

## Лабораторные методы диагностики

### 1.1. БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И МОЧИ. ГОРМОНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В КРОВИ И МОЧЕ

*А.В. Ильин*

#### Глюкоза крови

Концентрация **глюкозы в крови** зависит от скорости поступления в кровотоки и утилизации. В артериальной крови содержание глюкозы выше, чем в капиллярной. Это объясняется ее потреблением периферическими тканями.

У здоровых людей этот показатель редко снижается менее 2,5 ммоль/л или повышается более 8,0 ммоль/л даже сразу после приема пищи.

Концентрация глюкозы в крови — достаточно лабильный показатель. Повторное измерение уровня глюкозы через 15 мин может показать совсем иной результат из-за быстрого изменения концентрации.

В цельной крови концентрация глюкозы меньше, чем в сыворотке/плазме, на 10–12% за счет объема эритроцитов.

#### Референтные интервалы

- Сыворотка/плазма — 3,4–6,1 ммоль/л.
- Цельная кровь — 3,1–5,5 ммоль/л.

#### Диагностическое значение

Повышение концентрации глюкозы в плазме крови отмечают:

- при сахарном диабете (СД);
- феохромоцитоме (ФХЦ);
- тиреотоксикозе;
- акромегалии;
- глюкагономе;

- соматостиноме;
- синдроме Кушинга;
- панкреатите (остром и хроническом);
- дефиците витамина В<sub>1</sub>;
- физиологическом повышении уровня глюкозы (энергичные физические движения, стресс, шок);
- опухоли островковых клеток;
- дефиците гликогена;
- тяжелых заболеваниях печени (отравлениях).

### **Факторы, влияющие на концентрацию глюкозы в плазме крови**

- Адренокортикотропный гормон (АКТГ).
- Кофеин.
- Диуретики.
- Пероральные контрацептивы.
- Фенотиазины.
- Теофиллин.
- Левотироксин натрия (L-тироксин<sup>а</sup>).

### **Особенности измерения уровня глюкозы индивидуальными глюкометрами**

Конструктивные особенности различных моделей индивидуальных глюкометров служат причиной расхождения получаемых данных на разных моделях и в стационарной лаборатории. Это объясняется двумя основными причинами:

- допустимая точность измерений, полученных на глюкометрах, составляет  $\pm 0,83$  ммоль/л при концентрации глюкозы менее 5,5 ммоль/л или 15% при концентрации глюкозы в крови более 5,5 ммоль/л (ГОСТ ISO 15197-2013);
- уровень глюкозы измеряется в цельной крови, однако некоторые глюкометры (указано в инструкции по применению) пересчитывают полученные значения на соответствующие концентрации глюкозы в плазме.

## **Гликированный гемоглобин**

**Гликирование** — неферментативная реакция глюкозы с протеинами, в том числе и гемоглобином. Степень гликирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности контакта глюкозы с гемоглобином. Таким образом, количество **гликированного гемоглобина** (гемоглобина А1с, HbA1c) увеличивается пропорционально концентрации глюкозы в плазме крови. Наиболее тесную корреляцию с содержанием глюкозы в плазме обеспечивает фракция гликированного гемоглобина.

## Цели

- Диагностика СД.
- Оценка степени компенсации углеводного обмена за период 3 мес.
- Прогноз риска развития осложнений СД.
- Расчет усредненной концентрации глюкозы в крови за предшествующие 3 мес.

Материал для исследования — цельная кровь (венозная или капиллярная), стабилизированная этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Стабильность пробы:

- 7 дней при +4 °С;
- 3 дня при +20 °С.

## Референтные интервалы

- 4,8–6,0% (по стандарту *National Glycohemoglobin Standardization Program*).
- 20–43 ммоль/моль (по стандарту *International Federation of Clinical Chemists*).

Коэффициент пересчета:

$$\text{HbA1c (\%)} = 0,0915 \times \text{HbA1c (ммоль/моль)} + 2,15\%.$$

## Интерпретация

Диагностика СД:

- пороговое значение для диагностики СД — 6,5% (48 ммоль/моль) (Всемирная организация здравоохранения — ВОЗ, 2011).

Мониторинг СД 1-го типа:

- менее 6,1% — хороший контроль, компенсация;
- 6,1–7,5% — адекватный контроль;
- более 7,5% — неадекватный контроль, декомпенсация.

Мониторинг СД 2-го типа:

- менее 6,5% — низкий риск осложнений, компенсация;
- 6,5–7,5% — риск макроангиопатий;
- более 7,5% — риск микроангиопатий.

Расчет усредненной концентрации глюкозы за истекшие 3 мес (Diabetes care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1–6):

$$\text{глюкоза (ммоль/л)} = 1,583 \times \text{HbA1c (\%)} - 2,52;$$

$$\text{глюкоза (мг/дл)} = 28,7 \times \text{HbA1c (\%)} - 46,7.$$

## Факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина

Повышение:

- резкие колебания концентрации глюкозы в плазме (за счет шиффоа основания);
- длительное хранение проб при температуре более 4 °С;

- гипербилирубинемия;
- гиперлипидемия;
- ацетилирование ацетилсалициловой кислотой;
- почечная недостаточность (карбонилирование гемоглобина цианатом и аммонием).

Понижение:

- гемоглобинопатии;
- снижение времени жизни эритроцитов;
- кровопотеря.

## Альбумин в моче (альбуминурия)

**Экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые значения (микроальбуминурия)**, — ранний признак развития диабетической нефропатии (ДН). Появление у больных СД постоянной микроальбуминурии свидетельствует о вероятном развитии ДН в ближайшие 5–7 лет.

Материал для исследования — суточная моча.

### Референтный интервал

0–20 мг/л (0–30 мг 1 раз в сутки).

### Диагностическое значение

- ДН.
- Гломерулонефрит.
- Амилоидоз.
- Отравление тяжелыми металлами.
- Дистрофические и воспалительные состояния нижних отделов мочевого тракта.
- Интенсивная физическая работа.
- Охлаждение.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Артериальная гипертензия (АГ).
- Беременность.

## Адренокортикотропный гормон

**Адренокортикотропный гормон (АКТГ)** — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий синтез кортикостероидов коры надпочечников.

### Подготовка анализа

Пробы крови берут в 08:30–11:00. Пробирку с кровью, содержащей этилендиаминтетрауксусную кислоту и аprotинин, немедленно после отбора крови необходимо поместить на лед. Центрифугировать при температуре 4 °С. Секреция гормона имеет выраженный суточный ритм.

## Подготовка пациента

Подготовки пациента не требуется.

## Референтные интервалы

- 10–60 пг/мл — утро.
- До 30 пг/мл — вечер.

## Диагностическое значение

Повышение содержания АКТГ наблюдают:

- при первичной надпочечниковой недостаточности (НН, или болезни Аддисона);
- врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН);
- болезни Иценко–Кушинга;
- синдроме эктопической продукции АКТГ;
- синдроме Нельсона;
- посттравматических и постоперационных состояниях.

Понижение содержания АКТГ наблюдают:

- при вторичной/третичной НН;
- кортикостероме;
- приеме глюкокортикоидов.

## Факторы, влияющие на содержание адренокортикотропного гормона

- Занижение результатов анализа может быть вызвано введением глюкокортикоидов и препаратов, содержащих 1–24 АКТГ, приемом леводопы, пирогенных препаратов.
- Завышение результатов анализа может быть вызвано введением препаратов инсулина, вазопрессина, препаратов, содержащих 1–39 АКТГ (полная молекула).

## Альдостерон

**Альдостерон** — гормон клубочковой зоны коры надпочечников. Это основной минералокортикоид, регулирующий концентрацию натрия и калия и участвующий в поддержании нормального объема внеклеточной жидкости.

### Подготовка анализа

Пробы крови берут в 08:30–11:00. Концентрация альдостерона зависит от положения пациента (горизонтальное или вертикальное) и солевой диеты.

### Референтные интервалы

- 113–860 пмоль/л (положение стоя, нормальная солевая диета).
- 42–444 пмоль/л (положение лежа, нормальная солевая диета).

## Диагностическое значение

Повышение содержания альдостерона наблюдают:

- при первичном гиперальдостеронизме (ПГА):
  - ◇ синдроме Конна;
  - ◇ гиперплазии надпочечников;
- вторичном гиперальдостеронизме:
  - ◇ при злоупотреблении слабительными или диуретиками;
  - ◇ сердечной недостаточности;
  - ◇ циррозе печени с асцитом;
  - ◇ нефротическом синдроме;
  - ◇ идиопатических отеках;
  - ◇ синдроме Бартера;
  - ◇ злокачественной ренальной гипертензии.

Понижение содержания альдостерона наблюдают:

- при болезни Аддисона;
- гипоальдостеронизме;
- гипоальдостеронизме, вызванном дефицитом ренина;
- избыточной секреции дезоксикортикостерона, или кортикостерона, или 18-гидроксикортикостерона;
- синдроме Тернера (в 25% случаев);
- СД.

## 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-прогестерон)

**17-гидроксипрогестерон** — предшественник стероидных гормонов, основной маркер нарушений стероидогенеза при ВДКН.

### Референтные интервалы

- 0,3–3,3 нмоль/л — фолликулярная фаза.
- 0,8–8,8 нмоль/л — лютеиновая фаза.
- 0,9–7,2 нмоль/л — у мужчин.
- 6,1–36,4 нмоль/л — в III триместре беременности.

### Диагностическое значение

Повышение содержания 17-гидроксипрогестерона отмечают:

- при ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы;
- опухолях надпочечников и яичников.

### Факторы, влияющие на определение

- День менструального цикла.
- Беременность.
- Прием спиронолактона (может обуславливать ложноположительную реакцию).

## Дегидроэпиандростерон-сульфат

**Дегидроэпиандростерон-сульфат** — андроген коры надпочечников, образующийся преимущественно в ее сетчатой зоне (более 90%). Дегидроэпиандростерон-сульфат обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, увеличивает мышечную массу, контролирует развитие половых признаков и поддержание половых функций.

### Референтные интервалы

- 2660–11 200 нмоль/л — для женщин 20–35 лет.
- 5700–11 500 нмоль/л — для мужчин 20–35 лет.

Содержание гормона у детей снижено по сравнению с таковым у взрослых и зависит от возраста; содержание гормона у пожилых также снижается и зависит от возраста.

### Диагностическое значение

Повышение содержания дегидроэпиандростерона-сульфата отмечают:

- при ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы;
- андрогенпродуцирующих опухолях коры надпочечников;
- болезни Иценко–Кушинга;
- некоторых опухолях яичников.

Снижение содержания дегидроэпиандростерона-сульфата отмечают при недостаточности функции коры надпочечников.

### Факторы, влияющие на определение

- Возраст.
- Гиперлипидемия.
- Тяжелые хронические заболевания.
- Псориаз.

## Инсулин

**Инсулин** — гормон поджелудочной железы, синтезируемый в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса, регулятор углеводного и липидного обмена.

### Референтные интервалы

- Взрослые — 3–25 мкЕД/мл.
- Пожилые старше 60 лет — 6–35 мкЕД/мл.
- Новорожденные — 3–20 мкЕД/мл.

### Диагностическое значение

Повышение содержания инсулина наблюдают:

- при СД 2-го типа;
- заболеваниях печени;
- акромегалии;

- синдроме Кушинга;
- дистрофической миотонии;
- инсулиноме;
- ожирении;
- нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ);
- инсулинорезистентности.

Понижение содержания инсулина наблюдают:

- при СД 1-го типа;
- гипопитуитаризме;
- юношеском диабете;
- диабетической коме.

### **Факторы, влияющие на определение**

Концентрация гормона может повышаться под действием:

- аминокислот;
- кальция глюконата;
- хлорпропамида;
- глюкагона;
- декстрозы;
- леводопы;
- никотиновой кислоты;
- пероральных контрацептивов;
- преднизолона;
- фентоламина;
- сахарозы.

Концентрация гормона может понижаться под действием:

- диазоксида;
- этакриновой кислоты;
- этанола;
- препаратов эфира;
- фуросемида;
- метформина;
- фенформина<sup>®</sup>;
- $\beta$ -адреноблокаторов;
- тиазидных диуретиков.

## **Инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С)**

**Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)** (соматомедин С) — пептид, секретируемый в печени и других тканях.

**Соматомедин С** — медиатор действия соматотропного гормона (СТГ), стимулирующий гликолиз, а также окисление глюкозы в мышцах и жировой ткани.

### **Референтные интервалы**

- До 5 лет — 8–290 нг/мл.
- 6–11 лет — 30–550 нг/мл.

- 12–15 лет — 50–560 нг/мл.
- 16–20 лет — 120–400 нг/мл.
- 21–24 лет — 110–320 нг/мл.
- 25–54 лет — 60–280 нг/мл.
- Старше 55 лет — 15–250 нг/мл.

### Диагностическое значение

Повышение содержания соматомедина С обнаруживают при акромегалии. Понижение содержания соматомедина С обнаруживают:

- при задержке роста (недостаточности продукции СТГ);
- гипопитуитаризме;
- заболеваниях почек;
- циррозе печени;
- дефиците витамина D.

### Факторы, влияющие на определение

- Прием кломифена.
- Использование пероральных контрацептивов.
- Пубертат.
- Беременность.

## Кальцитонин

**Кальцитонин** — гормон щитовидной железы (ЩЖ), синтезируемый парафолликулярными С-клетками. Кальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим действием и совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) поддерживает постоянную концентрацию кальция в крови.

### Референтный интервал

- 0–10 пг/мл.

### Диагностическое значение

Повышение содержания кальцитонина наблюдают:

- при медуллярном раке щитовидной железы (РЩЖ);
- некоторых случаях рака легкого или молочной железы;
- пернициозной анемии;
- хронической почечной недостаточности (ХПН);
- псевдогипопаратиреозе;
- алкогольном циррозе печени;
- нейроэндокринных опухолях (НЭО).

Понижение содержания кальцитонина наблюдают:

- при введении кальция;
- действии эпинефрина (Адреналина\*), глюкагона, пентагастрина, холецистокинина;
- приеме пероральных контрацептивов.

## Факторы, влияющие на определение

- Беременность (некоторое повышение).
- Возраст (с возрастом содержание гормона несколько снижается).
- Повышенное содержание фибрина.
- Гиперлипидемия.

## Кортизол (гидрокортизон)

**Кортизол** — основной гормон коры надпочечников, регулирующий углеводный, белковый и жировой обмен. Наиболее важные физиологические эффекты кортизола: повышение содержания глюкозы в крови (усиление глюконеогенеза) и катаболизирующее воздействие, а также противовоспалительное и иммуносупрессивное действие.

### Подготовка пациента

Забор крови проводят строго натощак утром в 08:00–09:00 и вечером в 22:00–23:00. Существует выраженный суточный ритм выброса гормона в кровь.

### Референтные интервалы

- 171–536 нмоль/л — утром.
- 64–327 нмоль/л — вечером.

### Диагностическое значение

Повышение содержания кортизола в утренние часы неспецифично и может быть обусловлено:

- активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- стрессом;
- индивидуальными колебаниями секреции кортизола.

Нормальное содержание кортизола в утренние часы не исключает синдрома гиперкортицизма. Повышение содержания кортизола в вечерние часы может быть вызвано синдромом гиперкортицизма любого генеза.

Понижение содержания кортизола обнаруживают:

- при первичной НН;
- приеме глюкокортикоидов;
- ВДКН.

Нормальные концентрации кортизола не исключают вторичной/третичной НН.

## Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов:
  - ◇ гипогликемия;
  - ◇ стресс;
  - ◇ эфирный наркоз;
  - ◇ беременность;

- ◇ ожирение;
- ◇ гипертиреоз;
- ◇ пероральные контрацептивы;
- ◇ амфетамины.
- В сторону снижения результатов:
  - ◇ гипотиреоз;
  - ◇ цирроз печени;
  - ◇ гепатит.

## **Кортизол свободный в суточной моче**

Поскольку суточная экскреция кортизола с мочой не имеет суточного ритма и более достоверно отражает суммарную секрецию кортизола, определение концентрации свободного кортизола в суточной (24 ч) моче можно использовать в качестве метода диагностики гиперкортицизма.

### **Подготовка пациента**

Сбор суточной мочи строго в течение 24 ч.

### **Референтный интервал**

- 100–379 нмоль/сут.

### **Диагностическое значение**

Повышение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают:

- при синдроме гиперкортицизма любого генеза;
- функциональном гиперкортицизме (псевдокушингоидных состояниях).

Понижение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают:

- при болезни Аддисона;
- вторичной НН;
- ятрогенной НН;
- ВДКН.

### **Факторы, влияющие на определение**

- В сторону повышения результатов:
  - ◇ гипогликемия;
  - ◇ стресс;
  - ◇ эфирный наркоз;
  - ◇ беременность;
  - ◇ ожирение;
  - ◇ гипертиреоз;
  - ◇ прием пероральных контрацептивов;
  - ◇ прием амфетаминов;
  - ◇ повышенное потребление жидкости с увеличением суточного объема мочи.

- В сторону понижения результатов:
  - ◇ гипотиреоз;
  - ◇ цирроз печени;
  - ◇ гепатит;
  - ◇ алкогольное поражение печени.

## Кортизол свободный в слюне

Последние исследования продемонстрировали возможность использования для диагностики синдрома Кушинга определение кортизола в слюне в ночное время. По информативности метод превосходит определение свободного кортизола в моче. Особенно удобно использовать определение кортизола в слюне в ночное время у детей, больных с психическими заболеваниями, а также у пациентов, подверженных различным стрессовым факторам, влияющим на функцию коры надпочечников, понижая или повышая концентрацию стероидных гормонов в крови.

### Референтные интервалы

- 7,0–26,0 нмоль/л — утром.
- 2,0–11,9 нмоль/л — днем.
- 0,5–9,4 нмоль/л — вечером.

### Диагностическое значение

Повышение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают при синдроме гиперкортицизма.

Понижение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают:

- при болезни Аддисона;
- вторичной НН;
- приеме глюкокортикоидов;
- ВДКН.

### Факторы, влияющие на определение

Микрочровотечения из десен могут вызвать повышение результатов за счет примеси крови в слюне.

## Лютеинизирующий гормон

**Лютеинизирующий гормон (ЛГ)** — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий овуляцию и активизирующий синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках и тестостерона — в семенниках.

### Референтные интервалы

- Женщины:
  - ◇ фолликулярная фаза — 2,6–12,0 мЕД/л;
  - ◇ лютеиновая фаза — 0,8–15,5 мЕД/л.

- Мужчины:
  - ◇ 2,5–11,0 мЕД/л.

### Диагностическое значение

Повышение содержания ЛГ обнаруживают:

- при первичной недостаточности половых желез у мужчин и женщин;
- синдроме поликистоза яичников;
- менопаузе;
- приеме кломифена;
- гонадотропинпродуцирующей опухоли гипофиза.

Понижение содержания ЛГ обнаруживают:

- при гиперпролактинемии опухолевого генеза;
- нарушениях функций гипофиза и гипоталамуса;
- изолированном дефиците гонадотропных гормонов, связанном с аносмией (синдром Каллманна) или без аноσμии (идиопатический изолированный гипогонадотропный гипогонадизм);
- синдроме Шиена;
- нервной анорексии;
- изолированном дефиците ЛГ (фертильный евнух).

### Факторы, влияющие на определение

- Прием дигоксина.
- Использование пероральных контрацептивов.

## Метанефрин и норметанефрин в суточной моче

**Метанефрин и норметанефрин** — продукты метилирования адреналина и норадреналина, гормонов мозгового слоя надпочечников, симпатической нервной системы и мозга.

### Подготовка анализа

Сбор суточной мочи с консервантом (10–15 мл 6N HCl).

### Подготовка пациента

Перед анализом необходимо отменить прием гипотензивных препаратов и ингибиторов моноаминоксидазы.

### Референтные интервалы

- 20–345 мкг/сут — метанефрин.
- 30–440 мкг/сут — норметанефрин.

### Диагностическое значение

Повышение содержания метанефрина и норметанефрина в моче обнаруживают:

- при ФХЦ;
- нейробластоме;
- ганглионевроме.

Незначительное повышение гормонов наблюдают:

- при тяжелой физической нагрузке;
- нефропатии;
- гепатитах;
- гипогликемии.

## Остеокальцин

**Остеокальцин** — основной неколлагеновый протеин костного матрикса. В процессе синтеза костной ткани остеокальцин продуцируется остеообластами. Синтез остеокальцина зависит от витамина К (образование остатков  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты) и стимулируется витамином D<sub>3</sub>. Остеокальцин — маркер метаболизма костной ткани.

### Референтные интервалы

- Мужчины:
  - ◇ 18–30 лет — 24–70 нг/мл;
  - ◇ 30–50 лет — 14–42 нг/мл;
  - ◇ 50–70 лет — 14–46 нг/мл.
- Женщины:
  - ◇ пременопауза — 11–43 нг/мл;
  - ◇ постменопауза — 15–46 нг/мл.

### Диагностическое значение

- Повышение содержания остеокальцина обнаруживают:
  - ◇ при почечной остео дистрофии;
  - ◇ ранних стадиях гиперпаратиреоза;
  - ◇ гипертиреозе;
  - ◇ болезни Педжета.
- Понижение содержания остеокальцина обнаруживают:
  - ◇ при гипопаратиреозе;
  - ◇ гиперкальциемии вследствие метастазов в костях;
  - ◇ длительной терапии глюкокортикоидами.

### Факторы, влияющие на определение

У детей концентрация остеокальцина физиологически повышена (вследствие быстрого роста), у взрослых зависит от возраста и пола.

## Паратиреоидный гормон (паратгормон)

**Паратиреоидный гормон (ПТГ)** секретируется паратиреоидными железами. Наряду с витамином D и остеокальцином ПТГ осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани и повышает захват кальция в тонкой кишке и экскрецию фосфатов почками. Постоянство уровня кальция в крови обеспечивается взаимодействием ПТГ и кальцитонина.

## Референтный интервал

- 15–65 пг/мл.

## Диагностическое значение

Повышение :

- первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ);
- синдром эктопической секреции ПТГ (рак почки или бронхов);
- вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) (хронические заболевания почек);
- дефицит витамина D;
- травма спинного мозга;
- семейный медулярный РЩЖ.

Понижение:

- гипопаратиреоз после тиреоидэктомии;
- саркоидоз;
- гиперкальциемия (при отсутствии почечной недостаточности и гиперпаратиреоза);
- гипертиреоз.

Фактор, влияющий на определение, — прием глюкокортикоидов и фосфатов.

## Прогестерон

**Прогестерон** — стероид, синтезируемый яичниками, корой надпочечников, желтым телом и плацентой.

## Референтные интервалы

- Мужчины:
  - ◇ 0,2–5,0 нмоль/л.
- Женщины:
  - ◇ фолликулярная фаза — 0,4–5,4 нмоль/л;
  - ◇ перед овуляцией — 1,23–18,7 нмоль/л;
  - ◇ лютеиновая фаза — 3,3–71,2 нмоль/л;
  - ◇ беременность (4–12 нед) — 35,5–137 нмоль/л.

## Диагностическое значение

Повышение содержания прогестерона отмечают:

- при врожденной гиперплазии надпочечников;
- липидоклеточной опухоли яичников;
- пузырьном заносе;
- хорионэпителиоме;
- беременности (физиологическое повышение).

Понижение содержания прогестерона отмечают:

- при угрозе выкидыша;
- синдроме галактореи — аменореи.

## Факторы, влияющие на определение

- Прием ампициллина.
- Использование пероральных контрацептивов.

## Пролактин

**Пролактин** — белковый гормон передней доли гипофиза, играющий основную роль в поддержании лактации и участвующий в регуляции репродуктивной функции.

В общем кровотоке пролактин присутствует в виде биологически и иммунологически активной мономерной формы (малая форма — около 80%), биологически неактивной димерной формы (большая форма — 5–20%) и тетрамерной формы (очень большая форма — 0,5–5,0%).

## Референтные интервалы

- Мужчины — 98–456 мЕД/л.
- Женщины — 127–637 мЕД/л.

## Диагностическое значение

Повышение содержания пролактина отмечают:

- при первичных заболеваниях гипоталамуса и гипофиза:
  - ◇ краниофарингиоме;
  - ◇ саркоидозе и других гранулематозах;
  - ◇ идиопатической гиперпролактинемии;
  - ◇ микро- и макроаденомах гипофиза;
- аменорее и/или галакторее;
- первичном гипотиреозе;
- нервной анорексии;
- поликистозе яичников;
- эктопической продукции;
- физиологической гиперпролактинемии при беременности.

## Факторы, влияющие на определение

Повышение концентрации пролактина в сыворотке вызывают:

- некоторые фармацевтические средства [например, дибензодиазепины, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этализин\*)];
- тиреотропин-рилизинг-гормон;
- эстрогены;
- пероральные контрацептивы.

Выделение пролактина подавляют производные дофамина, леводопы и эрготамина.

## Пролактин биологически активный

### Референтный интервал

- 74–390 мЕД/л.

## Диагностическое значение

Диагностическое значение подобно диагностическому значению общего пролактина.

## Активность ренина

### Подготовка анализа

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом натрия, после чего пробирку с кровью немедленно помещают на лед. Центрифугируют при +4 °С. Гемолизированные или гиперлипемические образцы не используют.

### Референтные интервалы

- Диета с нормальным содержанием натрия:
  - ◇ 0,2–2,8 нг/(мл×ч) (покой);
  - ◇ 1,5–5,7 нг/(мл×ч) (движение).
- Диета с низким содержанием натрия:
  - ◇ 2,2–4,4 нг/(мл×ч) (покой);
  - ◇ 4,0–8,1 нг/(мл×ч) (движение)
- Отдых —  $3,2 \pm 1,1$  нг/(мл×ч); движение —  $9,9 \pm 4,3$  нг/(мл×ч).

### Диагностическое значение

Повышение активности ренина отмечают:

- при вторичном гиперальдостеронизме:
  - ◇ злокачественной артериальной гипертензии (АГ);
  - ◇ поражениях почек;
  - ◇ ренинсекретирующих опухолях;
  - ◇ гипертензии, связанной с приемом пероральных контрацептивов;
- циррозе печени;
- гепатите;
- нефрозе;
- застойной сердечной недостаточности;
- гипокалиемии;
- недостаточности коры надпочечников;
- алиментарном истощении запасов натрия.

Понижение активности ренина отмечают:

- при поражении коры надпочечников:
  - ◇ ПГА;
  - ◇ двусторонней гиперплазии коры надпочечников;
  - ◇ раке надпочечников с избыточной продукцией минералокортикоидов;
- синдроме Лиддла;
- применении корней солодки или минералокортикоидов;
- гиперкалиемии.

## Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов анализа:
  - ◇ хлорталидон;
  - ◇ этакриновая кислота;
  - ◇ эстрогены;
  - ◇ фуросемид;
  - ◇ спиронолактон;
  - ◇ тиазидные диуретики;
  - ◇ пероральные контрацептивы.
- В сторону понижения результатов анализа:
  - ◇ ангиотензинамид;
  - ◇ клонидин;
  - ◇ дезоксикортон;
  - ◇ введение калия;
  - ◇  $\beta$ -адреноблокаторы.

## Ренин (прямой)

**Ренин** — протеолитический фермент, один из компонентов ренин-ангиотензиновой системы организма, регулирующей давление крови и водно-солевой обмен. Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, который далее под действием ангиотензинпревращающего фермента переходит в ангиотензин II; последний способствует синтезу и высвобождению альдостерона.

Активная форма ренина образуется в юктагломерулярных клетках почек из проренина, его образование стимулируется при снижении кровотока в почечных артериях и гипонатриемии.

## Подготовка анализа

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом. Пробирку не охлаждать!

## Референсные значения

- Взятие крови в положении пациента сидя — 4,4–46,1 мкМЕД/мл.
- Взятие крови в положении пациента лежа — 2,8–39,9 мкМЕД/мл.

## Диагностическое значение

Повышение:

- злокачественная или тяжелая АГ;
- одностороннее поражение почки с тяжелой или злокачественной АГ;
- паренхиматозные поражения почек;
- ренинсекретирующие опухоли;
- ФХЦ;
- цирроз печени, гепатит;
- гипокалиемия различного генеза;
- беременность;
- низкосолевая диета.

Понижение:

- первичный альдостеронизм, вызванный аденомой надпочечника;
- двусторонняя гиперплазия коры надпочечников;
- альдостеронизм с подавлением глюкокортикоидов;
- рак надпочечников с избытком минералокортикоидов;
- дефект ферментов надпочечников с избыточной секрецией других минералокортикоидов;
- синдром Лиддла;
- эссенциальная АГ при низкой активности ренина;
- гиперкалиемия.

### **Факторы, влияющие на определение**

- $\beta$ -Адренергические блокаторы.
- Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>®</sup>).
- Индометацин.
- Мочегонные препараты.
- Метилдопа.
- Пероральные контрацептивы.
- Эстрогены.
- Лакрица.
- Солодки корни.
- Минералокортикоиды.

### **Белок, связывающий половые стероиды (секс-стероидсвязывающий глобулин)**

**Белок, связывающий половые стероиды (БСПС)**, — транспортный белок для тестостерона и эстрадиола. С18- и С19-стероиды, несущие 17 $\alpha$ -гидроксильную группу, связываются данным белком достаточно хорошо, в то время как андрогены с 17-кетогруппой (такие как дегидроэпиандростерон и андростендион) с БСПС практически не связываются. БСПС обладает высокой аффинностью к дигидротестостерону, средней аффинностью к тестостерону и низкой аффинностью к эстрону, дегидроэпиандростерону, андростендиону и эстриолу.

### **Референтные интервалы**

- Мужчины:
  - ◇ 14,5–65,4 нмоль/л.
- Женщины:
  - ◇ 26,1–110,0 нмоль/л — репродуктивный возраст, фолликулярная фаза;
  - ◇ 14,1–68,9 нмоль/л — менопауза.

### **Диагностическое значение**

Повышение содержания БСПС отмечают:

- при гипертиреозе;
- циррозе печени;

- гипогонадизме (у мужчин);
- гинекомастии (у мужчин);
- дефиците андрогенов;
- нервной анорексии (у женщин);
- эстрогенизации, в том числе терапии контрацептивами и заместительной гормональной терапии эстрогенами;
- беременности.

Понижение содержания БСПС отмечают:

- при гирсутизме (у женщин);
- акне (у женщин);
- вирилизации (у женщин);
- поликистозе яичников (у женщин);
- ожирении;
- гипотиреозе;
- акромегалии;
- гиперкортицизме;
- гиперпролактинемии;
- андрогенсекретирующих опухолях;
- приеме глюкокортикоидов и гормона роста;
- менопаузе.

## Соматотропный гормон

**Соматотропный гормон (СТГ)** — пептид, выделяемый клетками передней доли гипофиза. Основная функция СТГ — стимуляция роста и развития организма.

### Референтные интервалы

- 0–10 нг/мл.
- 0–17 мЕД/л.

### Диагностическое значение

Повышение содержания СТГ отмечают:

- при гигантизме;
- акромегалии;
- эктопической продукции СТГ (опухолях желудка, легких);
- нарушении питания;
- почечной недостаточности;
- стрессе;
- физической нагрузке;
- голодании.

Понижение содержания СТГ отмечают:

- при гипофизарной карликовости;
- гипопитуитаризме;
- гиперкортицизме.

## Факторы, влияющие на определение

- Амфетамины.
- Аргинина глутамат.
- Бромкриптин.
- Кортикотропин.
- Эстрогены.
- Глюкагон.
- Препараты инсулина.
- Леводопа.
- Витамин РР.
- Вазопрессин/окситоцин.
- Пероральные контрацептивы.
- Глюкокортикоиды.
- Декстроза.

## С-пептид

**С-пептид** — один из продуктов биосинтеза инсулина, образующийся при протеолитическом расщеплении молекулы предшественника инсулина — проинсулина.

### Референтный интервал

- 0,37–1,47 пмоль/л.

### Диагностическое значение

Повышение содержания С-пептида наблюдают при инсулиноме, понижение — при искусственной гипогликемии.

## С-концевой телопептид ( $\beta$ -CrossLab)

**С-концевой телопептид** ( $\beta$ -CrossLab) — продукт деградации коллагена I типа. Содержание С-концевого телопептида определяют для оценки индивидуальных показателей резорбции костной ткани.

### Референтные интервалы

Секреция С-концевого телопептида носит суточный ритм с максимальным содержанием утром:

- 0,01–0,6 нг/мл (репродуктивный возраст);
- 0,4–0,8 нг/мл (мужчины старше 70 лет);
- 0,5–1,0 нг/мл (женщины в период менопаузы).

### Диагностическое значение

Повышение содержания С-концевого телопептида наблюдают:

- при повышенной резорбции костной ткани;
- гиперпаратиреозе.

## Факторы, влияющие на определение

- Желтуха.
- Липидемия (завышение).
- Гемолиз (уменьшение).

## Тестостерон

**Тестостерон** — основной андроген, отвечающий за развитие вторичных половых признаков у мужчин. Тестостерон поддерживает сперматогенез, дает анаболический эффект, действуя в основном на рост и развитие костей и мышц, стимулирует эритропоэз.

### Референтные интервалы

- 11,0–33,5 нмоль/л — для мужчин.
- 0,2–2,7 нмоль/л — для женщин.

### Диагностическое значение

Повышение содержания тестостерона отмечают:

- при преждевременном половом созревании (ППС);
- некоторых опухолях коры надпочечников;
- заболеваниях трофобласта при беременности;
- синдроме поликистоза яичников;
- идиопатическом гирсутизме;
- вирилизирующих опухолях яичников.

Понижение содержания тестостерона отмечают:

- при синдроме Дауна;
- уремии;
- печеночной недостаточности;
- синдроме Клайнфельтера;
- крипторхизме;
- первичном и вторичном гипогонадизме;
- синдроме Каллманна.

### Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения концентрации гормона:
  - ◇ барбитураты;
  - ◇ кломифен;
  - ◇ эстрогены;
  - ◇ гонадотропины (у мужчин);
  - ◇ пероральные контрацептивы.
- В сторону понижения концентрации гормона:
  - ◇ андрогены;
  - ◇ дексаметазон;
  - ◇ дигоксин (у мужчин);
  - ◇ этанол (у мужчин, страдающих алкоголизмом);
  - ◇ фенотиазины;
  - ◇ спиронолактон.

## Тиреоглобулин

**Тиреоглобулин** — гликопротеин, в больших количествах синтезируемый тиреоцитами и депонируемый в коллоиде тиреоидных фолликулов. Тиреотропный гормон (ТТГ), дефицит йода в ЩЖ и наличие тиреостимулирующих иммуноглобулинов стимулируют продукцию тиреоглобулина. Тиреоглобулин играет решающую роль в синтезе (йодировании) тиреоидных гормонов — трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ).

### Референтный интервал

- 1,4–74,0 нг/мл.

### Диагностическое значение

Повышение содержания тиреоглобулина отмечают:

- при опухолях ЩЖ;
- подостром тиреоидите;
- аденоме щитовидной железы;
- метастазах РЩЖ;
- эндемическом зобе;
- недостатке йода;
- многоузловом токсическом зобе;
- после лечения радиоактивным йодом.

Понижение содержания тиреоглобулина отмечают при гипофункции ЩЖ.

Фактор, влияющий на определение, — присутствие в крови больших количеств антител к тиреоглобулину.

При успешной тиреозктомии тиреоглобулин в крови отсутствует.

## Тиреотропный гормон

**Тиреотропный гормон (ТТГ)** — гормон передней доли гипофиза, регулирующий секрецию  $T_4$  и  $T_3$  ЩЖ.

### Референтный интервал

- 0,25–3,5 мЕД/л.

### Диагностическое значение

Повышение содержания ТТГ отмечают:

- при первичном гипотиреозе;
- эктопической секреции ТТГ (опухолях легкого и молочной железы);
- подостром тиреоидите в гипотиреоидной фазе.

Понижение содержания ТТГ отмечают:

- при вторичном гипотиреозе;
- гипертиреозе.

### Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения концентрации ТТГ:
  - ✧ лития карбонат;
  - ✧ калия йодид (фармакологические дозы);
  - ✧ метоклопрамид;
  - ✧ фенобарбитал.
- В сторону понижения концентрации ТТГ:
  - ✧ ацетилсалициловая кислота;
  - ✧ глюкокортикоиды;
  - ✧ гепарин натрия;
  - ✧ допамин;
  - ✧ сульфаниламиды.

### Тироксин свободный

**Свободный тироксин** ( $T_4$ ) — фракция гормона ЩЖ  $T_4$ , не связанная с белками крови.

#### Референтный интервал

- 10–20 пмоль/л.

#### Диагностическое значение

Повышение содержания свободного  $T_4$  обнаруживают:

- при гипертиреозе;
- гипотиреозе, леченном  $T_4$ ;
- беременности;
- гепатите.

Понижение содержания свободного  $T_4$  обнаруживают:

- при гипотиреозе;
- гипотиреозе, леченном  $T_3$ ;
- повышенной потере белка;
- дефиците йода;
- физической нагрузке;
- приеме кортикостероидов.

#### Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения концентрации свободного  $T_4$ :
  - ✧ амфетамины;
  - ✧ амиодарон;
  - ✧ гепарин натрия.
- В сторону понижения концентрации свободного  $T_4$ :
  - ✧ глюкокортикоиды;
  - ✧ сульфаниламиды;
  - ✧ йодсодержащие препараты;
  - ✧ фенитоин;
  - ✧ фенобарбитал;

- ◇ колестирамин;
- ◇ соевая мука;
- ◇ допамин;
- ◇ лития карбонат.

## Свободный трийодтиронин

**Свободный трийодтиронин** ( $T_3$ ) — фракция гормона ЩЖ  $T_3$ , не связанная с белками крови.

### Референтный интервал

- 2,6–5,7 пмоль/л.

### Диагностическое значение

Повышение содержания  $T_3$  обнаруживают:

- при гипертиреозе;
- гипотиреозе, леченном  $T_4$ .

Понижение содержания  $T_3$  обнаруживают:

- при гипотиреозе;
- гипотиреозе, леченном  $T_3$ .

### Факторы, влияющие на определение

- Повышение результатов анализа может быть обусловлено действием:
  - ◇ ацетилсалициловой кислоты;
  - ◇ фуросемида;
  - ◇ аминсалициловой кислоты (Натрия пара-аминсалицилата\*);
  - ◇ амфетаминов;
  - ◇ амиодарона;
  - ◇ гепарина натрия.
- Понижение результатов анализа может быть обусловлено действием:
  - ◇ глюкокортикоидов;
  - ◇ сульфаниламидов;
  - ◇ йодсодержащих препаратов;
  - ◇ фениитоина;
  - ◇ фенобарбитала;
  - ◇ соевой муки.

## Фолликулостимулирующий гормон

**Фолликулостимулирующий гормон** (ФСГ) — гормон передней доли гипофиза, регулирующий и стимулирующий рост и функционирование гонад (яичников и яичек). ФСГ и ЛГ выделяются в пульсирующем ритме гонадотропными клетками аденогипофиза. Совместно с ЛГ ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула в яичниках и биосинтез эстрогенов в фолликулах. У мужчин ФСГ индуцирует развитие сперматозоидов.

## Референтные интервалы

- Женщины:
  - ◇ фолликулярная фаза — 2,0–11,6 МЕ/л;
  - ◇ лютеиновая фаза — 1,4–9,6 МЕ/л.
- Мужчины:
  - ◇ 1,6–9,7 МЕ/л.

## Диагностическое значение

Повышение содержания ФСГ отмечают:

- при первичном гипогонадизме;
- агенезии яичников или яичек;
- синдроме Клайнфельтера;
- синдроме Тернера;
- кастрации;
- менопаузе.

Понижение содержания ФСГ отмечают:

- при гипофункции гипоталамуса;
- вторичном гипогонадизме;
- невротической анорексии;
- эстроген- или андрогенпродуцирующих опухолях;
- серповидноклеточной анемии;
- гемохроматозе.

## Факторы, влияющие на определение

- Прием пероральных контрацептивов.
- Прием фенотиазинов.
- Высокие дозы эстрогенов.

## Эстрадиол

**Эстрадиол** секретируется в основном в яичниках, небольшое количество гормона вырабатывается тестикулами и корой надпочечников. Эстрадиол отвечает за развитие вторичных женских половых признаков, совместно с прогестинами контролирует все важные женские репродуктивные процессы. Во время беременности большое количество эстрогенов синтезируется плацентой.

## Референтные интервалы

- Женщины:
  - ◇ фолликулярная фаза — 97,5–592,0 пмоль/л;
  - ◇ преовуляторный пик — 685–1404 пмоль/л;
  - ◇ лютеиновая фаза — 120–738 пмоль/л;
  - ◇ менопауза — 14,9–258 пмоль/л.
- Мужчины:
  - ◇ 19,7–242,0 пмоль/л.

## Диагностическое значение

Повышение содержания эстрадиола вызывают:

- фолликулярные кисты яичников;
- гранулезоклеточные опухоли яичников;
- внеяичниковые эстрогенсекретирующие опухоли;
- опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин (ХГЧ);
- гинекомастия;
- цирроз печени (хориокарцинома, пузырный занос);
- ожирение;
- феминизация у детей.

Понижение содержания эстрадиола вызывают:

- менопауза;
- дефицит гонадотропинов при заболеваниях гипоталамуса и гипофиза;
- синдром Тернера.

## Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов анализа:
  - ✧ прием кломифена.
- В сторону понижения результатов анализа:
  - ✧ прием пероральных контрацептивов.

## 1.2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

*О.Ю. Гурова*

### Диагностика синдрома гиперкортицизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона	Пробы проводят при клинической симптоматике, подозрительной на наличие гиперкортицизма, с целью выявить эндогенную гиперпродукцию кортизола надпочечниками	Первый день: прием 1 мг дексаметазона внутрь в 23:00. Второй день: забор утренней крови для определения содержания кортизола	При синдроме гиперкортицизма: кортизол — более 50 нмоль/л (отрицательная проба). Чувствительность теста — 95%, специфичность — 80%

Оконгание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Исследование уровня свободного кортизола в слюне		Забор слюны для определения кортизола осуществляется в 23–24:00 без консерванта	Уровень кортизола в норме менее 145 нг/мл (4 нмоль/л). Чувствительность и специфичность — 92–100%
Определение свободного кортизола в суточной моче		Сбор суточной мочи осуществляется без консерванта, начиная со второй порции первого дня и заканчивая утренней порцией второго дня. Посуда должна храниться в холодильнике, но не замораживаться	Референтные величины: 55–248 нмоль/сут (20–90 мкг/сут). Высокая чувствительность (95%), но низкая специфичность
Большая дексаметазоновая проба (большой тест Лиддла)	Проводят при подтвержденном в тестах первичной диагностики (см. выше) эндогенном гиперкортицизме в целях дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым синдромом Кушинга	Первый день: в 8:00 забор крови на кортизол. В 23:00 первого дня — прием 8 мг дексаметазона внутрь (16 таблеток). Второй день: в 8:00 — повторный забор крови на кортизол	При болезни Кушинга после приема дексаметазона концентрация кортизола в плазме снижается на 50% и более от исходного (положительная проба). При эктопическом АКТГ-синдроме и гиперкортицизме надпочечникового генеза только снижения кортизола не происходит. Чувствительность метода — 81–86%. Специфичность — не более 70%

## Диагностика первичного гиперальдостеронизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация						
<p>Определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС)</p>	<p>Проводят при наличии признаков симптоматической АГ в целях диагностики ПГА</p>	<p>Требуется предварительная отмена спиронолактона, эплеренона, калийсберегающих, тиазидных и петлевых диуретиков, блокаторов рецепторов ангиотензина II за 4 нед до теста. На результат не влияют недигидропиридиновые Са-блокаторы, α-адреноблокаторы, вазодилататоры прямого действия (гидралазин). Методика: забор крови на активность ренина плазмы и альдостерон проводится утром, не позднее 2 ч после подъема с постели, с 8:00 до 10:00</p>	<p>При ПГА АРС превышает пороговые значения, приведенные в таблице ниже.</p> <table border="1" data-bbox="686 406 918 728"> <thead> <tr> <th data-bbox="686 406 798 480">—</th> <th data-bbox="801 406 918 480">АРП, нг/мл/ч</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="686 485 798 629">Альдостерон, нг/дл</td> <td data-bbox="801 485 918 629">20 <b>30*</b> 40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="686 634 798 728">Альдостерон, пмоль/л</td> <td data-bbox="801 634 918 728"><b>750*</b> 1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Диагностический критерий согласно Clinical Practice Guidelines. АРП — активность ренина плазмы</p> <p>Результат должен интерпретироваться индивидуально с учетом факторов, влияющих на РАС. Чувствительность теста — 92–95%. Специфичность — 78–86%</p>	—	АРП, нг/мл/ч	Альдостерон, нг/дл	20 <b>30*</b> 40	Альдостерон, пмоль/л	<b>750*</b> 1000
—	АРП, нг/мл/ч								
Альдостерон, нг/дл	20 <b>30*</b> 40								
Альдостерон, пмоль/л	<b>750*</b> 1000								

Оконгание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с изотоническим раствором натрия хлорида	Проводят при условии значимого повышения АРС в целях диагностики ПГА (подтверждающий тест)	Необходимо находиться в горизонтальном положении за 1 ч до начала утренней 4-часовой инфузии 2 л 0,9% раствора натрия хлорида. Забор утренней крови до начала пробы: активность ренина плазмы, альдостерон, кортизол, калий. Через 4 ч — уровень альдостерона	Диагноз ПГА подтверждается, если концентрация альдостерона в ответ на введение раствора натрия хлорида более 10 нг/мл. При значениях менее 5 нг/мл ПГА исключается
Селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен с определением градиента альдостерона	Проводят при подтвержденном в пробе с 0,9% натрия хлорида ПГА в сочетании с объемным образованием в одном или обоих надпочечниках. Цель — дифференциальная диагностика альдостеромы, идиопатического гиперальдостеронизма, гормонально-неактивных образований надпочечника	В крови обеих надпочечниковых вен определяют уровень альдостерона (исследование требует высокой квалификации и опыта специалиста по эндоваскулярным манипуляциям)	О латерализации (одностороннем поражении) свидетельствует в 2–4 раза больший уровень альдостерона с одной из сторон. Чувствительность — 95%, специфичность — 100%

## Диагностика нарушений углеводного обмена

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)	Показания: сомнительные значения уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA1c) и наличие факторов риска развития СД. Цель — диагностика нарушений углеводного обмена (СД и преддиабета)	Неограниченный рацион питания в течение 3 дней до проведения пробы (не менее 150 г углеводов в сутки). Утром натощак (после 8-часового ночного голодания) определяется уровень глюкозы в плазме венозной крови. Затем в течение 5 мин пациент выпивает 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г декстрозы моногидрата), растворенной в 250–300 мл воды. Через 2 ч — повторное определение уровня глюкозы в плазме венозной крови. Во время проведения пробы — умеренная физическая активность, категорический отказ от курения	Показатели глюкозы крови через 2 ч после теста $\geq 7,8$ ммоль/л, но менее 11,0 ммоль/л соответствуют НТГ. Уровень глюкозы крови $\geq 11,0$ ммоль/л подтверждает диагноз СД

## Диагностика акромегалии

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с глюкозной нагрузкой	Проводят при наличии клинической картины акромегалии и при повышенном уровне ИФР-1 в целях подтверждения диагноза акромегалии	Кровь для определения концентрации СТГ и глюкозы в крови берут натощак и через 2 ч после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды	Подтверждает диагноз акромегалии отсутствие снижения уровня СТГ (менее 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или менее 0,4 мг/л при использовании ультрачувствительных тестов) или его парадоксальное повышение

## Диагностика инсулиномы

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с трехдневным голоданием	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики в целях диагностики инсулиномы	Время начала голодания отмечается со времени последнего приема пищи. Допустимо употребление только воды. Физическая активность — обычная. На протяжении пробы каждые 6 ч проводят забор крови (желательно через катетер, установленный в локтевую вену) на определение содержания глюкозы в крови, инсулина, С-пептида. При снижении уровня глюкозы в крови менее 3 ммоль/л интервал заборов крови сокращают до 30–60 мин. Голодание прекращают в том случае, если уровень глюкозы в крови снижается менее 2,5 ммоль/л и <b>при этом имеются симптомы гипогликемии</b> , которые в дальнейшем купируются внутривенным введением декстрозы (Глюкозы*)	Диагноз подтверждается при выявлении гипогликемии и высокой концентрации иммунореактивного инсулина. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и нет достоверного снижения уровня глюкозы, пробу прекращают и ее результат расценивают как отрицательный

## Диагностика хронической надпочечниковой недостаточности

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с инсулиновой гипогликемией	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики и/или перенесенном	Утром натощак — установка катетера, через который дважды (с интервалом 15 мин) проводят забор	Вторичный гипокортицизм может быть исключен, если уровень кортизола на

Окончание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
	<p>вмешательстве в области гипофиза для выявления вторичной надпочечниковой недостаточности (НН) (является «золотым стандартом»).</p> <p>Проба противопоказана при декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваниях</p>	<p>крови на свободный кортизол и АКТГ, после чего вводят инсулин короткого действия (ИКД) из расчета 0,1–0,2 ЕД/кг массы тела до достижения гипогликемии. На фоне клинически выраженной гипогликемии (или при уровне глюкозы в крови <math>\leq 2,2</math> ммоль/л) проводят забор крови на АКТГ и кортизол</p>	<p>фоне развития гипогликемии более 500 нмоль/л</p>
<p>Проба с тетракозактидом (Синактеном депо<sup>▲</sup>)</p>	<p>Проводят при наличии клинических признаков первичного гипокортицизма для его подтверждения («золотой стандарт» диагностики)</p>	<p><i>Стандартный вариант.</i> В 8:00–9:00 — забор крови на кортизол в плазме, после чего внутривенно вводят 1–24 АКТГ (тетракозактид) в дозе 250 мкг и через 60 мин оценивают уровень кортизола в крови.</p> <p><i>Альтернативным вариантом</i> является введение тетракозактида в дозе 250–1000 мкг глубоко внутримышечно в 22:00. При этом забор крови на кортизол осуществляют через 8–12 ч</p>	<p>Первичный гипокортицизм может быть исключен, если уровень кортизола после стимуляции более 500 нмоль/л</p>

## Диагностика несахарного диабета

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с сухоядением	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики в целях диагностики несахарного диабета (НД)	Пробу проводят только в дневное время, начиная с 08:00 утра. Перед началом пробы большой опустошает мочевой пузырь, собирая порцию мочи для определения ее объема и относительной плотности; проводят контрольное взвешивание и установку катетера в локтевую вену. В течение последующих 8–12 ч ограничивают прием пищи. Каждые 1–2 ч измеряют массу тела больного, АД, определяют содержание натрия в сыворотке крови (или осмоляльность плазмы крови), объем и удельный вес мочи (или осмоляльность мочи)	Диагноз подтверждается при сохранении осмоляльности мочи (менее 300 мОсм/кг) и/или повышении осмоляльности сыворотки крови (более 300 мОсм/кг). Также при НД в тесте не происходит повышения относительной плотности мочи и происходит снижение массы тела

## Диагностика медуллярного рака щитовидной железы

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с кальция глюконатом	Показание — наличие опухоли щитовидной железы и умеренно повышенного базального уровня кальцитонина (< 100 пг/дл). Цель — для исключения/подтверждения медуллярного рака щитовидной железы	После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора	Повышение уровня кальцитонина $\geq 100$ пг/мл, является подозрительным на наличие медуллярного рака щитовидной железы

## Диагностика первичного и вторичного гипогонадизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с гонадотропином хорионическим	Показания: при наличии клинической картины гипогонадизма, низком уровне тестостерона в крови (менее 10 нмоль/л)	Пациенту однократно вводят 2500–5000 ЕД гонадотропина хорионического. Концентрацию тестостерона определяют до введения гонадотропина хорионического и через 72 ч после введения	При первичном гипогонадизме концентрация тестостерона в крови не повышается в ответ на стимуляцию. В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение гонадотропина хорионического концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% исходного)
Проба с кломифеном	Диагностика вторичного гипогонадизма	Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней. Концентрацию ЛГ и ФСГ определяют исходно и на следующий день после последнего приема	В норме кломифен стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит

## 1.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

А.А. Колодкина

### Наследственные болезни в эндокринологии

**Хромосомные болезни** — наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

**Синдром Дауна** — трисомия по хромосоме 21.

**Синдром Клайнфельтера** — полисомия по хромосоме X у лиц мужского пола (47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXYY).

**Синдром Тернера** — в основе заболевания лежит патологический набор хромосом (45 хромосом). Половые хромосомы представлены одной X-хромосомой (X0). У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих две X-хромосомы (45,X/46,XX), X- и Y-хромосомы (45,X/46,XY), либо клоны с полисомией X-хромосомы (например, 45,X/47,XXX).

Варианты aberrаций X-хромосомы: делеция короткого или длинного плеча [46,X (delXp-) или 46,X (delXq-) соответственно], изохромосома по длинному [i (Xq)] или по короткому [i (Xp)] плечу, кольцевая X-хромосома [46,X, r (X)].

Также эндокринные нарушения могут выявляться при хромосомных перестройках (транслокации, делеции, инверсии, изохромосомии, возникновении кольцевых хромосом).

## Моногенные заболевания эндокринной системы

На данный момент известно множество эндокринных заболеваний, ассоциированных с дефектом в одном гене (моногенные формы).

В таблицах представлены гены, ответственные за развитие различных форм эндокринопатий (табл. 1.1–1.12).

**Таблица 1.1.** Врожденная дисфункция коры надпочечников

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>STAR</i>	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.2	<i>STAR1</i>	600617
<i>CYP11A1</i>	Дефицит 20-, 22-десмолазы	15q23-q24	<i>CYP11A, CYP11A1, P450SCC</i>	118485
<i>CYP17</i>	Дефицит 17-гидроксилазы/17-20-лиазы	10q24.3	<i>RP11-753C18.1, CPT7, CYP17, P450C17, S17AH</i>	609300
<i>HSD3B2</i>	Дефицит 3 $\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназы	1p13.1	<i>RP5-871G17.2, HSD3B, HSDB, SDR11E2</i>	613890
<i>CYP21</i>	Дефицит 21-гидроксилазы	6p21.3	<i>DADB-112B14.10-001, CA21H, CAH1, CPS1, CYP21, CYP21B, P450c21B</i>	613815
<i>CYP11B1</i>	Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы	8q21	<i>CPN1, CYP11B, FHI, P450C11</i>	610613
<i>POR</i>	Дефицит оксидоредуктазы	7q11.2	<i>CPR, CYPOR, P450R</i>	124015

**Таблица 1.2.** Наследственные формы хронической надпочечниковой недостаточности

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>MC2R</i>	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	18p11.21	<i>ACTHR</i>	607397

Окончание табл. 1.2

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>MRAP</i>	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	21q22.11	<i>B27, C21orf61, FALP, FGD2, GCCD2</i>	609196
<i>MCM4</i>	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	8q11.21	<i>CDC21, CDC54, NKCD, NKGCD, P1-CDC21, hCdc21</i>	602638
<i>NNT</i>	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	5p12	<i>GCCD4</i>	607878
<i>TXNRD2</i>	Изолированный дефицит глюкокортикоидов	22q11.21	<i>SELZ, TR, TR-BETA, TP3, TRXR2</i>	606448
<i>DAX1</i>	НН, гипогонадотропный гипогонадизм	Xp21.2	<i>AHC, AHCH, AHX, DAX-1, DAX1, DSS, GTD, HHG, NROB1, SRXY2</i>	300473
<i>AAAS</i>	Ахалазия, недостаточность коры надпочечников, алакримия	12q13.13	<i>GLOO3, AAAb, ADRACALA, ADRACALIN, ALADIN, AAAS</i>	605378
<i>ALD</i>	Адренолейкодистрофия	Xq28	<i>ABC42, ALDP, AMN</i>	300371
<i>DHCR7</i>	Синдром Смита–Лемли–Опица	11q13.4	–	602858
<i>POMC</i>	Недостаточность глюкокортикоидов, ожирение, высокорослость, рыжий цвет волос	2p23	<i>CLIP, LPH, MSH, NPP</i>	176830

Таблица 1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>AIRE</i>	АПС, тип 1	21q22.3	<i>AIRE1, APECED, APS1, APSI, PGA1</i>	607358

Таблица 1.4. Наследственные опухоли эндокринной системы

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>MEN1</i>	Множественные эндокринные неоплазии (МЭН)	11q13.1	<i>MEAI, SCG2, MENIN</i>	613733

Окончание табл. 1.4

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>RET</i>	МЭН	10q11.21	<i>CDHF12, CDHR16, HSCR1, MEN2A, MEN2B, MTC1, PTC-ELE1, RET51, RET</i>	164761
<i>MEN4</i>	МЭН, тип 4. Аденома гипофиза	12p13.1	<i>CDKN1B</i>	600778
<i>VHL</i>	Синдром Гиппеля–Линдау, ФХЦ, параганглиома (ПГ)	3p25.3	<i>HRCA1, RCA11, pVHL, VHL</i>	608537
<i>SDHB</i>	ФХЦ, ПГ	1p36.13	<i>CWS2, IP, PGL4, SDH, SDH1, SDH2, SDHIP</i>	185470
<i>SDHD</i>	ФХЦ, ПГ, карциномные опухоли кишечника	11q23.1	<i>CBT1, CII-4, CWS3, PGL, PGL1, QPs3, SDH4, cybS</i>	602690
<i>SDHC</i>	ПГ, ФХЦ	1q23.3	<i>CYB560, CYBL, PGL3, QPS1, SDH3</i>	602413
<i>NF1</i>	Нейрофиброматоз 1-го типа, ФХЦ	17q11.2	<i>NFNS, VRNF, WSS</i>	613113
<i>AIP</i>	Аденома гипофиза	11q13.2	<i>ARA9, FKBP16, FKBP37, SMTPHN, XAP-2, XAP2</i>	605555
<i>PRKAR1A</i>	Первичная пигментная узловатая надпочечниковая дисплазия, миксома, карцинома ЦЖ	17q24.2	<i>ACRDYS1, ADOHR, CAR, CNC, CNC1, PKR1, PPNAD1, PRKAR1, TSE1</i>	160980
<i>DICER</i>	Образования гипофиза, рабдомиосаркома, пневмобластома, поликистоз легких и почек, многоузловой зоб	14q32.13	<i>DCR1, Dicer, Dicer1e, HERNA, MNG1, RMSE2</i>	606241
<i>PDE11A</i>	Макроузловатая пигментная надпочечниковая дисплазия	2q31.2	<i>PPNAD2</i>	604961
<i>PDE8B</i>	Первичная пигментная узловатая надпочечниковая дисплазия	5q13.3	<i>PIG22, ADSD, PPNAD3</i>	603390

Таблица 1.5. Моногенные формы несахарного диабета

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>AVP</i>	Нейрогипофизарный НД	20p13	<i>ADH, ARVP-NP11, AVRP, VP, AVP</i>	192340
<i>AQP2</i>	Нефрогенный НД	12q13.12	<i>AQP-CD, WCH-CD</i>	107777
<i>AVPR2</i>	Нефрогенный НД	Xq28	<i>ADHR, DI1, DIR, DIR3, NDI, V2R</i>	300538

Таблица 1.6. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>ALPL</i>	Гипофосфатазия	1p36.12	<i>AP-TNAP, APTNAP, HOPS, TNAP, TNSALP</i>	171760
<i>GALNT3</i>	Кальциноз, семейная гиперфосфатемия	2q24-q31	<i>GalNAC-T<sub>3</sub>, HFTC, HHS</i>	601756
<i>ATP6V1B1</i>	Ацидоз дистальных почечных канальцев, нейросенсорная глухота	2p13	<i>ATP6B1, RTA1B, VATB, VMA2, VPP3</i>	192132
<i>PTHR1</i>	Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена	3p22-p21.1	<i>PFE, PTHR, PTHR1</i>	168468
<i>CASR</i>	Гиперкальциурия, гиперкальциемия. Гипокальциемия, синдром Барттера (активирующая мутация / инактивирующая мутация)	3q21.1	<i>CAR, EIG8, FHH, FIH, GPRC2A, HHC, HHC1, HYOC1, NSHPT, PCAR1</i>	601199
<i>SLC2A2</i>	Синдром Фанкони–Бикеля	3q26.2-q27	<i>GLUT2</i>	138160
<i>DMP1</i>	Гипофосфатемический рахит	4q21	<i>ARHP, ARHR, DMP-1</i>	600980
<i>SLC34A1</i>	Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия	5q35.3	<i>FRTS2, NAPI-3, NPHLOP1, NPT2, NPTIIa, SLC11, SLC17A</i>	182309
<i>ENPP1</i>	Гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный	6q22-q23	<i>ARHR2, COLED, M6S1, NPP1, NPPS, PC-1, PCA1, PDNP1</i>	173355
<i>ATP6VOA4</i>	Ацидоз дистальных почечных канальцев	7q34	<i>RDRTA2, RTADR, Stv1, Vph1, VPP2</i>	

Продолжение табл. 1.6

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>SLC34A3</i>	Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	9q34.3	<i>HHRH, NPT1c</i>	609826
<i>CYP2R1</i>	Рахит, нарушение гидроксилирования 25-гидроксивитамина D в конечный гормон, 1α, 25-дигидроксивитамин D3	11p15.2	—	608713
<i>FGF23</i>	Гипофосфатемический рахит, аутосомно-доминантный/кальциноз, гиперфосфатемия, опухольиндуцированная остеомаляция	12p13	<i>UNQ3027/PRO9828, ADHR, FGFN, HPDR2, HYPF, PHPTC</i>	605308
<i>VDR</i>	Рахит витамин D-резистентный, тип IIA	12q12-q14	<i>NR111, PPP1R163</i>	601769
<i>CYP27B1</i>	Витамин D-зависимый рахит, тип I	12q14.1	<i>CP2B, CYP1, CYP1alpha, CYP27B, P450c1, PDDR, VDD1, VDDR, VDDRI, VDR</i>	609506
<i>KL</i>	Кальциноз, гиперфосфатемия	13q12	—	604824
<i>CYP24A1</i>	Гиперкальциемия, инфантильная	20q13.2-q13.3	<i>CP24, CYP24, HCAI, P450-CC24</i>	126065
<i>PHEX</i>	Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный	Xp22.2-p22.1	<i>HPDR, HPDR1, HYP, HYP1, LXHR, PEX, XLH</i>	300550
<i>CLCN5</i>	Гипофосфатемический рахит, нефролитиаз, протеинурия	Xp11.23-p11.22	<i>CLC5, CLCK2, CIC-5, DENTS, NPHL1, NPHL2, XLRH, XRN, hCIC-K2</i>	300008
<i>GNAS</i>	Псевдогипопаратиреоз типов 1a, 1b, 1c. Гетеротопическая оссификация	20q13.2-q13.3	<i>AHO, C20orf451, GPSA, GSA, GSP, NESP, PHP1A, PHP1B, PHP1C, POH, GNAS</i>	139320

Окончание табл. 1.6

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>SLC9A3R1</i>	Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия	17q25.1	<i>EBP50, NHERF, NHERF-1, NHERF1, NPHLOP2</i>	604990
<i>AP2S1</i>	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, тип 3	19q13.32	<i>AP17, CLAPS2, FBH3, FBHOK, HHC3</i>	602242
<i>LRP5</i>	Синдром остеопороз — псевдоглиома, остеосклероз	11q13.4	<i>BMND1, EVR4, HBM, LR3, OPS, OPTA1, VBCH2</i>	603506
<i>CLCNKB</i>	Синдром Барттера, тип 3	1p36	<i>RP11-5P18.8, CLCKB, CIC-K2, CIC-Kb</i>	602023

Таблица 1.7. Моногенные формы сахарного диабета и врожденного гиперинсулинизма

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>HNF4A</i>	СД взрослого типа у молодых ( <i>Maturity On set Diabetes of the Young</i> — MODY), тип 1, СД инсулиннезависимый	20q13.12	<i>RP5-1013A22.1, HNF4, HNF4a7, HNF4a8, HNF4a9, HNF4alpha, MODY, MODY1, NR2A1, NR2A21, TCF, TCF14</i>	600281
<i>GCK</i>	MODY, тип 2, гестационный СД/врожденный гиперинсулинизм	7p13	<i>FGQTL3, GK, GLK, HNF3, HK4, HKIV, HXKP, LGLK, MODY2</i>	138079
<i>HNF1A</i>	MODY, тип 3	12q24.31	<i>HNF-1A, HNF1, IDDM20, LFB1, MODY3, TCF-1, TCF1</i>	142410
<i>PDX1</i>	MODY, тип 4	11p13	<i>GSF, IDX-1, IPF1, IUF1, MODY4, PAGEN1, PDX1, STF-1</i>	600733

Продолжение табл. 1.7

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>HNFB</i>	MODY, тип 5, поликистоз почек	17q12	<i>FJHN, HNF-1B, HNF1beta, HNF2, HPC11, LF-B3, LFB3, MODY5, TCF-2, TCF2, VHNF1</i>	189907
<i>NEUROD1</i>	MODY, тип 6	2q31.3	<i>BETA2, BHF-1, MODY6, NEUROD, bHLHa3</i>	601724
<i>KLF11</i>	MODY, тип 7	2p25.1	<i>FKLF, FKLF1, MODY7, TIEG2, Tieg3</i>	603301
<i>INS</i>	MODY, тип 10/гиперпроинсулинемия	11p15.5	<i>IDDM1, IDDM2, ILPR, IRDN, MODY10</i>	176730
<i>CEL</i>	MODY, тип 8	9q34.2	<i>BAL, BSDL, BSSLL, CEase, FAP, FAPP, LIPA, MODY8, CEL</i>	114840
<i>PAX4</i>	MODY, тип 9	7q32.1	<i>KPD, MODY9</i>	167413
<i>BLK</i>	MODY, тип 11	8p23.1	<i>MODY11</i>	191305
<i>INSR</i>	Лепреуанизм, СД инсулинорезистентный/гиперинсулинемические гипогликемии 5	19p13.2	<i>CD220, HHF5</i>	147670
<i>GLIS3</i>	Неонатальный диабет с врожденным гипотиреозом	9p24.2	<i>ZNF515</i>	610192
<i>KCNJ11</i>	Неонатальный диабет/врожденный гиперинсулинизм	11p15.1	<i>BIR, HHF2, IKATP, KIR6.2, PHHI, TNDM3</i>	600937
<i>ABCC8</i>	Неонатальный диабет (перманентный или транзиторный)/врожденный гиперинсулинизм	11p15.1	<i>ABC36, HHF1, HI, HRINS, MRP8, PHHI, SUR, SUR1, SUR1delta2, TNDM2</i>	600509
<i>AKT2</i>	СД/гипоинсулинемические гипогликемии с гемигипертрофией	19q13.2	<i>HHGHH, PKBB, PKBBETA, PRKBB, RAC-BETA</i>	164731

Окончание табл. 1.7

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>GCGR</i>	Инсулиннезависимый СД	17q25.3	<i>GGR, GL-R</i>	138033
<i>EIF2AK3</i>	Синдром Уолкотта–Раллисона (раннее начало диабета, эпифизарная дисплазия)	2p11.2	<i>PEK, PERK</i>	604032
<i>FOXP3</i>	Иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия. СД	Xp11.23	<i>JM2, AIID, DIETER, IPEX, PIDX, XPID</i>	300292
<i>GLUD1</i>	Синдром гиперинсулинизма — гипераммониемии	10q23.2	<i>GDH, GDH1, GLUD</i>	138130
<i>PTF1A</i>	Агенезия поджелудочной железы	10p12.2	<i>PACA, PAGEN2, PTF1-p48, bHLHa29</i>	607194
<i>RFX6</i>	Синдром Митчелла–Райли, неонатальный диабет, гипоплазия поджелудочной железы, агенезия кишечника, гипоплазия желчевыводящих путей	6q22.1	<i>RP5-955L16.1, MTCHRS, MTF5, RFXDC1, dJ955L16.1</i>	612659
<i>SLC16A1</i>	Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия	1p13.2	<i>RP4-580L15.1, HNF7, MCT, MCT1</i>	600682
<i>WFS1</i>	Синдром Вольфрама	4p16.1	<i>CTRCT41, WFRS, WFS, WFSL</i>	606201
<i>ZFP57</i>	СД, транзиторный неонатальный диабет	6p22.1	<i>DADB-25P22.4, C6orf40, TNDM1, ZNF698, bA145L22, bA145L22.2</i>	612191
<i>USP2</i>	Транзиторные гипогликемии, мягкое течение	11q23.3	<i>UBP41</i>	604725

*Примечание.* Заболевания с противоположной клинической картиной (активирующие/инактивирующие мутации) разделены косой чертой.

Таблица 1.8. Врожденный гипотиреоз

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>TSHB</i>	Изолированный дефицит ТТГ	1p13	<i>TSH-B, TSH-BETA</i>	185540
<i>CSX1</i>	Врожденный гипотиреоз, тяжелые пороки сердца	5q34	<i>CHNG5, CSX, CSX1, HLHS2, NKX2.5, NKX2E, NKX4-1, VSD3</i>	600584
<i>SLC26A4</i>	Синдром Пендреда	7q31	<i>DFNB4, EVA, PDS, TDH2B</i>	605646
<i>TRHR</i>	Резистентность к тиреотропин-рилизинг-гормону	8q23.1	<i>TRH-R</i>	188545
<i>GLIS3</i>	Врожденный гипотиреоз и неонатальный СД	9p24.2	<i>ZNF515</i>	610192
<i>NKX2-1</i>	Хореоатетоз, гипотиреоз, респираторный дистресс-синдром новорожденных	14q13.3	<i>BCH, BHC, NK-2, NKX2.1, NKX2A, T/EBP, TEBP, TITF1, TTF-1, TTF1</i>	600635
<i>IGSF1</i>	Врожденный гипотиреоз, макроорхизм	Xq25	<i>RP11-689E9.1, CHTE, IGCD1, IGDC1, INHBP, PGSF2, p120</i>	300137
<i>THRA1</i>	Дефект А-рецептора к Т <sub>3</sub> , задержка умственного развития	17q21.1	<i>AR7, CHNG6, EAR7, ERB-T-1, ERBA, ERBA1, NR1A11, THRA2, c-ERBA-1, THRA</i>	190120

Таблица 1.9. Гипогонадотропный гипогонадизм

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>HH13</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с anosmией	1q32.1	<i>KISS1, HH13</i>	603286
<i>HS6ST</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с anosmией	2q14.3	<i>HS6ST1, HS6ST, HH15</i>	604846
<i>IL17RD</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с anosmией	3p14.3	<i>IL17RD, SEF, HH18</i>	606807

Продолжение табл. 1.9

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>KAL4</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	3p13	<i>PROK2, PK2, BV8, HH4</i>	607002
<i>GNRHR</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	4q13.2	<i>GNRHR, LHRHR, HH7</i>	138850
<i>TACR3</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	4q24	<i>NK3R, HH11</i>	162332
<i>SPRY4</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	5q31.3	<i>HH17</i>	607984
<i>SEMA3A</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	7q21.11	<i>SEMAD, COLL1, HH16</i>	603961
<i>FGF17</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.3	<i>HH20</i>	603725
<i>GNRH1</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.2	<i>LNRH, HH12</i>	152760
<i>FGFR1</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p11.23-p11.22	<i>FLT2, OGD, KAL2, HH2, HRTFDS</i>	136350
<i>CHD7</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8q12.1-q12.2	<i>IS3, HH5</i>	608892
<i>NSMF</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	9q34.3	<i>NELF, HH9</i>	608137
<i>FGF8</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	10q24.32	<i>HH6</i>	600483
<i>WDR11</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	10q26.12	<i>DR11, KIAA1351, BRWD2, HH14</i>	606417
<i>TAC3</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	12q13.3	<i>NKNB, HH10</i>	162330

Окончание табл. 1.9

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>DUSP6</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	12q21.33	<i>MKP3, PUST1, HH19</i>	602748
<i>KISS1R</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	19p13.3	<i>GPR54, HH8, CPPB1</i>	604161
<i>PROKR2</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.3	<i>PKR2, GPR73L1, HH3</i>	607123
<i>FLRT3</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.1	<i>HH21</i>	604808
<i>KAL1</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, часто сочетается с аносмией	Xp22.31	<i>KMS, ADMLX, HH1</i>	300836
<i>POLR3B</i>	Лейкодистрофия, олигодонтия, гипогонадотропный гипогонадизм	12q23.3	<i>HLD8, IVS17AS</i>	614366
<i>GREAT</i>	Крипторхизм	13q13.1	<i>LGR8, RXEP2</i>	606655
<i>INSL3</i>	Крипторхизм	19p13.11	<i>INSL3</i>	146738
<i>DAX1</i>	Гипогонадотропный гипогонадизм, НН	Xp21.2	<i>NROB1</i>	300473

Таблица 1.10. Наследственные формы дефицита гормонов гипофиза

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>LHX4</i>	Пангипопитуитаризм, аномалия Киари	1q25.2	<i>CPHD4</i>	602146
<i>PAX6</i>	Катаракта, колобома зрительного нерва, гипоплазия гипофиза	11p13	<i>AN, AN2, D11S812E, FVH1, MGDA, WAGR</i>	607108
<i>OTX2</i>	Микрофтальмия, дистрофия сетчатки, дефицит гормонов гипофиза	14q22.3	<i>CPHD6, MCOPS5</i>	600037
<i>ARNT2</i>	Синдром Уэбба–Даттани, пангипопитуитаризм и НД, задержка развития	15q25.1	<i>ARNT2, WEDAS</i>	606036
<i>GH1</i>	Изолированный дефицит гормона роста	17q23.3	<i>GHN, IGHD1B</i>	139250

Окончание табл. 1.10

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>GLI2</i>	Синдром Паллистера–Холла, пангипопитуитаризм, НД, заячья губа, множественные стигмы дисэмбриогенеза	2q14.2	<i>HPE9, PHS2, THP1, THP2</i>	165230
<i>GHRH</i>	Изолированный дефицит гормона роста	20q11.23	<i>GHRH, GHRF</i>	139190
<i>HESX1</i>	Дефицит гормонов гипофиза, септооптическая дисплазия	3p14.3	<i>RPX, CPHD5</i>	601502
<i>POU1F1</i>	Дефицит гормонов гипофиза	3p11.2	<i>PIT1, CPHD1</i>	173110
<i>GHSR</i>	Нечувствительность к гормону роста	3q26.31	–	601898
<i>SOX2</i>	Гипоплазия передней доли гипофиза, микрофтальмия, множественные пороки	3q26.33	<i>MCOPS3</i>	
<i>PROP1</i>	Дефицит гормонов гипофиза	5q35.3	<i>CPHD2, PROP-1</i>	601538
<i>GHRHR</i>	Изолированный дефицит гормона роста	7p14.3	<i>GHRFR, GRFR, IGHD1B</i>	139191
<i>SHH</i>	Изолированный дефицит гормона роста, атрезия хоан, один верхний резец	7q36.3	<i>HPE3, HLP3, SMMCI, MCOPCB5</i>	600725
<i>LHX3</i>	Гипоплазия передней доли гипофиза, нейро-сенсорная тугоухость, ограничение ротации шеи	9q34.3	<i>CPHD3, LIM3, M2-LHX3</i>	600557

Таблица 1.11. Синдромальная задержка роста (примордиальная карликовость)

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>ATR</i>	Синдром Секкеля 1. Внутриутробная задержка развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия, микрогнатия, птичий нос	3q23	<i>FRP1, MEC1, SCKL, SCKL1</i>	602748
<i>CEP152</i>	Синдром Секкеля 5. Внутриутробная задержка развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия, микрогнатия, птичий нос. Задержка умственного развития	15q21.1	<i>KIAA0912, MCPH9, SCKL5</i>	613529
<i>ORC1</i>	Синдром Мейера–Горлина 1. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Микрогнатия. Синдактилия II–IV пальцев. Микропенис. Снижение слуха	1p32.3	<i>ORC1L</i>	601902
<i>ORC4</i>	Синдром Мейера–Горлина 2. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Долихоцефалия. Микрогнатия. Суженный слуховой проход	2q23.1	<i>HsORC4, Orc4p</i>	603056
<i>ORC6</i>	Синдром Мейера–Горлина 3. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Треугольное лицо. Микрогнатия. Гипоплазия ушных раковин. Гипоспадия. Гипертрофия клитора	16q11.2	<i>ORC6L</i>	613803
<i>CDT1</i>	Синдром Мейера–Горлина 4	16q24.3	<i>DUP, RIS2</i>	614366

Окончание табл. 1.11

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>CDC6</i>	Синдром Мейера–Горлина 5	17q21.2	<i>CDC18L</i>	606655
<i>PCNT</i>	Примордиальный нанизм, тип II. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Остеодисплазия. Большой нос. Гипоплазия эмали	21q22.3	<i>KEN, PCN, PCNTB, SCKL4</i>	146738
<i>IGF1R</i>	Резистентность к ИФР. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Дисморфия лицевого скелета. Мясистая нижняя губа	15q26.3	<i>CD221, IGFIR, IGFIR, JTK13, MGC18216</i>	147370
<i>CUL7</i>	3-М синдром. Задержка внутриутробного развития. Постнатальная задержка роста. Долихоцефалия. Гиперлордоз, выступающие пятки	6p21.1	<i>dJ20C7.5</i>	609577

Таблица 1.12. Нарушение формирования пола (НФП) 46,XY

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>AR</i>	Синдром резистентности к андрогенам	Xq12	<i>NR3C4, SMAX1</i>	313700
<i>MAMLD1</i>	X-сцепленная гипоспадия	Xq28	<i>CXorf6, F18, HYSP2</i>	300120
<i>HYSP3</i>	Гипоспадия	7q32.2-q36.1	—	146450
<i>HYSP4</i>	X-сцепленная гипоспадия	Xp11.22	—	300856
<i>SRD5A2</i>	Дефицит 5 $\alpha$ -редуктазы 2-го типа	2p23.1	—	607306
<i>AMHR2</i>	Синдром персистирующих мюллеровых протоков, тип II	12q13.13	<i>MISR2, MISRII</i>	600956
<i>AMH</i>	Синдром персистирующих мюллеровых протоков, тип I	19p13.3	<i>MIS</i>	600957

Продолжение табл. 1.12

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>NR5A1</i>	НФП 46,XY	9q33.3	<i>FTZF1, FTZ1, SF1, AD4BP, POF7, SRXY3, SPGF8</i>	184757
<i>POR</i>	Анти-Бикслер-подобный синдром, аномалии строения половых органов, нарушение стероидогенеза	7q11.23	<i>CPR, CYPOR</i> ,	124015
<i>CYP17A1</i>	Изолированный дефицит 17-, 20-лиазы	10q24.32	<i>CYP17, P450C17</i>	609300
<i>LHCGR</i>	Гипоплазия клеток Лейдига, псевдогермафродитизм	2p16.3	<i>LCGR, LGR2, LHR, ULG5</i>	152790
<i>CYP11A1</i>	Дефицит 20-, 22-десмолазы, НН, НФП 46,XY, гипергонадотропный гипогонадизм	15q24.1	<i>CYP11A</i>	118485
<i>HSD17B3</i>	НФП 46,XY	9q22.32	<i>SDR12C2</i>	605573
<i>STAR</i>	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.23	<i>STAR1</i>	600617
<i>HSD3B2</i>	Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, тип II	1p12	<i>SDR11E2</i>	613890
<i>SOX9</i>	Кампомелическая дисплазия, дисгенезия гонад	17q24.3	<i>CMD1, CMPD1</i>	608160
<i>DHH</i>	Дисгенезия гонад, нейропатия	12q13.12	<i>HNG-3, MGC35145</i>	605423
<i>MAP3K1</i>	НФП 46,XY	5q11.2	<i>MEKK1, MEKK, SRXY6</i>	600982
<i>AKR1C2</i>	НФП 46,XY	10p15.1	<i>DDH2, DD2, HAKRD, SRXY8</i>	600450
<i>SRY</i>	Дисгенезия гонад	Yp11.31	<i>TDF, TDY, SRXX1, SRXY1</i>	480000
<i>WT1</i>	Синдром Фрайзера, синдром Дениса-Драша, гломерулосклероз почек, дисгенезия гонад, опухоль Вильмса	11p13	<i>AWT1, WAGR, WIT-2</i>	607102

Окончание табл. 1.12

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
<i>ATRX</i>	Задержка психомоторного развития, нарушение строения половых органов, X-сцепленная	Xq21.1	<i>XH2</i>	300032
<i>TSPYL</i>	Дисгенезия гонад	6q22.1	<i>TSPYL1</i>	604714
<i>MID1</i>	Синдром Смита–Лемли–Опица	11q13.4	<i>RNF59, TRIM18</i>	602858
<i>SEMA3E</i>	Синдром CHARGE	7q21.11	<i>coll-5, KIAA0331</i>	608166

## Болезни импринтинга

Для болезней **хромосомного импринтинга** характерны однородительская дисомия или наличие двух копий хромосомы либо отцовского, либо материнского происхождения.

**Геномный импринтинг** — это форма эпигенетической регуляции, при которой экспрессия гена зависит от того, унаследован этот ген от матери или от отца (табл. 1.13, 1.14).

**Таблица 1.13.** Выборочные нарушения геномного импринтинга

Нарушение	Ген	Локализация	Затронутый ген (гены)
Синдром Прадера–Вилли	Делеция критического района, находящегося в отцовской хромосоме 15	15q11.2-q13	
Синдром Беквитта–Видемана	Частичная трисомия отцовской хромосомы 11 или сбалансированная транслокация с точками разрывов в материнской хромосоме 11	11p15.5	<i>ICF2, CDKN7C</i>
Транслокации, точечные мутации			
Синдром Сильвера–Рассела	Однородительская дисомия по короткому плечу материнской хромосомы 7	7p11.2	<i>GRB10</i>

Окончание табл. 1.13

Нарушение	Ген	Локализация	Затронутый ген (гены)
Нейрофиброматоз Реклингаузена (тип 2)	Мутация в гене <i>SCH</i> (22q12), наследуется по материнской линии	22q12	<i>SCH</i>
Транзиторный неонатальный диабет	Изодисомия по длинному плечу отцовской хромосомы 6	6q23-q24	
Псевдогипопаратиреоз, тип 1a	Дефект наследуется по материнской линии	20q13.32	<i>GNAS</i>
Псевдопсевдогипопаратиреоз	Дефект наследуется от отца	20q13.32	<i>GNAS</i>

Таблица 1.14. Информационные ресурсы

Национальный центр информации по биотехнологии (NCBI)	Доступ к базам данных по геному PubMed. Связь с образовательными интерактивными ресурсами. Информация для использования баз данных по геному	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
Менделеевское наследование у человека (OMIM)	Каталог генетических заболеваний человека	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/</a>