

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. Tanaka 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 precoc, 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 hyperandrogenism 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, hyperandrogenism, pubertas precoc.

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. Сольтерная 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.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант № 00-04-55000).

гающей 3,7%, НК21-ОН встречается у евреев Ашкенази, у которых преобладает мутация гена V281L [15]. В японской популяции основной является мутация гена P30L [16].

НК21-ОН наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому для появления заболевания мутация должна присутствовать в обоих аллелях. Поэтому нередко встречается ситуация, когда мутация носит не гомозиготный, а сложный гетерозиготный характер, т. е. разные аллели несут разные мутации, один более "легкую", другой более "тяжелую". При этом фенотип определяется менее поврежденным аллелем [11]. Имеются сообщения о более выраженных симптомах вирилизации у пациенток, имевших компаундную мутацию, содержащую в одном аллеле "тяжелую" мутацию. Возможно, что именно с этим связана вариабельность клинических проявлений при НК21-ОН [6, 18]. Клинические проявления НК21-ОН выражаются в постнатальной андрогенизации различной степени, развивающейся, как правило, в пре- и пубертатный период. Наиболее частый манифестный симптом НК21-ОН у детей — это раннее лобковое и аксиллярное оволосение (адренархе). У девочек-подростков и взрослых женщин НК21-ОН проявляется гирсутизмом. Возможно нарушение менструальной функции и формирование поликистоза яичников, что может приводить к бесплодию. Однако у 50% женщин с НК21-ОН репродуктивная функция не нарушена [7].

Гормональным маркером НК21-ОН служит повышенный уровень 17-ОН-П — как базальный, так и стимулированный введением АКТГ. Однако в настоящее время отсутствуют четкие диагностические гормональные критерии диагноза НК21-ОН, что приводит к гипердиагностике этой формы заболевания у девочек-подростков и женщин с гиперандрогенией и неоправданному назначению им глюкокортикоидной терапии.

Цель исследования состояла в определении частоты НК21-ОН, подтвержденной наличием мутаций в гене CYP21, среди девочек с пубертатной гиперандрогенией и оценке значимости клинических и гормональных маркеров НК21-ОН.

Материалы и методы

В Институте детской эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН обследовано 85 девочек в возрасте 5—17 лет, обратившихся с жалобами на преждевременное пубархе (ПП) — появление лобкового оволосения в возрасте до 8 лет, гирсутизм, *асне vulgaris*. Для оценки функции надпочечников определяли концентрации 17-ОН-П, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), тестостерона, кортизола сыворотки крови, как базальные, так и после стимуляции АКТГ (синактендепо) через 10 и 24 ч после введения. Гормональные исследования проводили в лаборатории гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров). Уровень 17-ОН-П и ДГЭАС определяли с использованием коммерческих наборов "DRG" (США). Уровень тестостерона и кортизола определяли с помощью автоматизированной системы "Vitros Eci" ("Ortho-Clinical Diagnostics Inc", Великобритания).

С началом менархе определение уровня гормонов проводили на 5—7-й день менструального цикла. НК21-ОН диагностировали, если базальный уровень 17-ОН-П был выше 9 нмоль/л и (или) если на фоне стимуляции АКТГ он превышал 45 нмоль/л. Данные стандарты предложены М. New и соавт. [13] и определены как 2SD от нормативных значений [1]. Анализ мутаций в гене CYP21 проводили в отделе иммуногенетики Эндокринологического научного центра РАМН (руководитель — канд. мед. наук С. А. Прокофьев) девочкам с предполагаемым диагнозом НК21-ОН. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациенток по модифицированной методике N. Gemmel и S. Akiyama [8] (высаливание хлористым литием). Выявление делеций/крупных перестроек и точечных мутаций в гене CYP21 проводили по методике A. Wedell и H. Luthman с модификациями [17]. Селективно амплифицировали фрагменты гена CYP21, используя праймеры, комплементарные участку экзона 3, в котором в псевдогене 21-гидроксилазы находится делеция 8 п. н. Полученные в результате амплификации фрагменты ДНК использовали для генотипирования 10 точечных мутаций (V281L, P30L, Q318X, P453S, I2 spl, R356W, I172N, L306inT, V237E, G291S) методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции. В тех случаях, когда были выявлены гормональные маркеры НК21-ОН, а аллельспецифическая амплификация не выявила мутаций, проводили прямое секвенирование гена CYP21 с помощью набора "Cycle Reader DNA Sequencing Kit" ("MBI Fermentas", Литва) ручным методом или с помощью набора реактивов "ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1" с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК "ABI PRISM 3100-Avant".

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 ("StatSoft Inc.", США). Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента (*T*-тест).

Результаты и их обсуждение

Результаты молекулярно-генетического анализа. Гормональные маркеры НК21-ОН обнаружены у 21 пациентки, что составило 24,7% от общего числа обследованных с клиническими симптомами гиперандрогении. Молекулярно-генетически НК21-ОН подтверждена лишь у 7 пациенток. Выявлены следующие мутации гена CYP21: V281L/V281L (у 3 больных), V281L/I172N, V281L/R356W, P30L/Q318X, P30L/I2splice. Таким образом, частота НК21-ОН, подтвержденной наличием мутаций в гене CYP21, среди девочек с гиперандрогенией составила 8,3%. Эти данные согласуются с результатами многих других исследований. Отсутствие четких представлений о клинических и гормональных критериях НК21-ОН приводит к значительным колебаниям данных о частоте заболевания в группе девочек с гиперандрогенией. При использовании

Таблица 1

Клинические и гормональные показатели у девочек с выявленными мутациями гена CYP21

Средний возраст, годы	Клинические проявления	Гипертрофия клитора	SDS роста по ХВ	КВ/ХВ	17-ОН-П (базальный/стимулированный АКТГ, нмоль/л)	Мутации гена CYP21
6,8	Преждевременное адренархе с 4,5 лет	Нет	0,9	1,6	24,5 139	V281L/V281L
7,3	Преждевременное адренархе с 5 лет	Нет	1,97	1,6	58,2 81,3	V281L/V281L
6,4	Преждевременное адренархе с 5,5 лет	Есть	1,96	1,8	150 213	P30L/I2splice
6,1	Преждевременное адренархе с 5,5 лет	Есть	1,86	1,4	38,7 84,3	P30L/Q318X
15,3	Гирсутизм, acne vulgaris	Есть	-0,28	—	25,9 75,7	V281L/I172N
15,4	Аменорея 2, гирсутизм	Есть	0,75	—	33,7 258	V281L/R357W
15,1	Олигоменорея, гирсутизм	Есть	0,02	—	43,8 75,3	V281L/V281L

Примечание. Здесь и в табл. 3 в числителе — базальный уровень гормона, в знаменателе — стимулированный АКТГ.

лишь гормональных критериев частота НК21-ОН варьировала от 0 до 54% в различных по клиническим проявлениям группах [9, 12]. Частота НК21-ОН, подтвержденной наличием мутаций в гене CYP21, составила 4—8% [5, 20].

В 4 случаях нами обнаружены сочетанные (компаундные) мутации (один аллель со "слабой", а второй с "тяжелой" мутацией гена CYP21). У 3 больных выявлена типичная для НК21-ОН гомозиготная мутация V281L. Преобладание компаундных мутаций у пациенток с НК21-ОН отмечено и другими авторами [6, 18]. У наших больных выявлены 2 слабых мутации, определяющие фенотип НК21-ОН: V281L и P30L. Эти мутации в разной степени снижают ферментативную активность. Мутация P30L приводит к более выраженному ферментативному

нарушению — остаточная активность составляет 30%, тогда как при мутации V281L остаточная активность составляет 50—60%. Поэтому логично предположить, что клинические проявления заболевания у носителей этих двух мутаций будут различными. Нами не выявлено различий в клинических симптомах заболевания и уровне 17-ОН-П у девочек, имевших мутации V281L и P30L. Возможно, это объясняется малым количеством наблюдений. В табл. 1 приведены клинические и гормональные показатели девочек, имеющих мутации в гене CYP21.

Клинические сопоставления. После получения результатов молекулярно-генетического обследования мы сопоставили клинические и гормональные параметры у пациенток с мутациями (1-я груп-

Таблица 2

Клинические характеристики девочек с гиперандрогенией (n = 85)

Клинический показатель	1-я группа (n = 7)		2-я группа (n = 14)		3-я группа (n = 64)	
	ПП (n = 4)	ПГА (n = 3)	ПП (n = 10)	ПГА (n = 4)	ПП (n = 34)	ПГА (n = 30)
Средний возраст на момент обследования, годы	6,3 ± 0,7	15,3 ± 0,07	7,3 ± 1,9	14,9 ± 1,8	7,9 ± 1,6	15,6 ± 1,4
Возраст появления вторичных половых признаков:						
телархе	—	н/д	—	9,8 ± 1,0	—	9,6 ± 1,3
пубархе	5,3 ± 0,4**	н/д	6,5 ± 0,9	8,8 ± 1,1	6,2 ± 1,4	8,2 ± 1,9
менархе	—	12,5 ± 0,8	—	12,7 ± 0,3	—	11,8 ± 1,2
SDS роста по ХВ	1,9 ± 0,06*	0,2 ± 0,5	0,9 ± 0,9	0,21 ± 0,7	1,4 ± 0,8	0,7 ± 0,7
КВ/ХВ	1,6 ± 0,1*	—	1,2 ± 0,1	—	1,1 ± 0,2	—
SDS ИМТ	0,2 ± 0,02	0,6 ± 0,1	0,2 ± 0,6	0,2 ± 1,1	0,8 ± 0,07	0,8 ± 0,05
Симптомы гиперандрогении (число пациенток):						
ПП	4	н/д	10	3	35	15
гирсутизм	—	2	—	4	—	29
Acne vulgaris	2	2	2	4	—	21
олигоменорея	—	1	—	3	—	14
аменорея	—	1	—	—	—	3
гипертрофия клитора	1	2	—	—	—	2
Признаки поликистоза яичников по данным УЗИ (число пациенток):						
увеличение объема яичников	—	—	—	4	—	19
мелкокистозные изменения яичников	—	3	—	4	—	30

Примечание. * — $p < 0,05$ между 1-й, 2-й и 3-й группой, ** — $p < 0,01$ между 1-й, 2-й и 3-й группой; н/д — значения недостоверны.

па) и без мутаций в гене CYP21, но с гормональными маркерами НК21-ОН (2-я группа, табл. 2).

В группу сравнения также вошли пациентки с гиперандрогенией, не имевшие гормональных маркеров НК21-ОН (3-я группа). Группы были рандомизированы по возрасту и соответственно клиническим проявлениям заболевания. Девочки допубертатного возраста имели ПП, девочки пубертатного возраста имели кожные проявления гиперандрогении (ПГА). Естественно, что значительные различия по численному составу групп не дают возможности выявить статистически значимых закономерностей по многим показателям, имеющим перекрестные значения.

В 1-ю группу было включено 7 пациенток с НК21-ОН, подтвержденной молекулярно-генетическим анализом: 4 из них в возрасте $6,3 \pm 0,7$ года были обследованы в связи с ПП, 3 пациентки обследованы в возрасте $15,3 \pm 0,07$ года. В первом случае поводом для обращения было увеличение клитора и аспе *vulgaris* (менструальная функция не была нарушена), во втором — гирсутизм и олигоменорея, в третьем — гирсутизм и вторичная аменорея. Во 2-ю группу было включено 14 пациенток (с ПП — 10 больных, с ПГА — 4), у которых выявлены гормональные маркеры НК21-ОН, но отсутствовали мутации в гене CYP21. В 3-ю группу вошли 64 человека (с ПП — 34, с ПГА — 30), у которых отмечены нормальные показатели 17-ОН-П до и после стимуляции АКТГ.

Показатели SDS индекса массы тела не отличались в исследуемых группах. Все пациентки имели нормальные показатели массы тела.

При оценке ростовых показателей обнаружено, что у пациенток с открытыми зонами роста (ПП) в 1-й группе скорость роста и костного созревания выше, чем во 2-й и 3-й группах (SDS роста $1,9 \pm 0,06$; $0,9 \pm 0,9$ и $1,4 \pm 0,8$ — $p < 0,05$; KB/XB $1,6 \pm 0,1$; $1,2 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ — $p < 0,05$). У пациенток старшего возраста с закрытыми зонами роста (ПГА) показатели роста практически не отличались (SDS роста $0,2 \pm 0,5$; $0,21 \pm 0,7$ и $0,7 \pm 0,7$). Таким образом, пре- и пубертатная гиперандрогения любой этиологии не оказывала негативного влияния на конечный рост пациенток. В 1-й группе среди девочек допубертатного возраста отмечено более раннее появление лобкового оволосения (в

среднем $5,3 \pm 0,4$) по сравнению со 2-й и 3-й группами ($6,5 \pm 0,9$ и $6,2 \pm 1,4$ — $p < 0,01$).

В 1-й группе с более высокой частотой выявлялась андрогенизация наружных гениталий: у 5 из 7 пациенток отмечалась умеренная гипертрофия клитора (Prader 2). Во 2-й группе гипертрофии клитора не выявлено. В 3-й группе у 2 пациенток с ПГА отмечена легкая гипертрофия клитора.

Таким образом, в 1-й группе нами отмечены достоверно значимые клинические симптомы гиперандрогении: ускорение роста и костного возраста, раннее развитие полового оволосения, вирилизация наружных гениталий, однако самостоятельного диагностического значения эти признаки не имеют из-за их высокой распространенности в других исследуемых группах. Вероятно, не существует четких клинических критериев, позволяющих предположить НК21-ОН у девочек с пре- и пубертатной гиперандрогенией. К подобному выводу приходят и авторы других исследований [4, 10].

Гормональные сопоставления. Анализ содержания стероидов показал, что во всех исследуемых группах уровни ДГЭАС, тестостерона, кортизола — как базальные, так и после стимуляции — достоверно отличались (табл. 3). Достоверно группы различались только по уровню 17-ОН-П. Особый интерес вызывает различие этих показателей в 1-й и 2-й группах, которые при первичном обследовании были определены как НК21-ОН, однако лишь в 1-й группе были найдены мутации в гене CYP21.

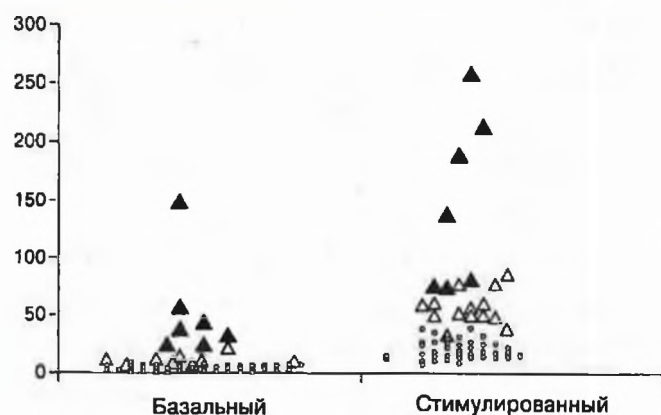
Показатели базального 17-ОН-П в 1-й группе были значительно выше, чем во 2-й (больные с ПП — $67,9 \pm 43,5$ и $7,3 \pm 3,0$ нмоль/л соответственно; $p < 0,05$; больные с ПГА — $34,4 \pm 8,9$ и $12,1 \pm 5,1$ нмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Различия в показателях стимулированного уровня 17-ОН-П (девочки с ПП — $160,1 \pm 91,7$ и $64,9 \pm 15,6$ нмоль/л соответственно; $p < 0,001$; девочки с ПГА — $166,9 \pm 72,1$ и $49,9 \pm 9,8$ нмоль/л соответственно; $p < 0,05$) также достоверны, но имелся индивидуальный перекрест показателей (см. рисунок). Таким образом, у больных 1-й группы, имеющих мутации в гене CYP21, характерные для НК21-ОН, показатели как базального, так и стимулированного 17-ОН-П значительно повышены. У части пациенток 2-й группы с базальными показателями в пределах нормы уровень 17-ОН-П при стимуляции

Таблица 3

Содержание стероидных гормонов (в нмоль/л) у девочек с гиперандрогенией ($n = 85$)

Показатель	1-я группа ($n = 7$)		2-я группа ($n = 14$)		3-я группа ($n = 64$)	
	ПП ($n = 4$)	ПГА ($n = 3$)	ПП ($n = 10$)	ПГА ($n = 4$)	ПП ($n = 34$)	ПГА ($n = 30$)
17-ОН-П	$67,9 \pm 43,4^*$ $160,1 \pm 91,7^{**}$	$34,4 \pm 8,9^*$ $166,9 \pm 72,1^*$	$7,3 \pm 3,0$ $64,9 \pm 15,6$	$12,1 \pm 5,1$ $49,9 \pm 9,8$	$2,8 \pm 1,8$ $18,5 \pm 8,0$	$3,9 \pm 1,6$ $20,3 \pm 5,5$
ДГЭАС	— $1\ 629 \pm 199$	$6\ 399 \pm 240$	$2\ 610 \pm 583$	$5\ 637 \pm 141$	$2\ 476 \pm 63$	$5\ 950 \pm 1\ 914$
Тестостерон	$2,2 \pm 0,1^*$ —	$2,5 \pm 0,8$ $4,6 \pm 0,9^*$	$1,1 \pm 0,5$ $1,5 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,6$ $2,2 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$ $1,7 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,6$ $2,7 \pm 0,6$
Кортизол	377 ± 102 —	361 ± 111 $1\ 250 \pm 184$	380 ± 107 $1\ 545 \pm 437$	403 ± 190 $1\ 252 \pm 345$	286 ± 144 $1\ 298 \pm 234$	$392,1 \pm 180$ $1\ 509 \pm 411$

Примечание. * — $p < 0,05$ различия между 1-й, 2-й и 3-й группой; ** — $p < 0,001$ различия между 1-й, 2-й и 3-й группой.



Сопоставление уровня 17-ОН-П (в нмоль/л) в исследуемых группах до и после стимуляции АКТГ (синактен-депо).

▲ — 1-я группа (НК21-ОН), подтвержденная наличием мутаций в гене СУР21; △ — 2-я группа (гормональные маркеры НК21-ОН); ○ — 3-я группа (пубертатная гиперандрогения).

значительно повышался. Тем не менее, мутации в гене СУР21 у них не найдены.

Данные динамического контроля. Остается неясным механизм гормональной дисрегуляции у девочек 2-й группы. Прямое секвенирование кодирующих областей (экзонов) гена СУР21 у двух пациенток 2-й группы с наиболее высокими показателями 17-ОН-П не выявило мутаций. Возможно, существуют другие, не найденные нами и не описанные ранее мутации в некодирующих регуляторных областях гена СУР21. Представляют также интерес данные динамического наблюдения. 6 пациенток 1-й группы получали лечение глюкокортикоидами (4 больные — преднизолон, 2 — гидрокортизон) в суточной дозе $15,9 \pm 2,6$ мг/м² в пересчете на гидрокортизон. Период наблюдения составил от 6 мес до 13 лет. Уровень 17-ОН-П на фоне терапии сохранялся умеренно повышенным, несмотря на адекватную дозу глюкокортикостероидов, и составил в среднем $14,2 \pm 5,4$ нмоль/л. На фоне терапии у девочек с ПП отмечено уменьшение скорости роста (SDS скорости роста $2,07 \pm 0,8$). У девочек с ПГА у одной пациентки с олигоменореей через 8 мес после начала терапии восстановился регулярный менструальный цикл. У пациентки с вторичной аменореей менструации возобновились через 2 мес после начала терапии глюкокортикоидами, однако регулярный менструальный цикл установился лишь через 1,5 года. Согласно опубликованным данным, более одной трети пациенток с НК21-ОН репродуктивного возраста имеют нарушение менструального цикла по типу олигоменореи [4]. Это объясняется ароматизацией в периферических тканях андрогенов, секретирующихся в избыточном количестве, что приводит к гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Избыток эстрадиола и эстрогена по принципу обратной связи снижает секрецию ФСГ и увеличивает продукцию ЛГ. Это приводит к нарушению созревания фолликула и, следовательно, ановуляторным менструальным циклам и бесплодию. Терапия глюкокортикоидами восстанавливает овуляторные циклы у большинства больных [7]. Однако, по данным тех же исследователей, у половины пациенток репродуктивного возраста бе-

ременность наступала спонтанно, без терапии глюкокортикоидами. Тем не менее, не у всех пациенток с НК21-ОН выявляется дисфункция яичников и, как следствие, репродуктивные нарушения.

Во 2-й группе 4 пациентки (3 с ПП и 1 с ПГА) получали глюкокортикоиды (1 больная — дексаметазон, 3 — преднизолон) в течение 2—7 лет. Суточная доза в пересчете на гидрокортизон составила $6,9 \pm 2,5$ мг/м². Несмотря на небольшую дозу глюкокортикоидов, уровень 17-ОН-П на фоне терапии был значительно ниже верхних нормативных значений — $2,4 \pm 0,6$ нмоль/л.

Одна пациентка прекратила прием глюкокортикоидов самостоятельно, у 4 терапия глюкокортикоидами была отменена в связи с низкими показателями 17-ОН-П на фоне лечения. После отмены лечения уровень 17-ОН-П оставался в пределах нормы и сохранялся таким в течение всего дальнейшего периода наблюдения, составившего 4—6 лет. При проведении повторной пробы с синактеном-депо не получено значений 17-ОН-П, характерных для НК21-ОН: стимулированный уровень 17-ОН-П колебался от 12 до 28 нмоль/л. У этих пациенток сохранялись проявления кожного вирилизма: гирсутизм, аспе vulgaris. Менструальная функция во всех случаях не была нарушена. Одна пациентка в возрасте 19 лет имела беременность, протекавшую без осложнений и завершившуюся родами здорового мальчика. Одна девушка в настоящее время беременна на сроке 25 нед, беременность протекает без осложнений. Глюкокортикоиды во время беременности пациентки не получали.

Таким образом, гиперандрогения и подъем уровня 17-ОН-П у пациенток 2-й группы, по-видимому, имеют функциональный характер и обусловлены внутриадренальными, независимыми от ферментативных блоков изменениями, которые проявляются в период адrenaрхе. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных как на изучение патогенетических механизмов данного феномена, так и на выбор врачебной тактики. Предварительные данные позволяют высказать предположение о необоснованности назначений глюкокортикоидов девочкам с умеренным повышением стимулированных уровней 17-ОН-П.

Выводы

1. Частота НК21-ОН, подтвержденной наличием мутаций в гене СУР21, в группе девочек с преждевременным адrenaрхе и пубертатной гиперандрогенией составила 8,3%.

2. Клинические симптомы НК21-ОН (ПП, гирсутизм, аспе vulgaris) не являются специфичными для данного заболевания и не имеют дифференциально-диагностического значения, однако слабая андрогенизация гениталий в виде гипертрофии клитора, особенно у девочек с преждевременным адrenaрхе — признак, настораживающий в отношении НК21-ОН.

3. У пациенток с НК21-ОН, подтвержденной наличием мутаций в гене СУР21, значительно повышен базальный и стимулированный уровень

17-ОН-П. Наиболее достоверным гормональным критерием НК21-ОН следует считать базальный уровень 17-ОН-П, превышающий 20 нмоль/л.

4. Среди девочек с НК21-ОН с преждевременным адrenaрхе глюкокортикоидной терапии требуются большие с прогрессирующей андрогенизацией, существенным ускорением темпов физического развития, а среди девочек с пубертатной гиперандрогенией показанием к началу терапии глюкокортикоидами являются нарушения менструального цикла по типу олиго- или аменореи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002.
2. Дедов И. И., Калинин Н. Ю., Семичева Т. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — № 4. — С. 3—6.
3. Карева М. А., Дедов И. И., Орловский И. В. и др. // Молекуляр. мед. — 2004. — № 2. — С. 60—65.
4. Azziz R., Dewailly D., Owerbach D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 4. — P. 810—815.
5. Dacou-Voutetakis C., Dracopoulou M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1570—1574.
6. Deneux C., Tardy V., Dib A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 207—213.

7. Feldman S., Billaud L., Tharlabard J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 3. — P. 635—639.
8. Gemmel N. J., Akiyama S. // Trends Genet. — 1996. — Vol. 12, N 9. — P. 338—339.
9. Hawkins L., Chaslow F., Blethen S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 248—253.
10. Moran C., Azziz R. // Semin. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 21, N 3. — P. 295—300.
11. Morel Y., Miller W. // Adv. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 20. — P. 1—68.
12. Morris A., Reiter O., Geffner M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69, N 4. — P. 709—715.
13. New M., Lorenzen F., Lerner A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57, N 2. — P. 320—326.
14. Sherman S., Aston S., Morton N. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1988. — Vol. 42, N 2. — P. 830—838.
15. Speiser P., Dupont B., Rubinstein P. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1985. — Vol. 37, N 4. — P. 650—657.
16. Tajima T., Fujieda K., Nakae J. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 4. — P. 493—497.
17. Wedell A., Luthman H. // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2, N 5. — P. 499—504.
18. Weintrob N., Brautbar C., Pertzalan A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143, N 1. — P. 397—403.
19. White P., Speiser P. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245—291.
20. Yarmar S., Dursun A., Oguz F., Alagol F. // Endocr. J. — 2004. — Vol. 51, N 1. — P. 31—36.

Поступила 18.07.05

© С. В. ШИРШЕВ, С. А. ЗАМОРИНА, 2006

УДК 612.018.2:577.175.327].06:612.014.1-055.2].08

С. В. Ширшев, С. А. Заморина

ВЛИЯНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА¹

Лаборатория экологической генетики микроорганизмов (зав. — проф. С. В. Ширшев) Института экологии и генетики микроорганизмов (дир. — проф. В. А. Демаков) УрО РАН, Пермь

Изучено влияние физиологических доз хорионического гонадотропина (ХГ) на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов женщин, находящихся в разных фазах менструального цикла. Установлено, что ХГ (100 МЕ/мл) угнетает базальный уровень продукции активных форм кислорода моноцитами и снижает (10 и 100 МЕ/мл) продукцию миелопероксидазы независимо от фазы цикла. Показано, что в фолликулярную фазу цикла ХГ (10 и 100 МЕ/мл) угнетает фагоцитарную активность моноцитов, но одновременно в дозе 100 МЕ/мл повышает латексиндуцированную продукцию активных форм кислорода. В лютеиновую фазу цикла ХГ оказывает opposite эффекты: угнетает показатели латексиндуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) и стимулирует фагоцитарную активность моноцитов, причем между этими показателями выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость. Таким образом, роль ХГ в регуляции окислительной и фагоцитарной функций моноцитов периферической крови фертильных женщин зависит от фазы менструального цикла и степени активации моноцитов.

Ключевые слова: хорионический гонадотропин, моноциты, фазы менструального цикла.

The effect of physiological doses of chorionic gonadotropin (CG) on monocytic oxidative and phagocytic activities was studied in females having different phases of a menstrual cycle. CG (100 IU/ml) was found to suppress the baseline monocytic production of active oxygen forms and to lower (10 and 100 IU/ml) the generation of myeloperoxidase irrespective the phase of the cycle. In the follicular phase of the cycle, CG (10 and 100 IU/ml) was shown to inhibit monocytic phagocytic activity, but when given in a dose of 100 IU/ml, it concurrently enhanced the latex-induced production of active oxygen forms. In the lutein phase of the cycle, CG exerted opposite effects: it suppressed the parameters of latex-induced luminescence-dependent chemiluminescence and stimulated monocytic phagocytic activity, moreover, a significant inverse correlation between these parameters. Thus, the role of CG in the regulation of oxidative and phagocytic functions of peripheral monocytes in fertile women depends on the phase of a menstrual cycle and the degree of monocytic activation.

Key words: chorionic gonadotropin, monocytes, menstrual cycle phases.

Известно, что оплодотворенная яйцеклетка уже на уровне бластоцисты начинает продуцировать хорионический гонадотропин (ХГ), который модулирует иммунные реакции матери, поддерживая

жизнеспособность полуаллогенного эмбриона [2, 9]. Концентрация ХГ достигает максимума к 9—11-й неделе беременности, затем снижается и держится на одном уровне вплоть до родов [13]. Гормон выполняет лютеотропную функцию в ранние сроки беременности, поддерживая желтое тело, и участвует в регуляции стероидогенеза у плода [6].

¹Работа поддержана грантом РФФИ-Урал 04-04-96063.