

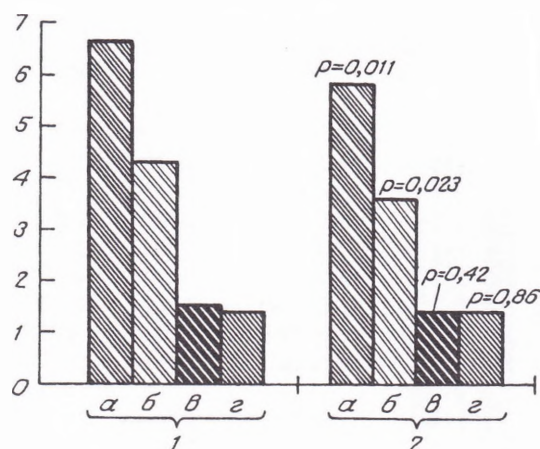


Рис. 3. Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов ($n = 15$) с СТ, развившимся на фоне приема кордарона, до и на фоне приема L-тироксина.

p — метод Вилкоксона. 1 — исходные данные; 2 — на фоне приема L-тироксина. а — ОХС; б — ХС ЛПНП; в — ХС ЛПВП; з — ТГ.

Таким образом, проведение заместительной терапии L-тироксином с использованием минимально-эффективных доз препарата не приводит к рецидивированию предшествующих НРС и не ухудшает состояние пациентов. Подбор дозы препарата необходимо проводить медленно, под контролем ТТГ, ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Холтеру, анализа жалоб пациента.

На фоне заместительной терапии L-тироксином проводили динамическую оценку показателей липидного спектра и объема ЩЖ. Выявлено статистически значимое снижение показателей ОХС и ХС ЛПНП, V ЩЖ: $V(ЩЖ)_i = 21,8$ [14,7; 27], $V(ЩЖ)_{L-тироксин} = 17,4$ [13,9; 18,6] ($p < 0,05$), показатели ТГ и ХС ЛПВП не претерпели существенных изменений ($p > 0,05$) (рис. 3).

Выводы

1. Развитие гипотиреоза на фоне приема кордарона не сопровождается утратой антиаритмической активности кордарона.
2. Показатели липидного спектра крови при СТ на фоне приема кордарона характеризуются повышением уровня ОХС, ХС ЛПНП. Проведение заместительной терапии L-тироксином позволяет улучшить эти показатели и не влияет на антиаритмическую эффективность кордарона.
3. При жизнеугрожающих или рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам формам нарушений сердечного ритма возможно проведение заместительной терапии L-тироксином на фоне продолжения приема кордарона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голицын С. П. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — Т. 6, № 3. — С. 14–16.
2. Голицын С. П. // Международ. журн. мед. практики. — 2000. — № 10. — С. 56–64.
3. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
4. Стокинг Ж. Р. // Thyroid Int. — 2000. — № 2. — С. 4–13.
5. Arem R., Escalante D. // Adv. Int. Med. — 1996. — Vol. 41. — P. 213–250.
6. Connolly S. J. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2025–2034.
7. Cooper D. S. // Advances in Endocrinology and Metabolism / Ed. E. L. Mazzaferri. — St. Louis, 1991. — Vol. 2. — P. 77–88.
8. Folder J. // Thyroid and Tissues: Merck European Thyroid Symposium / Ed. J. Orgiazzi. — Strasbourg, 1994. — P. 201–213.
9. Loh K. // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 133–140.
10. Lombardi A., Martino E., Braverman L. E. // Thyroid Today. — 1990. — Vol. 13. — P. 1–7.
11. Martino E., Aghini Lombardi F., Bartalena L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154, N 12/26. — P. 2722–2726.
12. Nademanee K., Piwonka R. W., Singh B. N., Hershman J. M. // Progr. Cardiovasc. Dis. — 1989. — Vol. 31, N 6. — P. 427–437.
13. Singer P. A., Cooper D. S., Levy E. G. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 273. — P. 808–812.

Поступила 27.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.453.007.61-053.1-07

И. П. Серебрякова¹, Л. И. Великанова², Н. В. Ворохобина¹, П. А. Сильницкий¹,
Е. Г. Стрельникова²

ОСОБЕННОСТИ АДРЕНАЛОВОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФЕКТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

¹Кафедра эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова (зав. — проф. Н. В. Ворохобина), ²НИО лабораторной диагностики (зав. — канд. биол. наук Л. И. Великанова) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования МЗ и СР РФ

Обследовано 42 пациента с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы (22 пациента с сольтеряющей и 20 — с простой вирильной формой) и 29 женщин со стертой формой заболевания. Пациенты с классической ВДКН получали терапию глюко- и минералокортикоидными препаратами. Исследовали уровни 17-ОН-прогестерона, активности ренина плазмы, кортикотропина, альдостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона в сыворотке крови радиоиммунным и иммуноферментным методами, содержание кортизола, кортизона, кортикостерона (В), 11-дезоксикортикостерона (ДОС), 11-дезоксикортизола (S) в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Обнаружено повышение уровня В и ДОС у пациентов с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации, а также повышение содержания ДОС у больных с простой формой в стадии компенсации, что указывает на активацию ренин-ангиотензиновой системы. Отмечалось

повышение уровня В у 35,8% и ДОС у 33% пациентов со стертой формой ВДКН, а также достоверное повышение содержания S. Исследование профилей кортикостероидов методом ВЭЖХ у больных с ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы является дополнительным методом оценки компенсации заболевания у пациентов с классической ВДКН и в диагностике стертой формы заболевания.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, 21-гидроксилаза, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Forty-two patients with classical forms of congenital adrenal cortical dysfunction (CACD) (22 patients with salt-losing form and 20 patients with simple virile form) caused by 21-hydroxylase deficiency and 29 female with an obscure form of the disease were examined. The patients with classical CACD received therapy with gluco- and mineralocorticoids. Radioimmunoassay and enzyme immunoassay were employed to estimate the levels of 17-OH-progesterone and the activities of plasma renin and serum corticotropin, aldosterone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and androstenedione. High performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure the blood levels of cortisol, cortisone, corticosterone (B), 11-deoxycorticosterone (DOC), and 11-deoxycortisol (S). There were increases in the levels of B and DOC in patients with the simple form at the decompensation stage and in those of DOC in patients with the simple form at the compensation stage, which is indicative of activation of the renin-angiotensin system. There were also rises in B and DOC in 35.8 and 33.0% of the patients with obscure CACD, respectively, as well as a significant elevation of the content of S. A study of the profiles of corticosteroids by HPLC in patients with 21-hydroxylase deficiency-related CACD is an additional method for assessing the compensation of the disease in patients with classical CACD and for diagnosing the obscure form of the disease.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, 21-hydroxylase, high performance liquid chromatography.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников. В 90—95% случаев развитие заболевания обусловлено дефектом 21-гидроксилазы [12]. Распространенность классических форм заболевания в большинстве популяций составляет 1:10 000 — 1:18 000 [6, 8, 10]. Неклассическая форма встречается гораздо чаще — 1:40—1:300 [5]. Многие авторы считают ВДКН самым распространенным генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования [5, 13].

При динамическом наблюдении пациентов с классическими формами ВДКН большое значение имеет определение уровней 17-ОН-прогестерона (17-ОН-П) и активности ренина (АРП) в плазме крови [4, 12]. Предлагают также определять содержание альдостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) [2, 3]. Однако поиск эффективных методов оценки компенсации требует дальнейших исследований.

Большую трудность для диагностики представляет стертая форма ВДКН, которая дебютирует различными симптомами гиперпродукции андрогенов, но ни один из них не является характерным для данного заболевания [5, 14]. Высокая распространенность синдрома гиперандрогении у женщин нередко ставит перед врачом задачу дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся развитием вирилизации. Особое значение в диагностике ВДКН приобретают хроматографические методы исследования, позволяющие получать профили кортикостероидов и оценивать количество не только конечных продуктов адреналового стероидогенеза, но и их предшественников в различных биологических жидкостях [11].

Целью настоящего исследования являлась оценка функционального состояния гипоталамо-адrenalовой системы у больных с различными формами ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (17 мужчин и 25 женщин) с классическими формами ВДКН: 22 — с сольтеряющей формой, из них 11 мужчин и 11 женщин (средний возраст $18,7 \pm 2,67$ года), 20 — с простой вирильной формой, из них 6 мужчин и 14 женщин (средний возраст $22,1 \pm 8,2$ года), и 29 женщин со стертой формой заболевания (средний возраст $23,6 \pm 5,91$ года). Диагноз явных форм был поставлен в детском возрасте (в $0,5 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,7$ года соответственно для сольтеряющей и простой форм ВДКН) на основании клинических проявлений вирильного синдрома у девочек, преждевременного полового созревания, наличия кризов острой надпочечниковой недостаточности, повышения уровней 17-кетостероидов в суточной моче или 17-ОН-П, АРП в крови. Все пациенты с классическими формами заболевания получали заместительную терапию: 20 больных с сольтеряющей и 14 — с простой формой принимали кортизона ацетат ("Акрихин", Россия) в 2—3 приема в дозе 37,5—100 мг/сут, 2 пациента с сольтеряющей и 6 — с простой формой заболевания — преднизолон в 2 приема в дозе 10—12,5 мг/сут. Все больные с сольтеряющей формой и 4 больных с простой вирильной формой дополнительно принимали флудрокортизон (кортинэфф, "Polfa", Польша) в 1—2 приема в дозе 50—125 мкг/сут.

Диагноз стертой формы ВДКН был установлен женщинам с различными проявлениями синдрома гиперандрогении после исследования фоновых уровней 17-ОН-П и проведения пробы с тетракозактидом (синактен депо; "Novartis", Швейцария) по методике, предложенной И. Г. Дзенис и соавт. [1]. Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц (26 женщин и 13 мужчин 16—44 лет; средний возраст $28,4 \pm 6,7$ года).

Все пациенты проходили общее клиническое обследование. Сбор анамнеза включал в себя анализ медицинской документации у пациентов с классическими формами ВДКН, также оценивали общее состояние, показатели физического и полового развития, измеряли АД до и после физической нагрузки. В плазме крови определяли уровни АКТГ, 17-ОН-П, тестостерона, Δ^4 -андростендио-

на, дегидроэпиандростерона (ДЭА), ДЭА-С иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирм DRG (США), VEDA. LAB (Франция), наборов отечественного производства. АРП, содержание альдостерона исследовали радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы "Immunotech" (Чехия). Коэффициенты вариации для всех наборов были менее 8%.

Для представления полученных данных гормональных исследований в единицах СИ использовали следующие формулы пересчета: для АКТГ: $\text{пг/мл} \cdot 0,2202 = \text{пмоль/л}$; для 17-ОН-П: $\text{нг/мл} \cdot 3,03 = \text{нмоль/л}$; для АРП: $\text{нг/мл} \cdot 0,2778 = \text{нг/л/с}$; для альдостерона: $\text{нг/мл} \cdot 2,77 = \text{нмоль/л}$; для андростендиона: $\text{нг/мл} \cdot 3,49 = \text{нмоль/л}$; для ДЭА: $\text{нг/мл} \cdot 3,47 = \text{нмоль/л}$; для ДЭА-С: $\text{мкг/мл} \cdot 2,7 = \text{мкмоль/л}$.

Методом фазово-обращенной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в сыворотке крови. Использовали жидкостный хроматограф (Чехия), насос HPP-4001, УФ-детектор LCD2563 с длиной волны (λ) 254 нм, колонку "Kromafil C18" (длина 1032 мм). Режим элюирования изократический, подвижная фаза 30 и 45% ацетонитрил—вода, скорость 0,3 мм/мин. Для улучшения разделения стероидов применяли временное удерживание β -циклодекстрином. Предел детектирования стероидов — 2 нг/мл.

Кровь для исследования гормональных показателей брали с 8 ч 30 мин до 9 ч 30 мин натощак, через 2—2,5 ч после приема препаратов у пациентов с классическими формами ВДКН. Женщин со стертой формой обследовали на 3—7-й день менструального цикла. Пациенткам с неклассической ВДКН проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) области надпочечников и малого таза для исключения новообразований этих органов.

Группы больных были сформированы на основании клинко-лабораторных данных. В 1-ю группу вошли 13 пациентов с сольтеряющей формой ВДКН в стадии компенсации, во 2-ю — 9 пациентов с декомпенсированной сольтеряющей формой, в 3-ю — 10 пациентов с простой вирильной формой в стадии декомпенсации, в 4-ю — 10 пациентов с простой формой ВДКН в стадии компенсации, в 5-ю — 29 женщин со стертой формой ВДКН.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.11).

Таблица 1
Содержание 17-ОН-П, АРП, АКТГ, альдостерона в сыворотке крови у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных									
	1-я (n = 13)		2-я (n = 10)		3-я (n = 9)		4-я (n = 10)		контрольная (n = 39)	
	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	P
17-ОН-П, нмоль/л	11,3 (3,0–19,7)	66,5 0,04*	72,8 (31,5–75,6)	0 < 0,0001***	103,5 (45,5–121,2)	0 < 0,0001***	13,9 (6,4–20,6)	22	5,2 (2,7–8,2)	0,02*
АРП, нг/л/с	0,7 (0,2–1,4)	51 0,03*	2,4 (1,2–2,2)	4 0,0002***	0,7 (0,5–0,8)	29,5 0,02**	0,3 (0,3–0,5)	48,5	0,3 (0,16–0,3)	0,38
АКТГ, пмоль/л	3,6 (2,3–4,9)	58,5 0,04*	32,6 (3,7–45,8)	43,5 0,09	26,3 (6,4–30,8)	55,5 0,06	3,5 (0,9–3,9)	33	6,4 (4,4–8,1)	0,17
Альдостерон, нмоль/л	159,0 (35,7–221,6)	27,5 0,04*	239,6 (93,3–253,2)	51 0,6	726,8 (203,9–997,2)	36 0,14	150,7 (42,7–243,8)	44,5	193,9 (110,8–227,1)	0,34

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: M — среднее; IQR — межквартильный размах; U — критерий Манна—Уитни. Значимость различий по сравнению с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Содержание ДЭА, ДЭА-с, андростендиона в крови у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных									
	1-я (n = 13)		2-я (n = 10)		3-я (n = 9)		4-я (n = 10)		контрольная (n = 39)	
	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	U	M (IQR)	P
ДЭА, нмоль/л	9,9 (1,6–15,3)	16,0 0,0013**	8,7 (2,8–11,5)	11,0 0,0016**	27,3 (1,3–29,3)	48,0 0,037*	5,6 (4,2–5,0)	17,0 0,0008***	31,3 (23,6–38,2)	
ДЭА-с, мкмоль/л	2,0 (0,3–2,0)	14,0 0,016*	1,4 (0,5–2,4)	6,5 0,0012**	3,1 (0,8–3,5)	17,5 0,081	0,9 (0,4–0,9)	17,0 0,0019**	6,6 (3,9–8,1)	
Андростендион, нмоль/л	2,8 (0,7–4,2)	2,0 0,0018**	4,9 (1,7–8,7)	8,0 0,0013**	6,5 (3,1–11,2)	9,0 0,072	3,6 (1,4–4,9)	41,0 0,0029**	11,7 (7,3–16,1)	

Таблица 3

Содержание В, ДОС, S, исследованных методом ВЭЖХ, у пациентов с классическими формами ВДКН и лиц контрольной группы

Показатель	Группа обследованных												
	1-я (n = 13)			2-я (n = 10)			3-я (n = 9)			4-я (n = 10)			контрольная (n = 39)
	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	M (IQR)	U	p	
В, нг/мл	3,0 (2,0—3,0)	68,5	0,045*	5,3 (3,0—7,5)	49	0,15	30,1 (3,0—41,2)	58	0,03*	3,2 (2,0—3,0)	48	0,14	3,7 (3,0—4,1)
ДОС, нг/мл	5,3 (2,0—9,0)	131	0,68	4,4 (2,0—6,3)	89,5	0,67	24,0 (8,9—22,1)	13,5	0,0002***	3,1 (2,0—3,0)	43,5	0,02**	4,8 (3,0—5,5)
S, нг/мл	3,3 (2,0—4,7)	122	0,71	3,3 (1,5—6,0)	96	0,9	2,8 (1,3—4,5)	82	0,8	2,7 (2,0—3,0)	89	0,66	2,6 (2,0—3,0)

Результаты и их обсуждение

У пациентов с классическими формами ВДКН в стадии декомпенсации (2-я и 3-я группы) отмечалось повышение содержания 17-ОН-П и АРП по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Уровни этих гормонов были повышены у пациентов 1-й и 4-й групп с заболеванием в стадии компенсации (табл. 1). При ведении больных классической ВДКН рекомендуется поддерживать уровень 17-ОН-П в пределах 30 нмоль/л при нормальном содержании АРП, что позволяет избежать передозировки глюкокортикоидов [7, 12]. АРП у всех пациентов 1-й группы укладывалась в пределы нормальных значений, но была несколько выше по сравнению с таковой у лиц контрольной группы. У больных 1-й группы отмечалось снижение уровня АКТГ, что объясняется подавлением кортикотрофов гипофиза и свидетельствует о достаточной дозе глюкокортикоидов.

Содержание альдостерона у больных с компенсированной сольтеряющей формой ВДКН (1-я группа) было снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц. Несмотря на отсутствие достоверных различий, средний уровень альдостерона был самым высоким у больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации (см. табл. 1). Наши данные подтверждают выводы других авторов о возможности синтеза альдостерона даже при сольтеряющей форме ВДКН. Высокий уровень альдостерона при декомпенсированной простой форме свидетельствует о повышенной активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием компенсаторного гиперальдостеронизма [2, 3].

У большинства пациентов с явными формами ВДКН уровни ДЭА, ДЭА-С, андростендиона были снижены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Только у больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации содержание ДЭА-С, андростендиона в крови не отличалось от показателей контрольной группы (табл. 2). По нашему мнению, снижение уровней надпочечниковых андрогенов свидетельствует о выраженном подавлении клеток сетчатой зоны коры надпочечников глюкокортикоидами независимо от стадии компенсации заболевания.

В результате изучения профилей кортикостероидов в сыворотке крови методом ВЭЖХ было отмечено снижение уровня В у больных 1-й группы (табл. 3). У больных с простой формой ВДКН в стадии декомпенсации (3-я группа) обнаружено повышение содержания предшественников альдостерона — В и ДОС, а у пациентов с простой формой в стадии компенсации — только ДОС. Эти результаты подтверждают выводы, сделанные другими авторами, о том, что характер нарушений синтеза минералокортикоидов различен при сольтеряющей и простой формах недостаточности 21-гидроксилазы [3]. При декомпенсированной простой форме ВДКН происходит активация ренин-ангиотензиновой системы и развивается компенсаторный гиперальдостеронизм. Это препятствует клинической манифестации синдрома потери соли [3]. Повышение уровня ДОС у пациентов 4-й группы свидетельствует о субклинической активации ренин-ангиотензиновой системы при нормальных уровнях АРП. Отметим также, что 8 из 10 пациентов 4-й

Таблица 4

Содержание гормонов в крови у женщин со стертой формой ВДКН (n = 29) и здоровых женщин (n = 26)

Показатель	Стертая форма ВДКН (n = 29)	Здоровые женщины (n = 26)	U	p
		M (IQR)		
17-ОН-П, нмоль/л	9,8 (3,3—10,9)	3,2 (1,8—3,3)	130	0,0041**
ДЭА, нмоль/л	55,7 (46,98—66,97)	31,7 (21,7—38,2)	111,5	< 0,0001***
ДЭА-С, мкмоль/л	14,9 (6,5—19,3)	5,4 (3,8—6,8)	22	0,0017**
Андростендион, нмоль/л	25,3 (18,8—32,1)	11,7 (7,3—16,1)	5	0,0011**
Тестостерон, нмоль/л	3,2 (2,1—4,0)	1,6 (1,0—1,9)	14	0,52
АКТГ, пмоль/л	7,6 (4,2—10,9)	5,4 (3,6—6,8)	163	0,15
F, нг/мл	81,2 (53,9—111,3)	63,2 (48,8—83,2)	225	0,1
E, нг/мл	25,6 (15,1—27,5)	19,4 (15,5—22,1)	283	0,82
B, нг/мл	6,2 (3,0—9,8)	3,7 (3,0—4,1)	199	0,07
DOC, нг/мл	5,2 (3,0—8,9)	4,8 (3,0—5,5)	188	0,094
S , нг/мл	5,7 (3,0—8,0)	2,6 (2,0—3,0)	103	0,0004***
F/E	3,7 (2,4—5,2)	3,4 (2,7—3,6)	292	0,97

группы принимали только глюкокортикоидные препараты (4 человека — преднизолон и 4 — Е). По-видимому, пациенты данной группы нуждаются в коррекции терапии и в ряде случаев — в присоединении минералокортикоидных препаратов.

У женщин со стертой формой ВДКН наиболее частыми проявлениями гиперандрогении были гирсутизм (у 26), нарушения менструального цикла по типу олиго-, опсоменореи (у 19), поликистозные изменения яичников при проведении УЗИ (у 18), первичное бесплодие (у 9), аспе *vulgaris* (у 8). Редкими симптомами были жирная себорея (у 6) и вторичное бесплодие (у 1). Повышение фоновых значений 17-ОН-П более 15 нмоль/л отмечено у 4 (13,8%) женщин, что позволило диагностировать стертую форму ВДКН без проведения пробы с тетракозактидом. 25 женщинам диагноз был поставлен после проведения пробы с синактеином депо [1, 14].

Фоновые уровни 17-ОН-П, ДЭА, ДЭА-С, андростендиона в крови были достоверно выше, чем таковые у лиц контрольной группы. Содержание АКТГ, тестостерона не отличалось от показателей контрольной группы (табл. 4).

Повышение содержания В отмечено у 10 (38,5%) человек, ДОС — у 8 (33%) пациентов со стертой формой ВДКН, хотя достоверных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено (см. табл. 4). Повышение уровней предшественников альдостерона указывает на возможное наличие скрытых нарушений синтеза минералокортикоидов у пациентов со стертой формой ВДКН. Мы получили достоверное повышение уровня S. Избыточное содержание этого стероида является маркером дефицита 11 β -гидроксилазы [13]. Подобные результаты были получены и в исследованиях других авторов [9]. На наш взгляд, повышение уровня S при неклассической 21-гидроксилазной недостаточности можно объяснить с 2 позиций. Во-первых, длительно существующая гиперандрогения приводит к функциональному снижению активности надпочечниковых ферментов, в частности 11 β -гидроксилазы, что поддерживает и усугубляет нарушения адrenaлового стероидогенеза [8]. Во-вторых, обсуждается возможность синтеза этого предшественника из андростендиона, такой путь метаболизма описан в опытах *in vitro* [9]. Данная проблема требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Повышение содержания в крови ДОС, В и альдостерона у пациентов с простой формой ВДКН

в стадии декомпенсации отражает активацию ренин-ангиотензиновой системы.

2. Повышение уровня ДОС при нормальной АРП у пациентов с простой формой ВДКН свидетельствует о наличии скрытых нарушений синтеза минералокортикоидов и требует коррекции лечения.

3. Повышение уровня В у 38,5% и ДОС у 33% пациентов с неклассической ВДКН свидетельствует о наличии скрытых нарушений синтеза минералокортикоидной функции коры надпочечников.

4. Повышение уровня S у 45,8% пациентов со стертой формой ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы подтверждает умеренное снижение активности 11 β -гидроксилазы у части больных.

5. Исследование профиля кортикостероидов методом ВЭЖХ является дополнительным методом как в оценке компенсации у пациентов с классическими формами недостаточности 21-гидроксилазы, так и в диагностике стертой формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзенис И. Г., Юдина Т. Н., Брыкова Е. К. и др. // Акуш. и гин. — 1995. — № 1. — С. 21—23.
2. Плотникова Е. В. Клинические варианты недостаточности 21-гидроксилазы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1991.
3. Тюльбаков А. Н. Ренин-ангиотензиновая и гипоталамо-надпочечниковая системы у детей, страдающих врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
4. Bode H. H., Rivkees S. A., Cowley D. M. et al. // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 134. — P. 185—189.
5. Dewailly D. // Semin. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 20, N 3. — P. 243—248.
6. Kovacs J., Votava F., Heinze G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 2958—2964.
7. Merke D. P., Bornstein S. R., Avila N. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136, N 4. — P. 320—335.
8. Pang S. Y., Wallace M. A., Hofman L. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 81. — P. 866—874.
9. Ramsay B., Alaghband-Zadeh J., Carter G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 305—310.
10. Therrell B. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 15—30.
11. Volin P. // J. Chromatogr. — 1995. — Vol. 671. — P. 319—340.
12. White P. C., Speiser P. W. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245—291.
13. White P. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 1. — P. 61—79.
14. Witchel S. F., Lee P. A., Suda-Hartman M. et al. // Biochem. Mol. Med. — 1997. — Vol. 62. — P. 151—158.

Поступила 13.02.04