

160. Sciannamblo M., Russo G., Cuatto B. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 4453 - 4458.

161. Sippel R.S., Chen PI. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas //Surg. Clin. North. Am. — 2004. — Vol. 84. — P. 875 - 885.

162. Speiser P.W., Serrat J., New M.I. et al. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1992. - Vol. 75. - P. 1421 - 1424.

163. Stewart P.M., Walker B.R., Holder G. et al. 11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1995. - Vol. 80. - P. 3617 - 3620.

164. Stewart P.M., Boulton A., Kumar S. et al. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central adiposity //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999. - Vol. 84. - P. 1022 - 1027.

165. Stimson R.H., Walker B.R. Glucocorticoids and 11 beta- hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome //Minerva. Endocrinol. - 2007. - Vol. 32. - P. 141 - 159.

166. Storr tLL., Chan L.F., Grossman A.B. et al. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances //Trends. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 18. - P. 167 - 174

45. Stida T. Adrenal preclinical Cushing s syndrome //J.M.A.J. - 2002.— Vol.45-P. 172.- 174.

167. Taha D., Umpaichitra-V., Banerji M.A. et al. Type 2 diabetes mellitus in African-American adolescents: impaired beta-cell function in the face of severe

insulin resistance //J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2006. - Vol. 19. - P. 135 -142.

168. Taylor RX., Machacek D., Singh R.J. //Validation of high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for urinary cortisol and cortispne //Clin. Chem. - 2002. - Vol. 48. -P. 1511

169. Ten S., Bhangoo A., Ramchandani N. et al. Characterization of insulin resistance syndrome in children and young adults. When .to screen for prediabetes? //J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 20. - P. 989- 999.

170. Ten S., Bhangoo A., Ramchandani N. et al. Resting energy in insulin resistance falls with decompensation of insulin secretion in obese children //J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 21. - P. 359 - 367.

171. Terzolo M.,Osella G., Ali A. et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentalomas //J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996.-Vol. 81.-P.740-744.

172. Terzolo M.,Osella G., Ali A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma //Clinical Endocrinology. - 1998. — Vol.48. - C.89- 97.

173. Tomlinson J.W., Draper N., Mackie J. et al. Absence of Cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. — Vol. 87. — P. 57 — 62.

174. Tosatti Junior R., Souza H.S., Tosatti A. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency //Arg. Bras. Cardiol. - 2005. - Vol. 85.-P.421 -424.

2003. Turpeinen U., Stenman UH. Determination of urinary free . cortisol by liquid chromatography-tandem mass spectrometry //Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 2003Voi. 63.-P. 143- 150.

175 . Ueshiba H., Segawa M.,Hayashi T. et al. Serum profiles of steroid hormones in patients with Cushing s syndrome determined by a new HPLC/RIA method//Clin. Chem. - 1991. - V.37. - P.1329 - 1333.

176. Umpaichitra V., Banerji M.A., Castells S. Postprandial hyperlipidemia after a fat loading test in minority adolescents with type 2 diabetes mellitus and obesity // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2004. - Vol. 17. — P. 853 —864.

2007, Van der Eerden A.W., den Heijer M.,Oyen W.J. et al. Cushing's

syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients //Neth. J. Med. -2007 Vol. 65.-P. 137-141.

177. Valsamakis G., Anwar A., Tomlinson J.W. et al. 11beta- hydroxy steroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese man with type 2 diabetes mellitus //J. Clin. Endocrinol. Metab. ~ 2004. — Vol. 89. — P. 4755 — 4761.

178. Westerbacka J., Yki-Jarvinen PI., Vehkavaara S. et al. Body fat distribution and cortisol metabolism in healthy men: enhanced 5beta-reductase and lower cortisol/cortisone metabolite ratios in men with fatty liver /Я. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88(10). - P. 4924 - 4931.

179. White P.S., Cumow K.M., Parcoe L. Disorders of steroid 11 p-hydroxylase isozymes //Endocr. Rev. - 1994. - V. 15. - P. 421 - 438.

180. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency //Endocr. Rev. — 2000. — Vol.21, №3. — P. 245 - 291

181. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B., Perry L., Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories //Ann. Clin. Biochem. - 1997. - Vol. 34. - P. 222 - 229.

182. Yoshitake T.,Flara S., Yamaguch M. et al. Measurement of 21- hydroxy corticosteroids in human and rat sera by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection //J. Chromatogr. - 1989. - V. 489, №2.-P. 364-369.