

ков с большой вероятностью может указывать на злокачественный характер опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великанова Л. И., Карцева Л. А., Бессонова Е. А. // Международная конф. по теоретическим вопросам адсорбции и адсорбционной хроматографии: Сборник тезисов докладов, 2001. — С. 55.
2. Гончаров Н. П., Кацяя Г. В., Колесникова Г. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 21—25.
3. Синдром Ищенко—Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова. — М., 1988.
4. Angeli A., Osella G., Ali A., Terzolo M. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 279—283.
5. Chidiac R. M., Aron D. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 233—253.
6. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 85. — P. 637—644.
7. Ozella G., Terzolo M., Boretta G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 79. — P. 1532—1539.
8. Reincke M., Peter M., Sippell W. G., Allolio B. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 196—200.
9. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 85. — P. 1440—1448.
10. Schonshofer M., Weber B., Oelkers W. et al. // Clin. Chem. — 1986. — Vol. 32. — P. 93—96.
11. Suzuki T., Sakuta H., Nakagawa K. et al. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 69. — P. 1139—1152.
12. Taylor R. L., Machacek D., Singh R. J. // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48. — P. 1511—1519.
13. Turpeinen U., Stenman U. H. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2003. — Vol. 63. — P. 143.
14. Ueshiba H., Segawa M., Hayashi T. et al. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P. 1329—1333.

Поступила 13.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 618.3-06:616.45-008.1-053.11-07

Л. А. Суплотова¹, Е. Б. Храмова², О. Б. Макарова¹, И. И. Кукарская³, Н. С. Брынза⁴,
О. Б. Старкова⁵, С. В. Фомина⁶

СКРИНИНГ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ВРОЖДЕННУЮ ДИСФУНКЦИЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Кафедра терапии с курсом эндокринологии ФПК и ППС, ²кафедра детских болезней педиатрического факультета Тюменской государственной медицинской академии, ³ГЛПУ ТО "Тюменский областной центр охраны материнства и детства", ⁴Департамент здравоохранения Тюменской области, ⁵Эндокринологический центр "Лик", ⁶Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень

Целью настоящей работы явилось изучение динамики уровней дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) у беременных женщин в зависимости от срока беременности по результатам проводимого скрининга в Тюмени. В ходе исследования было проанализировано 2817 индивидуальных карт ведения беременных, из них у 1485 (52%) женщин был определен уровень ДЭА-С, у 230 (8,2%) — 17-ОНП. Анализ результатов гормонального обследования беременных на ДЭА-С показал, что у 71% женщин уровень ДЭА-С был повышен. В то же время повышение уровня 17-ОНП наблюдалось только у 15% обследованных.

При проведении корреляционного анализа между уровнями ДЭА-С и 17-ОНП не установлено зависимости между ними. При проведении перцентильного анализа уровня ДЭА-С установлено, что во всех триместрах медиана и 95-й перцентиль превышают нормативный показатель, несмотря на достоверное снижение уровня к концу срока беременности. Данная работа показала, что уровень ДЭА-С не может служить единственным диагностическим критерием неклассического варианта дефицита 21-гидроксилазы у беременных, а также заставляет усомниться в абсолютной достоверности лабораторной нормы этого показателя в течение всего периода беременности.

Ключевые слова: скрининг, дегидроэпиандростерона сульфат, беременность, неклассические формы дефицита 21-гидроксилазы.

The purpose of the present study was to study the time course of changes in the levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and 17-hydroxyprogesterone (17-HOP) in pregnant women in relation to the gestational time from the results of the screening made in Tyumen. The study analyzed 2,817 medical charts of pregnant women. The levels of DHEAS and 17-HOP had been determined in 1,485 (52%) and 230 (8.2%) women, respectively. Analysis of the results of hormonal tests for DHEAS indicated that this hormone was increased in 71% of the women. At the same time, the elevated levels of 17-HOP were observed only in 15% of the examinees. No correlation was found between the levels of DHEAS and 17-HOP. In all trimesters of pregnancy, the median and 95 percentile were above the normal range with their This study has shown that the level of DHEAS cannot be used as the only diagnostic criterion for the non-classical form of 21-hydroxylase deficiency in pregnant women and that there is some doubt as to whether the normal laboratory value of this parameter is absolute significant throughout the pregnancy.

Key words: screening, dehydroepiandrosterone sulfate, pregnancy, non-classical forms of 21-hydroxylase deficiency.

В связи с ухудшением демографических показателей в нашей стране одной из актуальных задач современного акушерства является сохранение каждой желанной беременности. В Тюмени, по данным Городского управления по здравоохранению, за последние 10 лет частота невынашивания беременности колеблется от 7,68 до 14,58%.

В структуре эндокринных заболеваний, создающих препятствие для зачатия и вынашивания беременности, преобладает синдром гиперандрогении.

По данным А. Т. Раисовой (1990 г.), 46—77% нарушений менструального цикла и 65—74% случаев бесплодия эндокринного генеза обусловлены гиперандрогенией.

Одной из основных причин развития гиперандрогении у женщин является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, принимающих участие в биосинтезе

стероидов в коре надпочечников. В настоящее время выделяют 5 вариантов ВДКН, при этом в 95% случаев заболевание обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы (21-ОН) [1—4, 8, 9]. Клинически недостаточность 21-ОН протекает в виде 3 форм: сольтеряющей, простой вирильной и неклассической.

Распространенность классической формы ВДКН составляет в среднем 1 случай на 14 500 новорожденных [1, 2, 8]. Частота неклассического варианта недостаточности 21-ОН в общей популяции очень высока — от 0,3 до 4%, что позволяет считать данный дефект одним из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний [1—3, 8, 9]. В то же время популяционные исследования о распространенности неклассической формы ВДКН в России отсутствуют.

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит кортизола, который по принципу обратной связи приводит к гиперпродукции АКТГ и как следствие к развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза [1, 2, 8, 9]. Фермент 21-ОН участвует в цепи синтеза кортизола на этапе окисления 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) — предшественника кортизола — в 11-дезоксикортизол. Обратная пропорциональная зависимость между активностью фермента 21-ОН и уровнем 17-ОНР позволяет рассматривать этот гормон как биохимический маркер 21-ОН-дефицита [4, 7]. При этом определяются высокие концентрации малых андрогенов: андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), биосинтез которых не зависит от активности 21-ОН [2, 3].

Клинические проявления гиперандрогении при неклассической форме 21-ОН-дефицита чрезвычайно вариабельны и зависят от степени снижения активности фермента. У девочек пубертатного возраста и взрослых женщин наиболее часто встречаются нарушения менструальной функции, первичное или вторичное бесплодие, а в случае наступления беременности повышается риск невынашивания [5, 6].

С 2001 г. на базе Тюменского городского центра иммунореабилитации и иммунопрофилактики (главный врач Е. В. Кашуба) при поддержке Управления по здравоохранению Тюмени начато определение сывороточных маркеров, характеризующих течение беременности. В спектр обследования беременных женщин независимо от наличия клинических симптомов гиперандрогении включено определение уровня ДЭА-С и 17-ОНР.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики показателей ДЭА-С и 17-ОНР у беременных женщин Тюмени в зависимости от срока беременности.

Материалы и методы

Проанализированы карты наблюдения беременных женщин за 2002—2003 гг. в женской консультации № 3 Тюмени и перинатальном центре при ГЛПУ ТО "Тюменский областной центр охраны материнства и детства". Уровень ДЭА-С исследова-

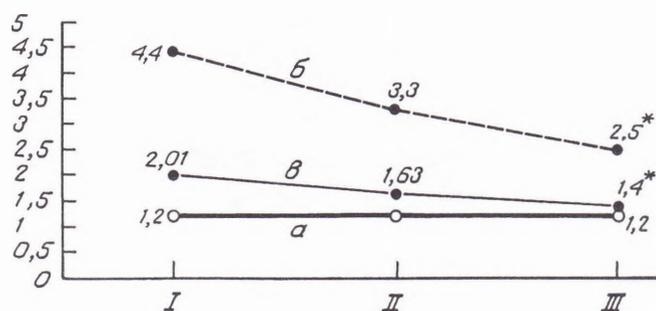


Рис. 1. Перцентильный анализ уровня ДЭА-С у беременных женщин Тюмени по триместрам.

По оси ординат — уровень ДЭА-С (в мкг/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 3 — триместр беременности. а — нормативный показатель; б — 95-й перцентиль; в — медиана. * — $p < 0,05$.

ли у 1485 (52,7%) беременных, уровень 17-ОНР — у 230 (8,2%).

Гормональное исследование проводили в лаборатории Тюменского городского центра иммунореабилитации и иммунопрофилактики с использованием анализатора для фотометрического ИФА ("Multiscan"; "Labsystems", Финляндия). Реактивы для определения уровня ДЭА-С — "Activ DHEA-S DSL-10 3500", США (лабораторная норма для беременных женщин 0,2—1,2 мкг/мл), для определения содержания 17-ОНР — "DRG 17 α -ОН-Progesterone E 1A-1292", США (лабораторная норма в III триместре беременности 2,0—12,0 нг/мл).

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, материалы которого обработаны с использованием программ Microsoft Excel (версия 5.0) и SPSS (версия 11.5). Учитывая непараметрический характер распределения уровней ДЭА-С и 17-ОНР, проведен перцентильный анализ. Для выявления связей между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил $26,5 \pm 5,1$ года (15—45 лет). По национальному признаку беременные распределились следующим образом: 1288 (87%) — русские, 60 (4,1%) — татарки и 133 (8,9%) — прочие национальности.

У большинства беременных уровень ДЭА-С определяли во всех триместрах беременности: в I триместре у 872 (58,7%), во II у 1097 (73,9%), в III у 434 (29,2%); в то время как уровень 17-ОНР исследовали реже: в I триместре — у 125 (8,4%), во II у 104 (7%), в III у 22 (1,5%) беременных.

До настоящей беременности ни одна женщина не имела диагноза ВДКН и не получала гормонозаместительной терапии.

С целью изучения динамики уровня ДЭА-С в период беременности нами проведен перцентильный анализ показателя по триместрам (рис. 1).

Установлено, что уровень ДЭА-С достоверно снижается к концу срока беременности ($p < 0,05$), в то же время медиана и 95-й перцентиль уровня

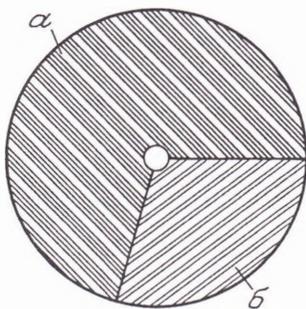


Рис. 2. Уровень ДЭА-С у беременных женщин Тюмени.
а — повышенный уровень ДЭА-С (71%); б — нормальный уровень ДЭА-С (29%).

ДЭА-С превышает показатели лабораторной нормы для беременных женщин во всех триместрах.

Анализ результатов определения уровня ДЭА-С у 1485 беременных показал, что он превышал лабораторную норму у 1051 (71%) женщины (рис. 2).

Учитывая, что основным патогенетическим маркером неклассической формы ВДКН является уровень 17-ОНР, был проведен перцентильный анализ данного показателя по триместрам беременности.

Установлено, что медиана уровня 17-ОНР лежит в пределах нормативных показателей для беременных женщин, а 95-й перцентиль незначительно превышает ее (рис. 3).

При анализе результатов скрининга беременных женщин на 17-ОНР выявлено превышение нормативного показателя у 15% обследованных.

В исследовании не установлено корреляционной связи между повышением уровней ДЭА-С и 17-ОНР.

Выводы

1. Отсутствие корреляционной связи между повышением показателей ДЭА-С и 17-ОНР не позволяет использовать уровень ДЭА-С в качестве единственного диагностического критерия ВДКН у беременных.

2. При скрининговом обследовании у 1051 (71%) женщины отмечено повышение уровня ДЭА-С относительно лабораторной нормы, установленной

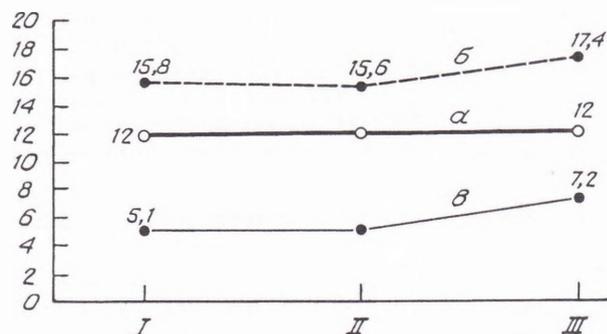


Рис. 3. Перцентильный анализ уровня 17-ОНР по триместрам беременности.

По оси ординат — уровень 17-ОНР (в нг/мл).

для беременных. Данный факт определяет необходимость пересмотра существенных нормативов содержания ДЭА-С у беременных женщин, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. — М., 2002.
2. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Кузнецова Э. С. и др. — М., 2003.
3. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
4. Дзенис И. Г. Современные пути диагностики и профилактики недостаточности 21-гидроксилазы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
5. Дуринян Э. Р., Байбарина Г. В. // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 62—64.
6. Ляшко Е. С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
7. JOINT LLPES/ESPE CAN WORKING GROUP. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4048—4053.
8. Speiser P. W., White P. C. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 8. — P. 776—788.
9. White P. C., Speiser P. W. // Endocrine Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245—291.

• Поступила 12.11.04