

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-007.61-092:612.05

А. Н. Тюльпаков¹, Н. Ю. Калинин¹, М. А. Карева¹, В. А. Петеркова¹, Т. В. Семичева¹, П. С. Свердлов², П. М. Рубцов²**ЛИПОИДНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ РАННЕ НЕИЗВЕСТНЫМИ МУТАЦИЯМИ ГЕНА STAR**¹Институт детской эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН,²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Липоидная гиперплазия надпочечников (ЛГН) является наиболее тяжелым вариантом врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). При данном типе ВДКН имеется дефект на уровне превращения холестерина в прегненолон, вследствие чего нарушено образование всех стероидных гормонов как в надпочечниках, так и гонадах. В основе большинства случаев заболевания лежат дефекты гена STAR, кодирующего стероидогенный острый регуляторный белок (StAR). В отечественной литературе описания случаев ЛГН до настоящего времени отсутствовали. Диагноз ЛГН был нами установлен у трех генетических девочек в возрасте 2,3 года, 6 мес и 7 мес, у которых было правильное строение наружных гениталий и заболевание манифестировало проявлениями первичного гипокортицизма в возрасте 21, 2 и 10 дней соответственно. При гормональном обследовании было констатировано отсутствие повышения уровней кортизола и 17-гидроксипрогестерона в ответ на стимуляцию АКТГ. При молекулярно-генетическом обследовании были выявлены следующие дефекты гена STAR: P129ΔC/W250X, IVS5 — 1G > C и W147X соответственно. Мутации P129ΔC, IVS5 — 1G > C и W147X ранее описаны не были. Данные наблюдения подчеркивают необходимость включения ЛГН в алгоритм дифференциальной диагностики ВДКН у детей с нормальным женским строением наружных гениталий. С учетом отсутствия гормональных маркеров заболевания ведущее место в диагностике ЛГН должен занимать молекулярно-генетический анализ.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, липоидная гиперплазия надпочечников, синдром Прадера.

Lipoid adrenal hyperplasia (LAH) is a most severe type of congenital adrenal cortical dysfunction (CACD). In this type of CACD, there is defect in the conversion of cholesterol to pregnenolone, as a consequence the production of all steroid hormones was impaired in both the adrenals and gonads. Defects of the STAR gene encoding for a steroidogenic acute regulatory (StAR) protein underlie the disease in most cases. Until the present time, there have been no reports on cases of LAH in the Russian literature. The diagnosis of LAH was established by the authors in three genetic girls aged 2.3 years, 6 and 7 months who had a normal structure of the external genitalia and in whom the disease was marked by manifestations of primary hypoadrenocorticism at the age of 21, 2, and 10 days, respectively. A hormonal study failed to show elevated levels of cortisol and 17-hydroxyprogesterone in response to adrenocorticotrophic hormone stimulation. A molecular genetic study revealed the following STAR gene defects: P129ΔC/W250X, IVS5-1G, and W147X, respectively. P129ΔC, IVS5, and W147X mutations have not been earlier described. The data of the observation emphasizes the need of including LAH into the algorithm of differential diagnosis of CACD in children with the normal female structure of the external genitalia. The molecular genetic analysis should be prominent in diagnosing LAH, by taking into account the lack of hormonal markers of the disease.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, lipoid adrenal hyperplasia, Prader's syndrome.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит нарушение одного из этапов биосинтеза кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных состояний является снижение секреции кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза. Наиболее частым и хорошо известным клиницистам вариантом ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, в то время как другие формы встречаются значительно реже и потому менее изучены.

При наличии ферментативного блока на начальном этапе биосинтеза стероидов, превращении холестерина в прегненолон, развивается наиболее тяжелый по клиническому течению вариант ВДКН — липоидная гиперплазия надпочечников (ЛГН), или синдром Прадера. При данном дефекте нарушается биосинтез всех стероидных гормонов как в коре надпочечников, так и в гонадах. Заболевание проявляется тяжелой надпочечниковой недостаточностью, как правило, манифестирующей в течение первых дней жизни. Кроме того, вследствие нарушения продукции половых стероидов в гона-

дах во внутриутробном периоде при генетически детерминированном мужском поле не происходит маскулинизации наружных гениталий, что приводит к развитию ложного мужского гермафродитизма. У девочек наружные гениталии не изменены, однако в пубертате отмечаются проявления первичного гипогонадизма.

До настоящего времени описания пациентов с ЛГН в отечественной литературе отсутствовали. В данной статье мы впервые представляем результаты обследования и лечения троих детей с данным заболеванием. Диагноз во всех трех случаях был верифицирован по результатам молекулярно-генетического обследования — выявления мутаций в гене STAR, кодирующем острый стероидогенный регулятор (белок StAR).

Материалы и методы

Гормональные исследования. Определение 17-ОН-прогестерона (17-ОН-П), альдостерона и дегидроэпиандростеронсульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови проводили с использованием радиоиммунного анализа, как описано ранее [1]. АКТГ и активность ренина в плазме (АРП) определяли с помощью РИА с использованием коммерческих

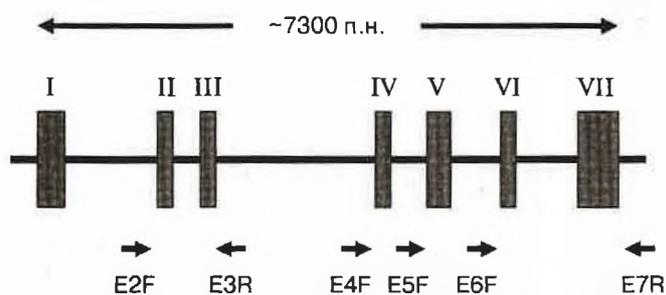


Рис. 1. Схема гена STAR с обозначением олигонуклеотидов, использованных при ПЦР и секвенировании. Экзоны пронумерованы римскими цифрами.

наборов. Определение кортизола в сыворотке проводили на хемилюминесцентном анализаторе "Vitros ECi" ("Ortho-Clinical Diagnostics").

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали 2 фрагмента геномной ДНК, охватывающие основную часть кодирующей последовательности гена STAR: фрагмент E2-3 (803 п. н., экзоны 2-3) и фрагмент E4-7 (2310 п. н., экзоны 4-7; рис. 1). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора "MinElute PCR Purification Kit", а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе "ABI PRISM Model 3100" ("Applied Biosystems", США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском Центре коллективного пользования "ГЕНОМ" Института молекулярной биологии РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант № 00-04-55000).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и окружающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 1):

- E2F, 5'-GTCCCTGCTAGAAATCCTGTGTG-3';
- E3R, 5'-GACTGCTGCATGAGACAGGA-3';
- E4F, 5'-TGCTGGGATTATAGGCGTGAAC-3';
- E5F, 5'-GTGAGCAAAGTCCAGGTGCG-3';
- E6F, 5'-GCCAGTGCAAGAGAGAACTCG-3';
- E7R, 5'-ATGAGCGTGTGTACCAGTGCAG-3'.

Клиническое описание случаев. Пациент Л., 2,3 года. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом первой половины. Роды 2-е, срочные (от 1-й беременности здоровый мальчик, 5 лет). Родители здоровы, брак неродственный. При рождении: масса тела 4100 г, длина — 52 см, зарегистрирована в женском поле. Закричала сразу, из роддома выписана на 4-е сутки. В возрасте 3 нед отмечены обильные срыгивания, рвота фонтаном. При госпитализации по месту жительства отмечены симптомы обезвоживания, гиперпигментация, нормальное женское строение наружных гениталий, гипонатриемия (124 ммоль/л) и гиперкалиемия (7,8 ммоль/л). Диагностирована надпочечниковая недостаточность, и назначена заместительная терапия глюкокортикоидами (кортеф 1,25 мг/сут) и минералокортикоидами (кортинэфф 0,35 мг/сут), при которой отмечен положительный эффект. На фоне указанной терапии при обследовании в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН в возрасте 5 мес выявлены нормальные уровни электролитов крови (калий — 4,3 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л), низкий уровень кортизола (< 36 нмоль/л, норма 28-670 нмоль/л), нормальный уровень 17-ОН-П (0,8 нмоль/л, норма 0,8-6,2 нмоль/л) и повышенный уровень АКТГ (114,6 пг/мл, норма 10-60 пг/мл).

Повторно обследована в ЭНЦ РАМН в возрасте 1 года. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза выявлена матка; при УЗИ надпочечников: правый 1,4 × 0,8 см, левый 1,4 × 1,0 см. После 2-дневного перерыва в лечении кортефом была проведена проба с аналогом АКТГ пролонгированного действия синактеном-депо (0,5 мл внутримышечно) и получены следующие результаты: кортизол (базальный, через 12 и 24 ч) — ниже границы чувствительности метода во всех точках (норма для базального уровня 30-670 нмоль/л); ДГЭАС (базальный, через 12 и 24 ч) — 260, 272 и 71 нмоль/л соответственно (норма для базального уровня 227-5100 нмоль/л); 17-ОН-П (базальный, через 12 и 24 ч) — 0,07; 0,1 и 0,08 нмоль/л соответственно (норма для базального уровня 3,2-9,0 нмоль/л). Таким образом, результаты пробы с синактеном-депо убедительно свидетельствовали о наличии первичной надпочечниковой недостаточности. Ребенку была рекомендована заместительная терапия кортефом (2,4 мг/сут) и кортинэффом (0,12 мг/сут). На такой терапии ребенок поступил для контрольного обследования в возрасте 2,3 года. Учитывая наличие врожденной первичной надпочечниковой недостаточности у девочки с нормальным строением наружных гениталий, дифференциальный диагноз проводили между ЛГН и аутосомно-рецессивным вариантом врожденной гипоплазии надпочечников.

При секвенировании гена STAR выявлены 2 гетерозиготных мутации. В экзоне 4 обнаружена делеция одного из нуклеотидов в кодоне ССС, кодирующем пролин (P) в положении 129 (рис. 2), приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 185. Вторая мутация представляет собой замену G на A в кодоне триптофана (TGG) в положении 250 (рис. 3), в результате которой образуется стоп-кодон TAG (W250; см. таблицу).

Пациент Ф., 8 мес. Ребенок от 2-й беременности. Роды 2-е, на 38-й неделе. При рождении: масса тела — 3500 г, длина — 53 см, зарегистрирована в женском поле. Родители здоровы, брак близкородственный (родители — двоюродные брат и сестра). От 1-й беременности родился ребенок с женским строением наружных гениталий и кариотипом 46XY, у которого с первых дней жизни отмечался синдром потери соли и был достигнут положительный эффект на лечении глюко- и минералокортикоидами. Ребенок погиб в возрасте 6 мес на фоне криза надпочечниковой недостаточности, возникшего в результате погреш-

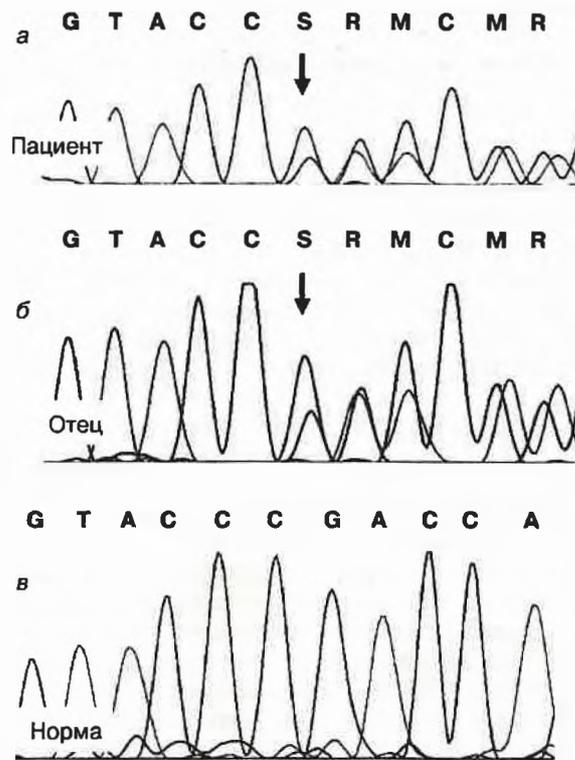


Рис. 2. Фрагменты последовательности экзона 4 гена STAR.

а — гетерозиготная делеция одного из нуклеотидов С в кодоне P129 у пациента Л.; б — аналогичная мутация в данном положении у отца пациента; в — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации. Обозначения нуклеотидов: S—C или G; R—A или G; M—C или A.

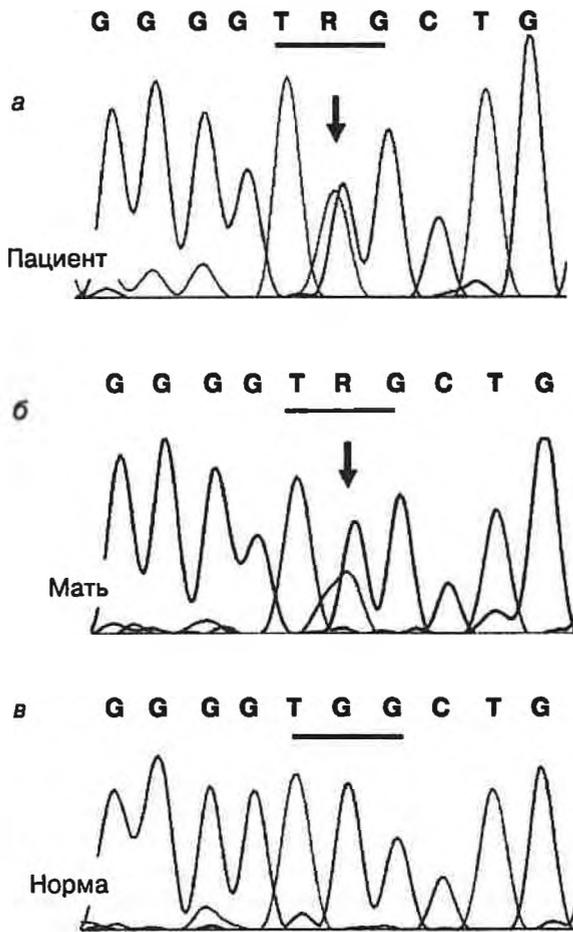


Рис. 3. Фрагменты последовательности экзона 7 гена STAR.

а — гетерозиготная замена G > A в кодоне триптофана (TGG) в положении 250 с образованием стоп-кодона (W250X) у пациента Л.; б — аналогичная мутация в данном положении у матери пациента; в — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации. Обозначения нуклеотидов: R—A или G.

ности в заместительной гормональной терапии. У настоящего пациента в 1-е сутки жизни развились судороги, а спустя день появились обильные срыгивания, рвота, потеря массы тела. При обследовании по месту жительства: кариотип 46XX, гиперкалиемия и нормонатриемия (в выписке показатели не указаны), повышение уровня АКТГ в плазме (98,2 при норме 0—46 пг/мл) и низкие уровни кортизола, тестостерона и 17-ОН-П, гиперплазия надпочечников по данным УЗИ. С 3 нед жизни назначена заместительная терапия таблетированным гидрокортизоном 15 мг/сут и кортинэффом 0,05 мг/сут, на фоне которой отмечен положительный эффект в виде урежения срыгиваний и прибавки в массе.

При поступлении в ЭНЦ РАМН в возрасте 8 мес: рост — 66 см (SDS — 1,1), масса тела 8 кг, симптомы передозировки глюкокортикоидов (матронизм, гипертрихоз), гиперпигментации нет, по внутренним органам без патологии, частота сердечных сокращений 100—120 в 1 мин, артериальное давление 80/40 мм рт. ст., щитовидная железа не увеличена, наружные половые органы по женскому типу, половое развитие Таннер 1 (допубертатное). При обследовании: калий — 5,3 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, АКТГ — 9,3 пг/мл (норма 10—60 пг/мл),

Характеристика пациентов с ЛГН

Пациент	Кариотип	Этническая принадлежность семьи	Возраст клинической манифестации	Дефекты гена STAR
Л.	46XX	Русские	3 нед	P129ΔC/W250X
Ф.	46XX	Азербайджанцы	1-е сутки	IVS5 — 1G > C
Т.	46XX	Армяне	10-е сутки	W147X

АРП — 6,0 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), ДГЭАС — 118 нмоль/л (норма 227—5100 нмоль/л).

Учитывая семейный анамнез (сибс с ложным мужским гермафродитизмом и надпочечниковой недостаточностью) и наличие врожденного первичного гипокортицизма у девочки с нормальным строением наружных гениталий была заподозрена ЛГН.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена гомозиготная мутация в гене STAR — замена нуклеотида G на C в последнем положении акцепторного сайта сплайсинга в интроне 5 (IVS5 — 1G > C). Данная мутация приводит к изменению последовательности интрон-экзонного стыка cctggtag/G на cctgtac/G (консенсусная последовательность: Y_nNYAG/G, где Y—C или T, N — любое основание) и, вероятно, к исключению экзона 6 в процессе сплайсинга (рис. 4, см. также таблицу). Мать и отец являются гетерозиготными носителями данной мутации.

Пациент Т., 7 мес. Фенотипическая девочка, кариотип 46 XX, направлена в ЭНЦ РАМН в возрасте 4 мес. Из анамнеза: девочка родилась смуглая, с 10-х суток появились обильные срыгивания, перестала прибавлять в массе. При обследовании выявлено: гиперкалиемия, гипонатриемия и низкий уровень кортизола, в связи с чем назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Близкородственный брак родители отрицают. В отделении ЭНЦ РАМН на фоне уменьшения доз глюко- и минералокортикоидов у девочки появились вялость, срыгивания, гиперкалиемия и гипонатриемия. При этом отмечалось снижение уровня 17-ОНП, значительное повыше-

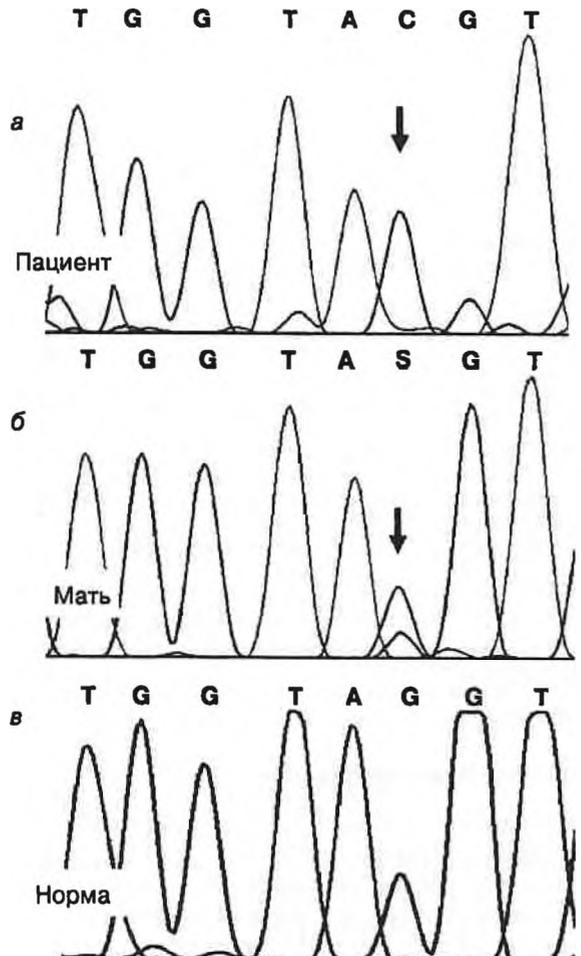


Рис. 4. Мутация в гене STAR — замена нуклеотида G на C. Фрагменты последовательности интрона 5 и экзона 6 гена STAR: а — гомозиготная замена G > C в последнем положении акцепторного сайта сплайсинга в интроне 5 (IVS5 — 1G > C) у пациента Ф.; б — гетерозиготная мутация в данном положении у матери пациента; в — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации. Обозначения нуклеотидов: S—C или G.

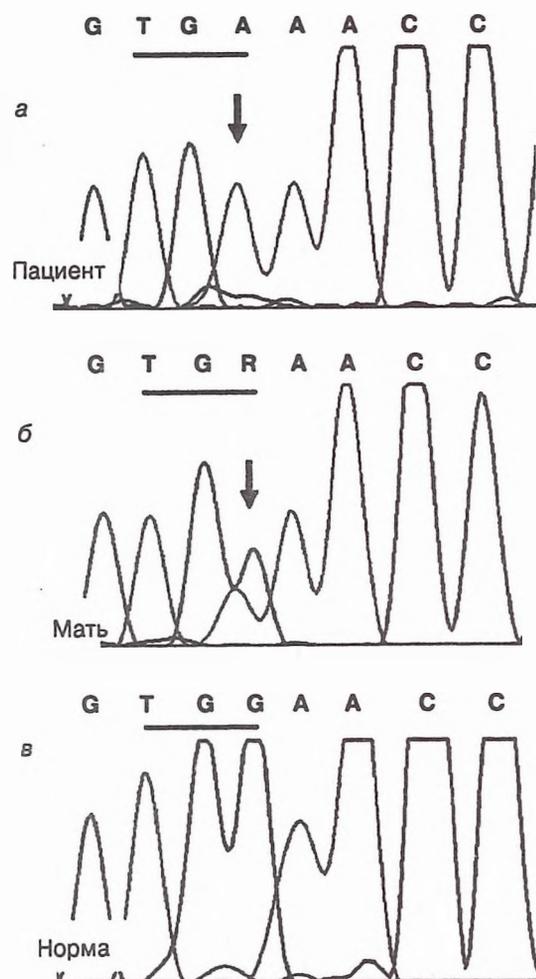


Рис. 5. Фрагменты последовательности экзона 4 гена STAR.

a — гомозиготная nonsense-мутация — замена G > A в кодоне триптофана в положении 147 с образованием стоп-кодона (W147X) у пациента Т.; *б* — гетерозиготная мутация в данном положении у матери пациента; *в* — нормальная последовательность. Стрелка указывает позицию мутации. Обозначения нуклеотидов: R—A или G.

ние АКТГ (более 3000 пг/мл) и АРП (17 нг/мл/ч). При УЗИ малого таза выявлены матка и яичники, при УЗИ надпочечников никаких видимых изменений обнаружено не было. На фоне назначения глюко- и минералокортикоидной терапии нормализовались показатели электролитов, уровень АКТГ снизился до 1000 пг/мл, АРП — до 10 нг/мл/ч.

При молекулярно-генетическом исследовании гена STAR у девочки была выявлена гомозиготная nonsense-мутация — замена нуклеотидного основания G на A в кодоне триптофана в положении 147, что приводит к образованию стоп-кодона TGA (W147X). Мать и отец оказались гетерозиготными носителями данной мутации (рис. 5, см. также таблицу).

Результаты и их обсуждение

Термин "липоидная гиперплазия надпочечников" был предложен в 1920 г. P. Brutschy [4], описавшим результаты аутопсии ребенка в возрасте 2 нед с ложным мужским гермафродитизмом. Однако еще в 1913 г. A. Tilp опубликовал протокол вскрытия новорожденного, где упоминается "выраженное накопление жира в надпочечниках". Позже сходные описания по данным аутопсии были опубликованы в 1948 г. J. Zahn [31] и в 1955 г. A. Sandison [27]. Между тем именно в работах A. Prader и H. Gurtner [24], а также A. Prader и R. Siebenmann [25] было высказано предположение о причинах

данного заболевания и указано на его отличия от других форм ВДКН. Первоначально A. Prader и R. Siebenmann [25] предположили, что в основе ЛГН лежит нарушение одного из ранних этапов стероидогенеза: превращения холестерина в прегненолон или прегненолона в прогестерон. Когда 5 лет спустя, в 1962 г. A. Bongiovanni [2] описал первые три случая дефицита 3 β -HSD, при котором нарушено превращение прегненолона в прогестерон, стало очевидно, что эти 2 формы ВДКН отличаются друг от друга. В 1962 г. A. Prader and G. Anders [26] в статье, посвященной генетике ЛГН, предположили, что заболевание связано с нарушением отщепления боковой цепи холестерина. В последующем было получено экспериментальное подтверждение наличия дефекта именно на этом начальном этапе стероидогенеза [10, 16].

Первый этап биосинтеза стероидных гормонов, превращение холестерина в прегненолон, катализируется ферментом P450 $_{ssc}$ (фермент отщепления боковой цепи холестерина, 20,22-десмолаза), кодируемым геном CYP11A1 [8, 22]. Между тем исследование гена CYP11A у группы пациентов с липоидной гиперплазией коры надпочечников не выявило в нем никаких изменений, что указывало на иной механизм развития синдрома Прадера [18]. В 1994 г. B. Clark и соавт. [9] клонировали из клеток Лейдига мыши кДНК белка StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein — стероидогенный острый регуляторный белок), который отвечает за лимитирующую стадию стероидогенеза, регулируя транспорт холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, где и происходит первый этап биосинтеза стероидов. Физическое разъединение субстрата (холестерина) и фермента (P450 $_{ssc}$) ограничивает синтез стероидов в отсутствии стресса, тогда как стимуляция надпочечников АКТГ ведет в первую очередь к быстрому увеличению уровня матричной РНК StAR [5, 11]. Вновь синтезированный предшественник белка StAR, имеющий мол. массу 37 кД, сразу же связывается с митохондриями и встраивается в мембрану. Соединяя наружную и внутреннюю мембраны митохондрии, белок StAR образует канал, по которому холестерин транспортируется в митохондрии [11].

В 1995 г. T. Sugawara и соавт. [28] клонировали ген STAR человека и картировали его на коротком плече хромосомы 8 (8p11.2). Они показали, что ген общей длиной 8 т. п. н. состоит из 7 экзонов и на 80–90% гомологичен генам STAR других млекопитающих (овца, свинья, корова, мышь, крыса). Этой же группой было установлено, что ген STAR экспрессируется в таких стероидогенных тканях, как надпочечники и гонады [28]. В 1995 г. D. Lin и соавт. [19] впервые описали мутации в гене STAR, приводящие к образованию стоп-кодонов у трех пациентов с ЛГН. В 1997 г. была создана мышь с нокаутированным геном STAR [6]. При рождении животные оказались абсолютно здоровыми, за исключением того, что все они были фенотипически женского пола, что указывало на нарушение внутриутробного синтеза тестостерона. Вскоре после рождения StAR-дефицитные мышата погибали от дистресс-синдрома или гиповолемии, предположительно, вследствие надпочечниковой недоста-

точности. При вскрытии в надпочечниках и яичках было обнаружено накопление липидов, тогда как яичники оставались интактными, что объясняется отсутствием в них активного стероидогенеза в период внутриутробной жизни [6].

К настоящему времени известно более 30 различных мутаций, приводящих к нарушению функции белка StAR и развитию ЛГН [3, 22]. Всего в литературе имеются описания свыше 70 случаев ЛГН [7], более половины из которых диагностированы в Японии и Корее. В этих двух странах частота носительства мутации Q258X в гене *STAR* составляет 1:200 и ЛГН является второй по частоте распространенности после дефицита 21-гидроксилазы формой ВДКН [23]. До недавнего времени все случаи ЛГН были ассоциированы именно с мутациями в гене *STAR*, тогда как дефектов в гене *CYP11A1*, первоначальном гене-кандидате при ЛГН, обнаружено не было. W. Miller [20] даже высказал предположение, что дефекты *CYP11A1* несовместимы с вынашиванием беременности, так как P450_{scc} необходим для синтеза прогестерона плацентой, тогда как ген белка StAR не экспрессируется в этом стероидогенном органе. Между тем в течение последних нескольких лет были опубликованы данные о нескольких случаях ЛГН, обусловленных дефектами гена *CYP11A1* [14, 15, 29].

Дефект белка StAR приводит к тотальному нарушению синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах [3]. В развитии патологического процесса имеют значение два фактора: дефицит субстрата, необходимого для начала синтеза стероидов, и повреждение функционально активной стероидогенной ткани за счет стимуляции тропными гормонами с постепенным накоплением внутри клетки сложных эфиров холестерина [3]. Отсутствие синтеза минерало- и глюкокортикоидов манифестирует симптомами надпочечниковой недостаточности уже в течение первых двух недель жизни, а иногда (как у одного из наших пациентов) и в течение первых нескольких суток после рождения. Отмечаются срыгивание, рвота, анорексия, потеря массы тела, пигментация кожи. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств, что, по-видимому, можно отнести к неспецифичным проявлениям гипогликемии вследствие тяжелого дефицита глюкокортикоидов. При биохимическом анализе крови определяются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический ацидоз, гипогликемия и повышение уровня мочевины. Повышена экскреция натрия с мочой. Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных гениталий, но при этом, однако, происходит регресс дериватов женских внутренних гениталий (ложный мужской гермафродитизм). У девочек формирование наружных и внутренних гениталий не нарушено. Гипофункция яичников может проявиться лишь на фоне стимуляции тропными гормонами в пубертатном периоде [12, 30].

Диагноз липоидной гиперплазии коры надпочечников ставится на основании сочетания клиники надпочечниковой недостаточности, ложного мужского гермафродитизма (у генетических маль-

чиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Ряд авторов, однако, отмечают, что в течение первых месяцев жизни иногда может сохраняться остаточная секреция кортизола и альдостерона [21]. С возрастом, по мере накопления холестерина, кора надпочечников полностью утрачивает функциональную активность. Так как специфические гормональные маркеры при данном варианте ВДКН отсутствуют, решающим в постановке диагноза является молекулярно-генетическое исследование. У обследованных нами пациентов было выявлено 4 различных мутации в гене *STAR*, характер каждой из которых (мутация сплайсинга, нонсенс-мутации, делеция одного нуклеотида) позволяет прогнозировать полное выпадение функции кодируемого белка. Одна из четырех мутаций (W250X), выявленная нами в русском семье, была описана ранее также у пациента славянского происхождения, у которого симптомы надпочечниковой недостаточности манифестировали к концу 1-й недели жизни [17]. Три другие мутации (P129ΔC, IVS5 — 1G > C и W147X) выявлены нами впервые.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюльпанов А. Н., Калинин Н. Ю., Калинин С. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 1. — С. 20—26.
2. Bongiovanni A. M. // J. Clin. Invest. — 1962. — Vol. 41. — P. 2086—2092.
3. Bose H. S., Sugawara T., Strauss J. F. III, Miller W. L. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, N 25. — P. 1870—1878.
4. Brutschy P. // Frankfurt. Z. Pathol. — 1920. — Bd 24. — S. 203—240.
5. Caron K. M., Ikeda Y., Soo S. C. et al. // Mol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 11, N 2. — P. 138—147.
6. Caron K. M., Soo S. C., Wetsel W. C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, N 21. — P. 11540—11545.
7. Chen X., Baker B. Y., Abduljabbar M. A., Miller W. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 2. — P. 835—840.
8. Chung B. C., Matteson K. J., Voutilainen R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83, N 23. — P. 8962—8966.
9. Clark B. J., Wells J., King S. R., Stocco D. M. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 45. — P. 28314—28322.
10. Degenhart H. J., Visser H. K., Boon H., O'Doherty N. J. // Acta Endocrinol. — 1972. — Vol. 71, N 3. — P. 512—518.
11. Epstein L. F., Orme-Johnson N. R. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266, N 29. — P. 19739—19745.
12. Fujieda K., Tajima T., Nakae J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99, N 6. — P. 1265—1271.
13. Gonzalez A. A., Reyes M. L., Carvajal C. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 946—951.
14. Hiort O., Holterhus P. M., Werner R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 1. — P. 538—541.
15. Katsumata N., Ohtake M., Hojo T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 8. — P. 3808—3813.
16. Koizumi S., Kyoya S., Miyawaki T. M. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1977. — Vol. 77, N 3. — P. 301—306.
17. Korsch E., Peter M., Hiort O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1628—1632.
18. Lin D., Gitelman S. E., Saenger P., Miller W. L. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 6. — P. 1955—1962.
19. Lin D., Sugawara T., Strauss J. F. III et al. // Science. — 1995. — Vol. 267, N 5205. — P. 1828—1831.
20. Miller W. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1399—1400.
21. Miller W. L., Strauss J. F. III. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1999. — Vol. 69, N 1—6. — P. 131—141.

22. Morohashi K., Fujii-Kuriyama Y., Okada Y. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81, N 15. — P. 4647—4651.
23. Nakae J., Tajima T., Sugawara T. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6, N 4. — P. 571—576.
24. Prader A., Gurtner H. P. // Helv. Paediatr. Acta. — 1955. — Vol. 10. — P. 397—412.
25. Prader A., Siebenmann R. E. // Helv. Paediatr. Acta. — 1957. — Vol. 12. — P. 569—595.
26. Prader A., Anders G. J. P. A. // Helv. Paediatr. Acta. — 1962. — Vol. 17. — P. 285—289.
27. Sandison A. T. // Arch. Dis. Childh. — 1955. — Vol. 30. — P. 538—541.
28. Sugawara T., Holt J. A., Driscoll D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, N 11. — P. 4778—4782.
29. Tajima T., Fujieda K., Kouda N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3820—3825.
30. Tanae A., Katsumata N., Sato N. et al. // Endocr. J. — 2000. — Vol. 47, N 5. — P. 629—634.
31. Zahn J. // Schweiz. Med. Wschr. — 1948. — Bd 78. — S. 480—486.

Поступила 20.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.6-055.25-053.1

Е. В. Панфилова¹, М. А. Карева¹, Г. С. Колесникова¹, И. С. Яровая¹, О. Н. Иванова¹,
Т. М. Атаманова¹, С. А. Прокофьев¹, Т. В. Семичева¹, П. М. Рубцов², В. А. Петеркова¹

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ¹

¹Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра РАМН (дир. — акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедов); ²Лаборатория гормонов и рецепторов Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Цель исследования — определение частоты неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности (НК21-ОН), подтвержденной наличием мутаций в гене CYP21, у девочек с пубертатной гиперандрогенией; оценка значимости клинических и гормональных маркеров неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности. Обследовано 85 девочек в возрасте 5—17 лет с гиперандрогенией (преждевременное пубархе, гирсутизм, acne vulgaris). Всем обследованным проведена проба с АКТГ (синактен-депо). При выявлении гормональных маркеров неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности (базальный уровень 17-ОН-П выше 9 нмоль/л и (или) после стимуляции АКТГ выше 45 нмоль/л) проводили анализ наиболее частых мутаций гена CYP21. Частота неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности, подтвержденной наличием мутаций в гене CYP21, среди девочек с гиперандрогенией составила 8,3%. Не выявлено клинических отличий между неклассической формой 21-гидроксилазной недостаточности и другими формами гиперандрогении. Основным гормональным маркером неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности — высокий базальный уровень 17-ОН-П (выше 20 нмоль/л). При данном заболевании глюкокортикоидная терапия показана больным с существенным ускорением роста и костного созревания, а также с нарушениями менструального цикла по типу олиго- или аменореи.

Ключевые слова: неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, 21-гидроксилазная недостаточность, гиперандрогения, преждевременное адренархе.

The study was undertaken to define the frequency of nonclassical 21-hydroxylase deficiency confirmed by CYP21 gene mutations in girls with pubertal hyperandrogenism, to estimate the value of clinical and hormonal markers of nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Eighty-five girls aged 5-17 years who had hyperandrogenism (pubertas precox, hirsutism, acne vulgaris). All the examinees underwent adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (Synacthen-depot) test. After detecting the hormonal markers of nonclassical 21-hydroxylase deficiency (the baseline level of 17-OHP being was above 9 nmol/l and/or above 45 nmol/l after ACTH stimulation), the authors analyzed the most common CYP21 gene mutations. The frequency of nonclassical 21-hydroxylase deficiency supported by CYP21 mutations in the girls with hyperadrogenism was 8.3%. There were no clinical differences between the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency and other forms of hyperandrogenism. The high baseline 17-OHP (> 20 nmol/l) is the most specific hormonal marker of nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Glucocorticoid therapy is indicated for patients with substantially accelerated growth and bone maturation and in those with menstrual irregularities as oligomenorrhea or amenorrhea.

Key words: nonclassical form of congenital adrenal cortical dysfunction, 21-hydroxylase deficiency, hyperadrogenism, pubertas precox.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа наследственных заболеваний, обусловленных дефектом биосинтеза кортизола. Самая частая форма ВДКН — дефицит 21-гидроксилазы, фермента, необходимого для превращения 17 α -гидроксипрогестерона (17-ОН-П) в 11-дезоксикортизол. В основе заболевания лежит мутация в гене CYP21, кодирующем 21-гидроксилазу. В зависимости от клинических проявлений выделя-

ют три формы этого заболевания. Сольтерьяющая и простая вирильная формы объединяются в группу классических форм дефицита 21-гидроксилазы. Для них характерна практически полная потеря ферментативной активности, пренатальная и быстро прогрессирующая постнатальная вирилизация. Неклассическая форма 21-гидроксилазного дефицита (НК21-ОН) обусловлена частичной потерей ферментативной активности (от 20 до 60% от нормы) [14]. Найденные и изученные мутации гена CYP21 классифицируются по степени потери активности 21-гидроксилазы, генотип обычно коррелирует с фенотипом [2, 3]. При НК21-ОН обнаружены точечные мутации в гене CYP21, которые приводят к замене одной аминокислоты: V281L, P30L, P453S [19]. С наибольшей частотой, дости-

¹Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-04-49096). Автоматическое секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" ИМБ РАН (<http://www.genome-centre.lagod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант № 00-04-55000).