

подход идет вразрез с принципами интенсивной терапии, при которой желудок больного, находящегося в бессознательном состоянии, наоборот, стараются освободить от содержимого из-за опасности аспирации и ее известных осложнений. Кроме того, всасывание в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (так же, как и ранее упоминавшееся подкожное всасывание) у коматозных больных замедлено вследствие нарушения микроциркуляции, поэтому полагаться на подобную регидратацию не стоит. Возмещение жидкости при острой диабетической декомпенсации, если больной не в состоянии много пить, должно всегда проводиться только внутривенно. Гипотонический раствор хлорида натрия так же, как и 2,5% раствор глюкозы, на случай гиперосмолярной комы может приготовить любая больничная аптека. В отделении достаточно иметь "про запас" по 2 л того и другого раствора (обновляя их по мере истечения срока годности) — этого количества хватит для начальной регидратации, если больной в гиперосмолярном состоянии поступит в ночное время.

Самый простой способ избежать ошибок в лечении диабетических ком — это не допускать их возникновения. Доказано, что и у отечественных пациентов с СД I типа при условии их обучения, использовании интенсифицированной инсулино-

терапии, самоконтроля обмена веществ (ежедневного самостоятельного определения гликемии или глюкозурии) и самостоятельной адаптации дозы инсулина частота ДКА может быть сведена практически до нуля.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. — Берлин, 1995.
 Старостина Е. Г., Анциферов М. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 15—19.
 Adrogue H., Barrero J., Eknoyan G. // J. Amer. med. Assoc. — 1989. — Vol. 262. — P. 2108—2113.
 EURODIAB Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 278—285.
 Fishbein H. A. // Diabetes in America / M. I. Harris, R. F. Hamman. — Washington, 1985.
 Flexner C. W., Weiner J. P., Saudek C. D. et al. // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 76. — P. 691—697.
 Forster D. W., McGarry J. D. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 159—169.
 Keller U. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29. — P. 71—77.
 Malone M. L., Gennis V., Goodwin J. S. // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40. — P. 1100—1104.
 Pinies J. A., Cairo G., Gaztambide S., Vazquez J. A. // Diabet. Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 43—48.
 Starostina E. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 170—176.
 Tunbridge W. M. G. // Q. J. Med. — 1981. — Vol. 50. — P. 502—503.

Поступила 20.01.98

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.453-008.1-036.1

А. Н. Тюльбаков, С. Ю. Калинин, Л. Я. Рожинская, Г. И. Козлов, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Н. Ю. Калинин, М. Э. Бронштейн, Л. Ф. Курило

ДВА СЛУЧАЯ ДЕФИЦИТА 17 α -ГИДРОКСИЛАЗЫ/17,20-ЛИАЗЫ (P450C17)

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Генетический научный центр, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных заболеваний является снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и как следствие к развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

К настоящему времени известно 5 вариантов ВДКН: 1) дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера); 2) дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD); 3) дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза, синдром Беглиери); 4) дефицит P450c21 (21-гидроксилаза); 5) дефицит P450c11 (11 β -гидроксилаза) (рис. 1).

В отличие от заболеваний, связанных с дефицитом 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы, ко-

гда дефект стероидогенеза имеет место только в надпочечниках, при первых трех вариантах ВДКН нарушается стероидогенез как в надпочечниках, так и в гонадах.

В настоящее время описано более 128 случаев недостаточности 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, однако в отечественной литературе описания подобных случаев не было. Первый случай недостаточности 17 α -гидроксилазы был описан Е. Beglieri и соавт. [1] в 1966 г. у пациентки с кариотипом 46,XX с гипертензией, гипокалиемией, отсутствием развития молочных желез, полового оволосения и первичной аменореей. 4 года спустя F. Mantero и соавт. [6] описали данный синдром у пациента с кариотипом 46,XY с женским строением наружных гениталий, отсутствием полового оволосения и молочных желез. Позже, в 1972 г., M. Zachmann и соавт. [9] описали случай дефицита 17,20-лиазы как причину ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ). Некоторое время недостаточность 17 α -гидроксилазы и дефицит 17,20-лиазы считали независимыми генетическими за-

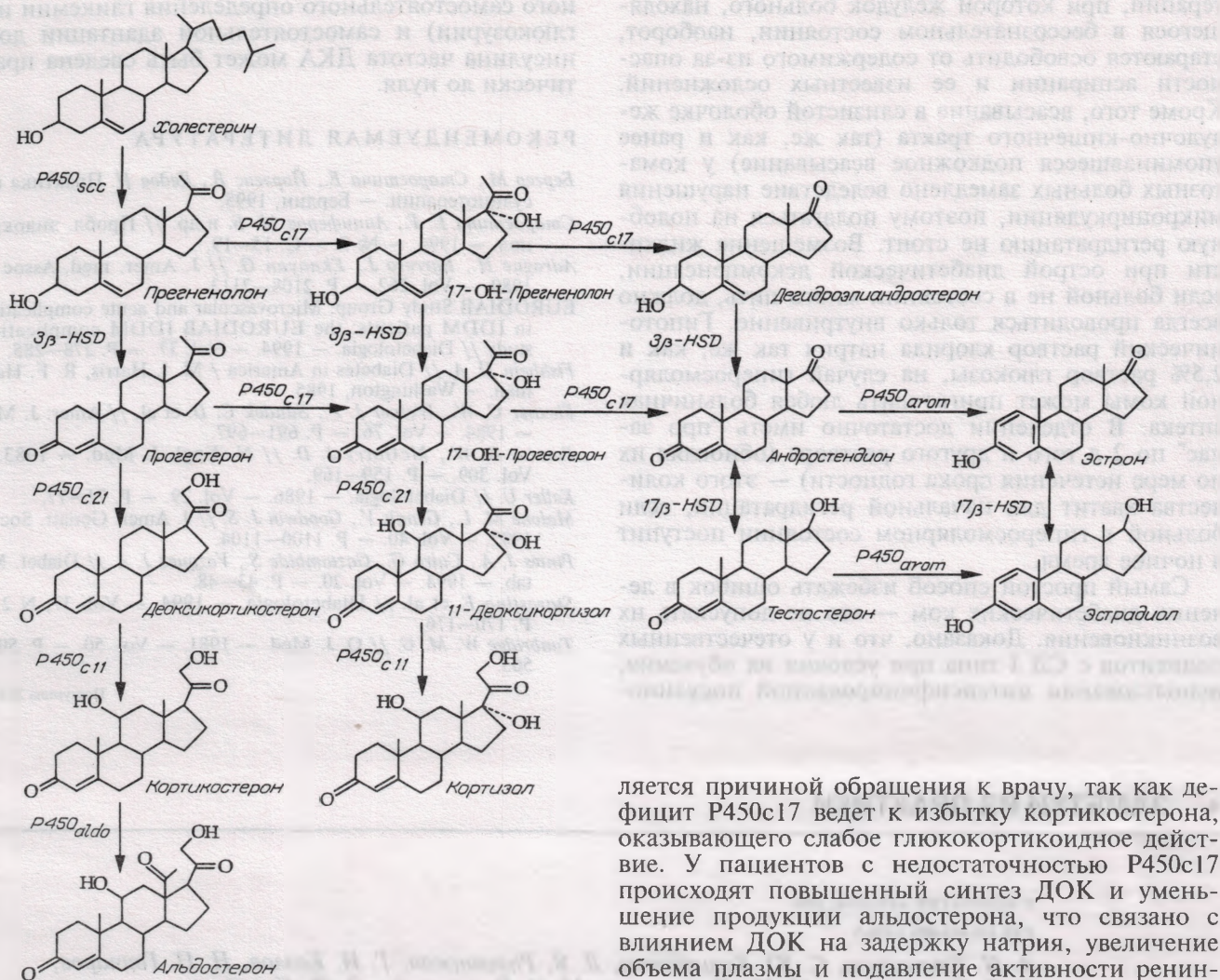


Рис. 1. Основные пути биосинтеза стероидных гормонов.

болеваниями, но в настоящее время известно, что активность 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы имеет один фермент — P450c17, обнаруживаемый как в надпочечниках, так и в гонадах. Данный фермент контролируется геном CYP17, расположенным на хромосоме 10q24q25 [8].

В литературе описано 14 пациентов с изолированной недостаточностью 17,20-лиазы, хотя не исключено, что в дальнейшем у этих пациентов может проявиться клиника 17 α -гидроксилазной недостаточности. М. Zachmann и соавт. [9] наблюдали фенотипическую женщину с кариотипом 46,XY с недостаточностью 17,20-лиазы, у которой признаки 17 α -гидроксилазного дефицита (повышение АД, гипокалиемия) появились только в возрасте 17,9 года. До этого возраста никаких биохимических и гормональных изменений у пациентки не было.

Дефицит 17 α -гидроксилазы приводит к снижению синтеза С-21-стероидов в коре надпочечников, что под влиянием гиперпродукции АКТГ способствует избыточному образованию минералокортикоидов. Несмотря на дефицит кортизола, надпочечниковая недостаточность редко яв-

ляется причиной обращения к врачу, так как дефицит P450c17 ведет к избытку кортикостерона, оказывающего слабое глюкокортикоидное действие. У пациентов с недостаточностью P450c17 происходят повышенный синтез ДОК и уменьшение продукции альдостерона, что связано с влиянием ДОК на задержку натрия, увеличение объема плазмы и подавление активности ренин-ангиотензиновой системы. Снижение активности 17,20-лиазы приводит также к нарушению синтеза половых стероидов в гонадах (рис. 2). В результате этого у плода с генетически мужским полом происходит недоразвитие наружных мужских половых органов разной степени выраженности, вследствие чего возникает ЛМГ. У генетических женщин (46,XX) фенотипически в раннем возрасте отклонений нет, подозрение на недостаточность P450c17 чаще возникает только в пубертате, когда у них не происходит вторичного полового развития (отсутствие развития молочных желез, полового оволосения и menarche), хотя артериальная гипертензия может быть выявлена и в детстве.

Приводим наблюдения.

Больная 3., фенотипическая женщина, 32 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на постоянные головные боли, повышение АД, сердцебиение и периодические перебои в области сердца, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения, отсутствие менструации, ноющие боли в паховых областях, усиливающиеся при физической нагрузке.

Из анамнеза: больная рождена от кровнородственного брака (отец больной и ее дед со стороны матери имели одного отца) (рис. 3). Имеет здорового брата (женат, имеет сына) и сестру с аналогичными жалобами. В возрасте 8 лет сестра

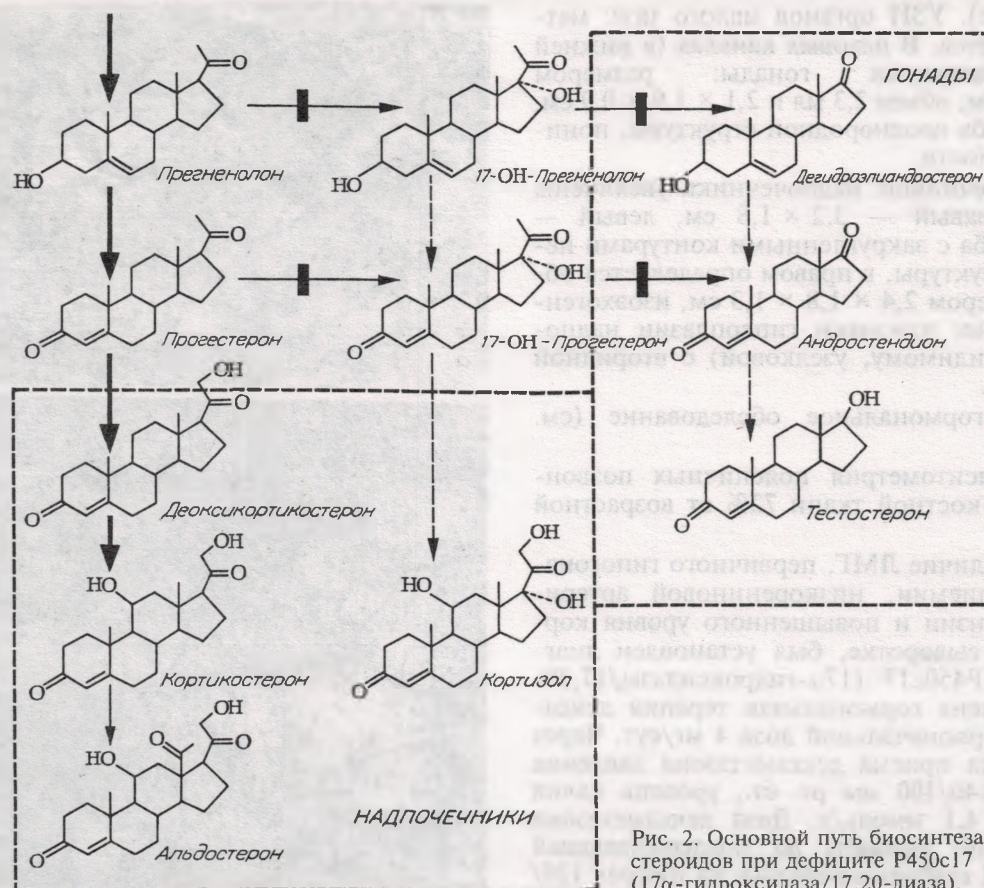


Рис. 2. Основной путь биосинтеза стероидов при дефиците P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза).

была прооперирована по поводу паховой грыжи, в грыжевом мешке обнаружен тестикул, в связи с чем было проведено генетическое обследование: кариотип 46,XY; поставлен диагноз: синдром тестикулярной феминизации (СТФ).

Анамнез заболевания: в возрасте 5 лет заподозрен СТФ (на основании наличия СТФ у старшей сестры), обследование и лечение не проводилось. В возрасте 12 лет при госпитализации по поводу острой пневмонии обнаружено повышение АД (170/90 мм рт. ст.), что объяснили тяжестью проявлений основного заболевания. Однако после выздоровления повышенное АД сохранялось (140—160/80—100 мм рт. ст.). После проведенного обследования в поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз: вегетососудистая дистония.

В 14 лет отмечалось незначительное набухание молочных желез, но в связи с отсутствием их дальнейшего роста в 27 лет было проведено эндопротезирование молочных желез.

С 23—25 лет стали беспокоить головные боли, АД практически стабилизировалось на уровне 180—190/110—120 мм рт. ст. с периодическим повышением до 220/140 мм рт. ст. Принимала гипотензивные препараты без эффекта. Направлена в ЭНЦ РАМН с подозрением на ВДКН.

Объективно: телосложение астеническое, рост 185 см, масса тела 65 кг. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. АД 170/110 мм рт. ст. ЧСС 60 в минуту, пульс ритмичный.

Половое развитие: Ax1 P1 Ma, в 1990 г. проведено эндопротезирование молочных желез. Status genitalis: уrogenитальный синус, мошонкообраз-

ные большие половые губы. Влагалище заканчивается слепо, глубина 8 см, эластичность умеренная, слизистые суховаты. В паховых областях с обеих сторон пальпируются болезненные образования размером 3—4 см эластичной консистенции, матки нет.

Результаты обследования: биохимия крови: калий 3,4 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 141 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). Кариотип: 46,XY (по лимфоцитам периферической крови,

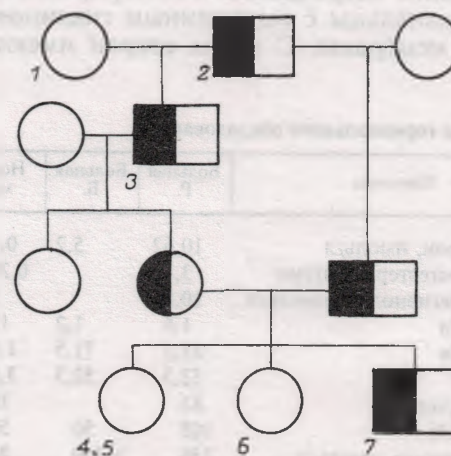


Рис. 3. Родословная больной Р.

1 — фенотипическая женщина; 2 — фенотипический мужчина; 3 — гетерозиготный носитель патологического гена; 4 — монозиготный носитель патологического гена; 5 — пробанд — 46,XY; 6 — сибс — 46,XY, фенотипическая женщина; 7 — здоровый сибс.

Г-окрашивание). УЗИ органов малого таза: матка не определяется. В паховых каналах (в нижней трети) определяются гонады: размером $2,3 \times 2,0 \times 1,0$ см, объем 2,3 мл и $2,1 \times 1,9 \times 0,9$ см, объем 1,9 мл; оба неоднородной структуры, пониженной эхогенности.

УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены в размерах (правый — $3,2 \times 1,8$ см, левый — $3,6 \times 2,6$ см), оба с закругленными контурами неоднородной структуры, в правом определяется образование размером $2,4 \times 1,8 \times 1,3$ см, изоэхогенное. Заключение: признаки гиперплазии надпочечников (по-видимому, узелковой) с вторичной аденомой слева.

Проведено гормональное обследование (см. таблицу).

Костная денситометрия поясничных позвонков: плотность костной ткани 72% от возрастной нормы.

Учитывая наличие ЛМГ, первичного гипогонадизма, гипокалиемии, низкорениновой артериальной гипертензии и повышенного уровня кортикостерона в сыворотке, был установлен диагноз: дефицит P450c17 (17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы). Назначена гормональная терапия дексаметазоном в первоначальной дозе 4 мг/сут. Через 1 мес от начала приема дексаметазона давление снизилось до 140/100 мм рт. ст., уровень калия повысился до 4,1 ммоль/л. Доза дексаметазона была постепенно снижена до поддерживающей (0,5 мг/сут). АД стабилизировалось на цифрах 120/70 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке составлял 4,8 ммоль/л. При контрольном УЗИ надпочечников отмечена выраженная положительная динамика, объемных образований не выявлено.

Учитывая гипофункцию гонад и риск их возможной малигнизации, больной произведена гонадэктомия.

Гистологическое исследование (рис. 4): в обеих гонадах небольшие участки образованы скоплениями узких "беспросветных" семенных канальцев, выстланными только незрелыми клетками Сертоли, наблюдается резко выраженная гиперплазия клеток Лейдига, последние лишены липидов (цитоплазматических). Среди скопления клеток Лейдига встречаются облитерированные семенные канальцы с выраженным гиалинозом базальной мембраны. С обеих сторон имеются не-

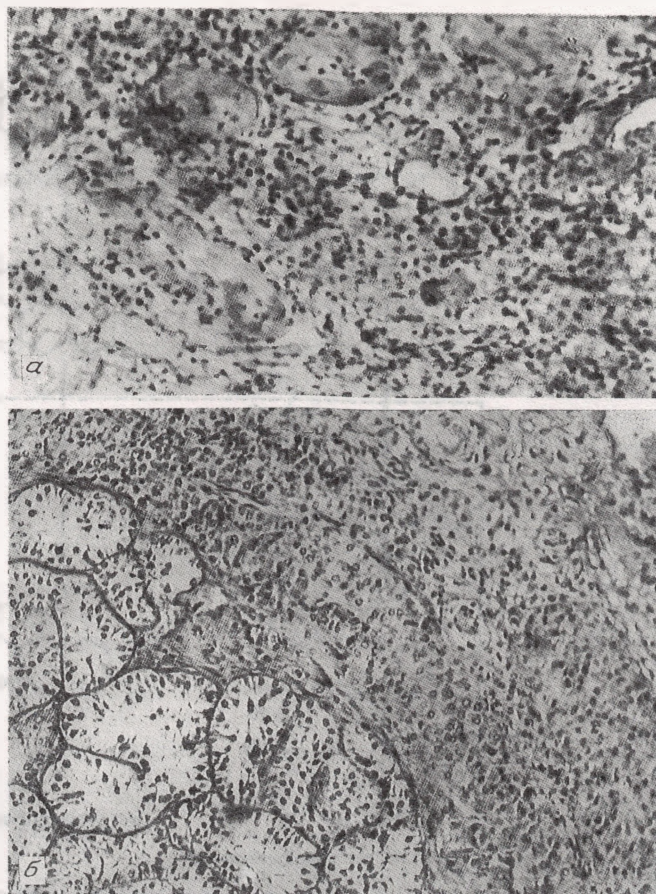


Рис. 4. Микроскопическая картина тестикулярной ткани больной Р.

а — часть канальцев облитерирована и гиалинизирована, резко выражена гипертрофия клеток Лейдига; б — островки семенных канальцев бесполовых клеток, резко выражена гиперплазия клеток Лейдига.

доразвитые придатки семенника и гипоплазированные семявыносящие протоки.

После операции у больной развилась клиническая картина посткастрационного синдрома (потливость, приливы, слабость), в связи с чем была назначена заместительная гормональная терапия: по 1/2 таблетки марвелона в день.

Больная Б., 26 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на постоянные головные боли, головокружения, повышение АД, отсутствие менструации, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения, слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 4 и 11 лет оперирована по поводу паховых грыж. С 15 лет беспокоят головные боли, повышение АД до 200/120 мм рт. ст. (гипотензивная терапия без эффекта). В 17 лет в связи с первичной аменореей, отсутствием полового оволосения проведено генетическое обследование: выявлен кариотип 46,XY, поставлен диагноз: СТФ. В 25 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения.

Объективно: телосложение астеническое, рост 172 см, масса тела 62 кг, подкожная жировая клетчатка развита слабо. АД 180/130 мм рт. ст., ЧСС 84 в минуту. Половое развитие: Ax0 P1 Ma, в 1994 г. проведено эндопротезирование молочных желез. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, глубина влагалища 7 см.

Результаты гормонального обследования

Гормоны	Больная Р.	Больная Б.	Норма для мужчин
Прогестерон, нмоль/л	10,62	5,2	0,1—6,4
17-ОН-прогестерон, нг/мл	3,1		0,28—1,5
17-ОН-прегненолон, нмоль/л	10,8		5—15
Т, нмоль/л	1,6	1,2	13—33
ФСГ, Ед/л	57,1	71,5	1,6—6,6
ЛГ, Ед/л	52,3	52,3	3,0—12,0
АКТГ, пг/мл	83		10—60
Е ₂ , пмоль/л	105	50	50—286
Кортикостерон, нмоль/л	256	> 250	25—55
Альдостерон, пмоль/л	701	866,2	97—830
Ф, нмоль/л	188	94	150—650
Активность ренина в плазме, (нг/мл) · ч	0,88		1,5—5,7

Данные лабораторно-инструментального обследования: электролиты крови: калий 3,2 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 143 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). Исследовали гормоны крови (см. таблицу). Гормоны в моче: связанный кортизол 41,0 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфат 218,0 нмоль/л (норма 800—2700 нмоль/л).

УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены, обильных образований нет. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника: остеопороз.

Костная денситометрия: плотность костной ткани в поясничных позвонках 75% от возрастной нормы.

Учитывая наличие ЛМГ, первичного гипогонадизма, гипокалиемии, артериальной гипертензии и повышенного уровня кортикостерона в сыворотке был поставлен диагноз: дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы. Назначена гормональная терапия дексаметазоном в начальной дозе 1 мг/сут с постепенным снижением до поддерживающей (0,5 мг/сут); на фоне назначенной терапии АД стабилизировалось на цифрах 140—150/90—100 мм рт. ст., уровень калия повысился до 4,6—4,9 ммоль/л. Для предупреждения развития клиники посткастрационного синдрома была назначена терапия женскими половыми гормонами.

Данные случаи демонстрируют сложность постановки диагноза недостаточности 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, клинико-лабораторными характеристиками которой являются артериальная гипертензия, 46,XX-первичный гипогонадизм, 46,XY-псевдогермафродитизм, повышение уровня ДОК, 18-ОН-ДОК, кортикостерона, 18-гидроксикортикостерона, АКТИГ, ЛГ, ФСГ, снижение уровня калия, активности ренина в плазме, 17-ОН-прогестерона и половых стероидов.

Действительно, СТФ является самой частой причиной ЛМГ, и при кариотипе 46,XY, женском или двойственном строении наружных гениталий и отсутствии дериватов мюллеровых протоков такой диагноз наиболее вероятен. Между тем необходимо помнить, что, кроме СТФ, существует еще несколько генетически детерминирован-

ных состояний, которые ведут к внутриутробному дефициту андрогенов и развитию ЛМГ. Помимо выявленной у наших больных формы ВДКН, к таким заболеваниям относятся дефект рецептора к ЛГ/ФСГ [4], дефицит StAR-протеина [5], а также недостаточность 3 β -HSD [7], 17 β -HSD [2] или 5 α -редуктазы [3].

Таким образом, разнообразие форм ЛМГ диктует необходимость детального исследования стероидогенеза (как в надпочечниках, так и в гонадах) при обследовании всех больных с фенотипическими проявлениями СТФ. Своевременное проведение дифференциального диагноза между дефектом рецептора к андрогенам (СТФ) и другими вариантами ЛМГ представляется необычайно важным для решения вопросов о выборе пола, целесообразности и времени проведения хирургического и гормонального лечения. Как следует из представленных нами наблюдений, выявление дефицита 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы позволило, кроме того, подобрать патогенетическую терапию по поводу злокачественной артериальной гипертензии, представлявшей серьезную угрозу здоровью пациенток.

Необходимо помнить, что у генетических женщин с первичной аменореей, отсутствием вторичного полового развития и гипертонией также следует проводить дополнительное обследование для исключения дефицита 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beglieri E. G., Herron M. A., Brust N. // J. clin. Invest. — 1966. — Vol. 45. — P. 1946—1954.
2. Boehmer A. L. M., Brinkmann A. O., Niermeijer M. F. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48, Suppl. 2. — P. 23.
3. Boudon C., Lumbroso S., Lobaccaro J. M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2149—2153.
4. Kremer H., Kraaij R., Toledo S. P. A. et al. // Nature Genet. — 1995. — Vol. 9. — P. 160—164.
5. Lin D., Sugawara A., Strauss J. F. III et al. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 1828—1831.
6. Mantero F., Scaroni C. // Pediatr. adolesc. Endocrinol. — 1984. — Vol. 13. — P. 83—94.
7. Mebarki F., Sanchez R., Rheaume E. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2127—2134.
8. Sparkers R. S., Klisak I., Miller W. L. // DNA Cell Biol. — 1991. — Vol. 10. — P. 359—365.
9. Zachmann M., Prader A. // Pediatr. adolesc. Endocrinol. — 1984. — Vol. 13. — P. 95—109.

Поступила 19.11.97